

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

BEPA 148

Volume 13 Número 148 abril/2016

BEPA

Boletim Epidemiológico Paulista

ISSN 1806-423-X

Volume 13 Nº 148

abril de 2016

Nesta edição

Alteração do aspecto de medicamentos: indicativo de desvios de qualidade <i>Altered appearance of medicines: a quality deviation indicative</i>	1
Programa de controle de qualidade interno para o diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV <i>internal Quality Control Program for HIV antibody testing</i>	11
Campanha Nacional de Vacinação Contra Influenza <i>National Vaccination Campaign Against Influenza</i>	19
Síndrome Respiratória Aguda Grave/Influenza (SRAG/Influenza) - Boletim Epidemiológico Semanal – Semana epidemiológica (Se) 17/2016 <i>Severe Acute Respiratory Syndrome/Influenza (SARS/Influenza) - Weekly Epidemiological Bulletin - Epidemiological Week (If) 17/2016</i>	29
Aplicações da PCR em tempo real no diagnóstico laboratorial da Febre Maculosa Brasileira <i>Applications of real-time PCR in laboratory diagnosis of Brazilian Spotted Fever</i>	35
Instruções aos Autores <i>Author's Instructions</i>	37

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: Marcos Boulos

Editor Executivo: Clelia Aranda

Editores Associados:

Dalton Pereira Fonseca Junior – Sucen/SES-SP

Hélio Hehl Caiaffa Filho – IAL/CCD/SES-SP

Lilian Nunes Schiavon – CTD/CCD/SES-SP

Luciana Hardt – IP/CCD/SES-SP

Marcos da Cunha Lopes Virmond – ILSL/CCD/SES-SP

Maria Clara Gianna – 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

Cristiano Corrêa de Azevedo Marques – IB/SES-SP

Dalma da Silveira – CVS/CCD/SES-SP

Dalva Marli Valério Wanderley – Sucen/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

Patrícia Sanmarco Rosa – ILSL/SES-SP

Coordenação Editorial:

Sylia Rehder

Maria de Fátima Costa Pires

Lilian Nunes Schiavon

Mirthes Ueda

Revisão:

Kátia Rocini

Projeto gráfico/editoração:

Kleiton Mendes de Brito

Marcos Rosado

Maria Rita Negrão

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

Consultores Científicos:

Alexandre Silva – CDC Atlanta

Carlos M. C. Branco Fortaleza – FM/Unesp/Botucatu-SP

Eliseu Alves Waldman – FSP/USP-SP

Exedito José de Albuquerque Luna – IMT/USP-SP

Gerusa Figueiredo – IMT/USP-SP

Gonzalo Vecina Neto – FSP-USP

Gustavo Romero – UnB/CNPQ

José Cássio de Moraes – FCM/SC-SP

José da Rocha Carvalheiro – Fiocruz-RJ

José da Silva Guedes – IB/SES-SP

Hiro Goto – IMT/USP-SP

Myrna Sabino – IAL/CCD/SES-SP

Paulo Roberto Teixeira – OMS

Ricardo Ishak – CNPQ/UF-Pa

Ricardo Kerti Mangabeira Albernaz – 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 de São Paulo

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

Alteração do aspecto de medicamentos: indicativo de desvios de qualidade

Altered appearance of medicines: a quality deviation indicative

Blanca Elena Ortega Markman; Maria Regina Walter Koschtschak; Jaqueline Kalleian Eserian; Márcia Lombardo; Alessandra Trindade Rodrigues dos Santos; Paula Beatriz Silva Passarin; Valéria Adriana Pereira Martins; Luz Marina Trujillo; Helena Miyoco Yano

Núcleo de Ensaios Físicos e Químicos em Medicamentos do Centro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes. Instituto Adolfo Lutz. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo – Brasil

RESUMO

O medicamento é um produto farmacêutico com finalidade profilática, curativa ou para fins de diagnóstico. A forma farmacêutica está relacionada à via de administração. O objetivo deste trabalho foi avaliar a alteração do aspecto de medicamentos, provenientes de queixas técnicas e de programas de monitoramento da qualidade. No período de 2010 a 2014, 119 amostras coletadas pelos Serviços de Vigilância Sanitária foram analisadas quanto ao aspecto e as alterações foram confrontadas com as especificações técnicas dos medicamentos, sendo que 73,1% das amostras foram insatisfatórias. Apresentaram resultados insatisfatórios 82,0% das suspensões e 63,0% dos comprimidos, principalmente devido a alterações na suspensibilidade e na cor, respectivamente. Os desvios de qualidade constatados estavam relacionados à forma farmacêutica, independente da propriedade farmacológica. A principal consequência do uso de medicamentos com aspecto alterado é a não adesão ao tratamento e a interrupção de esquemas terapêuticos de doenças com metas de erradicação, como tuberculose e sífilis. Os resultados insatisfatórios contribuem no direcionamento de ações estratégicas de políticas públicas de medicamentos, na criação de modelos de intervenção preventiva, na regulação sanitária e na promoção do uso racional de medicamentos, desta maneira evitando riscos sanitários.

PALAVRAS-CHAVE: Medicamento. Aspecto. Desvios de qualidade. Programas de monitoramento.

ABSTRACT

Medicines are target to prophylactic, healing or diagnosis actions. These products might be presented in different forms, according to the route of administration. The objective of this study was to evaluate the alteration of appearance in medicines, from samples generated from quality complaints and monitoring programs from health surveillance. In the period from 2010 to 2014, 119 samples were analyzed for aspect and the alterations were compared to technical specifications, where 73,1% of samples failed to meet the criteria from specifications. 82,0% of suspensions and 63,0% of tablets presented failing results, mostly due to suspensibility and color alterations, respectively. Quality deviation was related to the pharmaceutical presentation, despite of therapeutic class. The main consequence of the use of medicines with altered appearance is the non-adherence to treatment and the interruption of therapeutic schemes of disease eradication goals, such as tuberculosis and syphilis. The unsatisfactory results contribute to the strategic actions targeting public politics for medicines, in the creation preventive intervention actions, in sanitary regulation and in promoting the rational use of medicines, thus avoiding sanitary risks.

KEYWORDS: Medicines. Aspect. Quality deviation. Monitoring programs.

INTRODUÇÃO

Medicamento é um produto farmacêutico tecnicamente obtido ou elaborado com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico.¹ O uso adequado de medicamentos ocorre quando o paciente obtém acesso, utiliza-os conforme suas necessidades de saúde, cumpre o regime terapêutico e adere ao tratamento, melhorando a qualidade e expectativa de vida. Desta maneira, promove-se o uso racional de medicamentos, minimizando os riscos na sua utilização.²

Segundo Costa e colaboradores, o consumo de medicamentos é influenciado pela estrutura demográfica, fatores socioeconômicos, comportamentais, culturais, perfil de morbidade, características do mercado farmacêutico e das

políticas governamentais dirigidas ao setor. Os autores sugerem que a investigação desse conjunto de fatores permitiria compreender melhor o papel dos medicamentos no contexto da saúde pública.³

Os medicamentos são constituídos de substância ativa, que é responsável pela ação terapêutica e possíveis reações adversas, e de excipientes, que têm como função, entre outras, a incorporação do ativo.⁴ Os excipientes influenciam a solubilidade, estabilidade e propriedades físico-químicas do ativo, assim como têm um papel na obtenção de produtos uniformes, estáveis e de qualidade; em alguns casos, também influenciam na liberação do ativo no local de ação alvo e em sua taxa de

liberação, sendo relevantes no campo biofarmacêutico.⁵ São consideradas substâncias não inertes, essenciais no desempenho do fármaco, sendo que dependendo de suas características físico-químicas, podem interagir com o ativo e degradá-lo, provocando falta de ação terapêutica e/ou intoxicação. Essas propriedades dos excipientes variam de acordo com o fabricante, motivo pelo qual sua produção foi regulamentada por meio da guia de Boas Práticas de Fabricação para Excipientes.⁶

A forma farmacêutica está relacionada à via de administração, facilitando a utilização e a obtenção do efeito terapêutico desejado.^{4,7} Na via parenteral, o ativo é diretamente liberado na corrente sanguínea e carregado para o sítio de ação. Já na administração por via oral, a absorção do fármaco não é completa, devido à parcial degradação do ativo no trato gastrointestinal, seja pela ação do pH ou de enzimas. Ambos os casos podem resultar em efeitos tóxicos, devido à ligação do fármaco com outros órgãos e tecidos afins.⁸

Segundo o Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, publicado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), fórmula ou formulação é definida como uma relação quantitativa dos componentes prescritos ou composição de uma especialidade farmacêutica.⁹

As formas farmacêuticas compreendem pós, comprimidos, drágeas, pílulas, grânulos, pastilhas, cápsulas, dispersões coloidais, suspensões, xaropes, extratos, pomadas, loções, óvulos, supositórios, colírios e injeções.^{4,5,9} A complexidade do processo de liberação e os fatores que podem afetá-la dependem das propriedades físico-químicas do fármaco, entre estas solubilidade, estado físico, forma

cristalina e tamanho de partículas, os polímeros de alto peso molecular, que constituem a matriz das especialidades farmacêuticas, podendo influenciar a taxa de dissolução e interagir com o fármaco.^{5,10}

O surgimento de excipientes inovadores nos últimos anos, como as ciclodextrinas, lipossomas, nanopartículas e micropartículas, possibilitou o avanço da tecnologia farmacêutica no desenvolvimento de fármacos de liberação controlada. Estas novas formas farmacêuticas resultaram em maior eficácia terapêutica, diminuição da toxicidade, liberação modelada com maior tempo de circulação, estabilidade do fármaco, diminuição de reações inflamatórias locais, menor número de doses, direcionamento a alvos específicos e vetorização do fármaco para determinada população celular.^{8,10}

De acordo com a Portaria GM/MS nº 3.916/98, a Assistência Farmacêutica, que faz parte das diretrizes da Política Nacional de Medicamentos do Ministério da Saúde (MS), ganhou relevância nos últimos anos, devido à crescente demanda de recursos para a aquisição de medicamentos e qualidade dos serviços de saúde.¹¹ Além disso, foi estabelecida a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF) como parte integrante da Política Nacional de Saúde, baseada no princípio de acesso da população a serviços e produtos seguros, eficazes e com qualidade.¹²

Ações de registro, auditorias em indústrias farmacêuticas, monitoramento da qualidade e farmacovigilância na pós-comercialização de medicamentos fazem parte do escopo da Anvisa.¹³ Destaca-se ainda a regulamentação da obrigatoriedade de implementação das Boas Práticas de Fabricação (BPF) em medicamentos, que estabelecem procedimentos

para o controle em todo o seu processo produtivo. Os sistemas de produção de embalagem, estocagem e distribuição também devem seguir os procedimentos das BPF, a fim de assegurar produtos seguros, eficazes e estáveis.¹⁴

A Farmacovigilância atua na avaliação sistemática das notificações de suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM), não reveladas nos ensaios clínicos, falta de eficácia terapêutica e desvios de qualidade, encaminhadas por prescritores, usuários e estabelecimentos de saúde, com a finalidade de gerar hipóteses de causalidade e sinais de alerta, divulgados por meio de boletins. A farmacovigilância também tem como referência o Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS (The WHO International Drug Monitoring Program), que é uma ferramenta informativa importante na política de medicamentos, atuando como suporte técnico às ações reguladoras nessa área.^{15,16}

O setor farmacêutico deve cumprir requisitos estabelecidos pela Anvisa por meio da implementação das BPF, sendo obrigatória para garantir a qualidade e segurança de uso do produto. Apesar da implementação das BPF, notificações de desvios de qualidade de medicamentos têm sido divulgadas pelos órgãos reguladores. Desta maneira, o monitoramento da qualidade de medicamentos na pós-comercialização é ferramenta necessária para contribuir com o uso racional dos medicamentos.¹⁴

A verificação da qualidade de medicamentos distribuídos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) por meio dos programas de monitoramento da qualidade como Saúde da Mulher, Saúde Mental, Dose Certa, Diabetes, Tuberculose, HIV, entre outros, tem sido desenvolvida pela Anvisa e pelos sistemas de vigilância sanitária, em parceria com os Laboratórios Oficiais de Saúde

Pública, entre estes o Instituto Adolfo Lutz (IAL). O Centro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes do IAL participa do planejamento e execução dos programas e atende às queixas técnicas relacionadas a desvios de qualidade,¹⁴ sendo necessário o desenvolvimento e validação de técnicas analíticas.

O objetivo deste trabalho foi avaliar os desvios de qualidade evidenciados pela alteração de aspecto dos medicamentos relatados em queixas técnicas de usuários e também verificados em programas de monitoramento da qualidade de medicamentos, sendo em ambos os casos as amostras coletadas pelas vigilâncias sanitárias estadual e municipais do Estado de São Paulo.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisadas 119 amostras quanto ao aspecto, sendo 97 de uso oral (comprimidos, cápsulas, xaropes, soluções e suspensões), 17 injetáveis (soluções e suspensões), 4 formulações de uso tópico (geleia vaginal e solução antisséptica) e 1 aerossol.

As amostras foram coletadas pelos serviços de vigilância sanitária nas modalidades orientação e fiscal¹⁷ para o atendimento tanto de queixas técnicas quanto de programas de monitoramento da qualidade que apresentaram insatisfação no aspecto, no período de 2010 a 2014.

Para amostras com alteração de cor e odor, foi realizada a inspeção visual e/ou olfativa, e os resultados foram comparados com a especificação técnica destes produtos constantes nos registros do fabricante.

Por meio da avaliação visual foi observada a integridade de comprimidos e cápsulas, bem como a conformidade da embalagem primária,

incluindo selagem e o número de unidades declaradas no blister. Em soluções e suspensões de uso oral e injetável, a inspeção visual teve como objetivo verificar a homogeneidade, presença de grumos e de partículas estranhas. Para avaliação da presença ou ausência de grumos em suspensões injetáveis foi empregado o teste de aspiração e extrusão, que consiste na reconstituição do pó, aspiração e dispensação do conteúdo de forma contínua com uso de seringa e agulha, conforme procedimento indicado pelo fabricante.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Das 119 amostras analisadas, 73,1% apresentaram resultados insatisfatórios. Dentre as suspensões, 82,0% tiveram resultados insatisfatórios, enquanto que para os comprimidos este valor foi de 63,0%. Na Tabela 1 estão descritas as alterações de aspecto nas amostras avaliadas.

Com relação aos comprimidos sugere-se que a alteração de cor seja resultante de falhas farmacotécnicas bem como de desvios no processo de produção, podendo ser atribuída a problemas de estabilidade, fotossensibilidade e/ou incorporação não homogênea do corante na formulação. A estabilidade desta forma farmacêutica é maior quando apresenta ausência de água (umidade), evitando a ocorrência de hidrólise e de incompatibilidades químicas entre os componentes.¹⁸

Quanto à falta da integridade dos comprimidos, foi observada a presença de fragmentos, rachaduras ou esfarelamento. Entre as causas prováveis, estão a exposição à umidade e oxigênio devido a falhas de selagem nas embalagens ou problemas no processo de compressão do granulado,^{5,7,18} assim como possíveis quedas durante o armazenamento ou transporte do medicamento.

Tabela 1. Descrição das alterações observadas no aspecto das amostras analisadas, no período de 2010 a 2014

Formas farmacêuticas		Descrição das alterações de aspecto
Sólidos de uso oral	Comprimidos	Coloração alterada, manchas escuras ou claras, superfície fragmentada, superfície irregular, presença de partículas estranhas, fragmentos de comprimidos no mesmo alvéolo do blister; vazamento do pó através do blister (friável)
	Cápsulas	Quebradiças, ressecadas, aderidas umas às outras, de difícil abertura no encaixe, deformadas, estufadas, coloração alterada do conteúdo (pó), presença de grumos, pó fortemente compactado, e/ou extravasamento do pó
Líquidos de uso oral	Solução oral	Coloração e odor alterado, presença de partículas estranhas não identificadas, bolores e leveduras em suspensão
	Xarope	Presença de cristais
	Suspensão oral	Presença de grumos insolúveis e/ou odor alterado
	Pó para suspensão oral	Presença de fragmento de vidro proveniente do frasco, grumos de difícil reconstituição
Injetáveis	Solução	Presença de partículas estranhas não identificadas
	Suspensão	Presença de partículas depositadas no fundo do frasco de difícil ressuspensão, mesmo após agitação vigorosa
	Pó para suspensão injetável	Presença de grumos e entupimento da agulha
Uso tópico	Geleia vaginal e solução antisséptica	Presença de partículas estranhas não identificadas

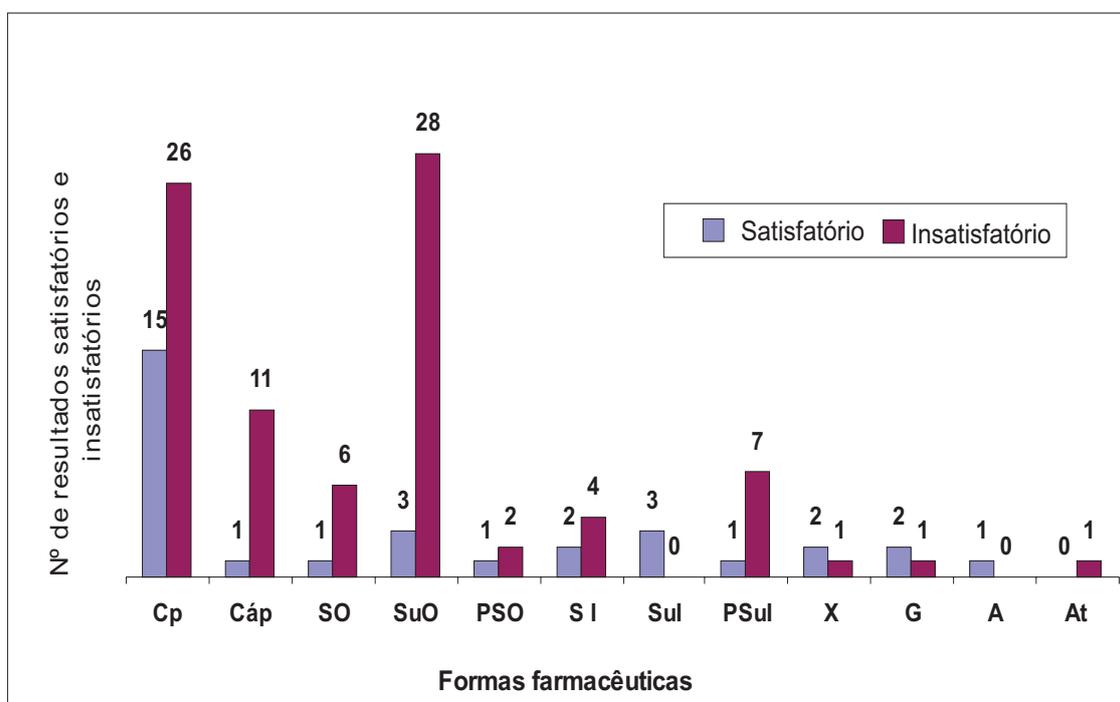
As alterações observadas nas cápsulas duras podem ser atribuídas à falta de qualidade da gelatina e presença de água residual, que ao ser absorvida por constituintes higroscópicos do conteúdo (pó) provocam interações e/ou reações físico-químicas entre os componentes da formulação,^{5,7,18} gerando formação de gases (cápsulas estufadas) e alteração na cor.

Nas formulações de uso oral e injetável, os desvios de qualidade mais frequentes foram alteração de cor e odor, presença de grumos pouco solúveis, partículas estranhas, bolores e leveduras. As alterações físico-químicas dos componentes refletem uma formulação não adequada, seja com umidade acima dos limites estabelecidos no granulado e/ou falhas no armazenamento.^{5,7,18} A suspensão para uso oral e o pó para suspensão oral ou injetável ainda apresentaram problemas na reconstituição do pó e/ou suspensibilidade. A presença de grumos

nas suspensões injetáveis foi evidenciada pelo entupimento da agulha, mediante a realização do teste de aspiração e extrusão.

Verificou-se que a maior proporção de resultados insatisfatórios foi para as suspensões (suspensão oral, pós para suspensão oral, suspensão injetável e pó para suspensão injetável), conforme demonstrado na Figura 1. Esta forma farmacêutica é utilizada para fármacos de baixa solubilidade e gosto desagradável, assim como fármacos que em solução aquosa sofrem rápida degradação. Devido à complexidade da formulação, a estabilidade das suspensões pode ser alterada por pequenas mudanças de pH, temperatura, concentração de eletrólitos, polímeros e aditivos, como flavorizantes e corantes.^{5,19}

Na Figura 2 estão indicados os diversos tipos de medicamentos analisados e a frequência dos resultados satisfatórios e insatisfatórios.



Cp=comprimido, Cáp=cápsula, SO=solução oral, SuO=suspensão oral, PSO=pó para suspensão oral, SI=solução injetável, Sul=suspensão injetável, PSul=pó para suspensão injetável, X=xarope, G=geleia vaginal, A=aerosol, At=Antisséptico

Figura 1. Análise de aspecto e distribuição de resultados satisfatórios e insatisfatórios das amostras analisadas no período de 2010 a 2014

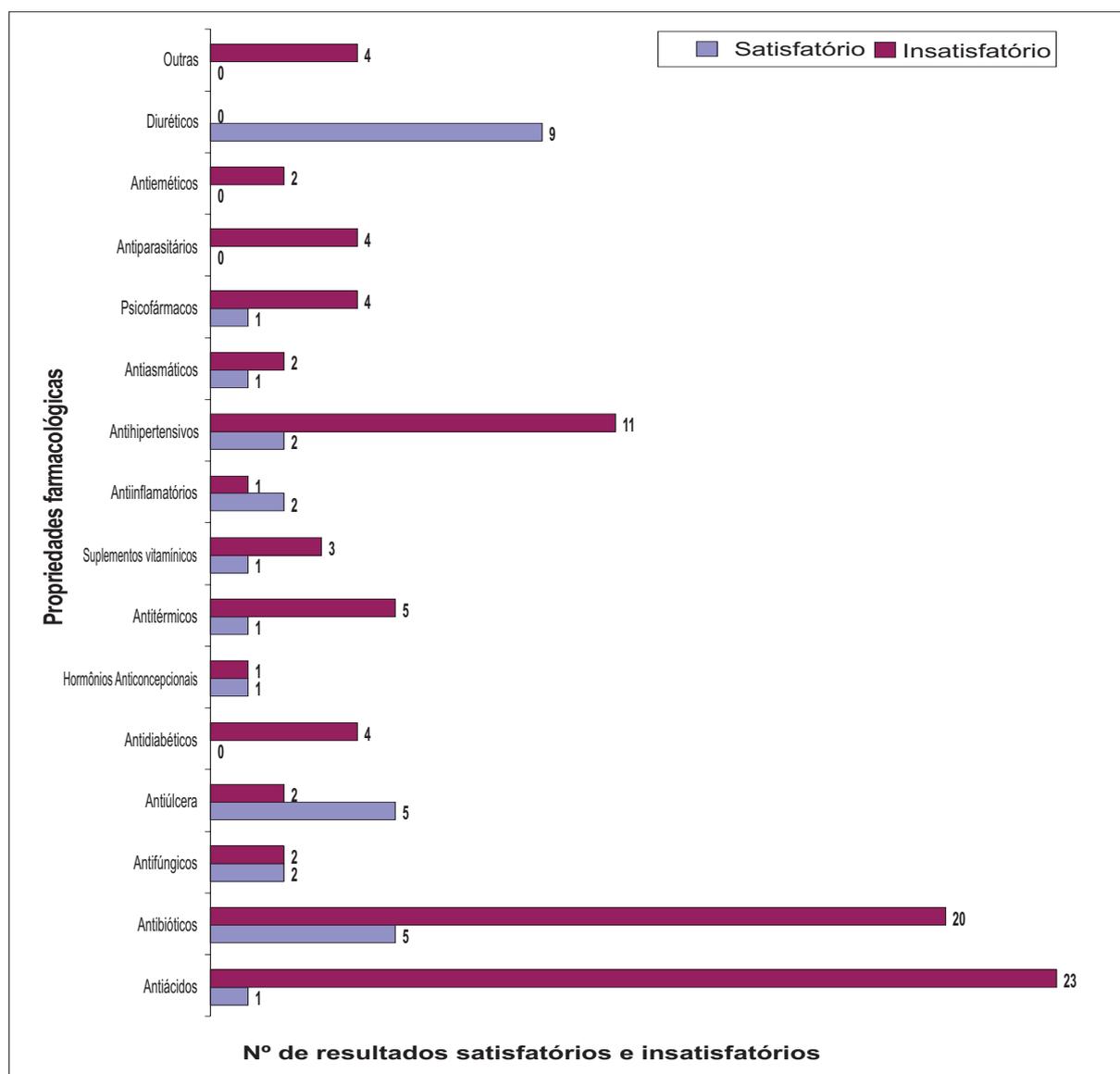


Figura 2. Resultados satisfatórios e insatisfatórios das amostras analisadas no período de 2010 a 2014

Observa-se que, independentemente da indicação terapêutica, os desvios de qualidade encontrados estão diretamente relacionados à forma farmacêutica.

Após busca em diversas bases de dados, não foram encontradas outras publicações referentes a desvios de qualidade observadas por laboratórios de referência para queixas técnicas ou programas de monitoramento.

O aspecto alterado dos medicamentos é um desvio de qualidade relevante, pois significa o afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para produtos ou processos, de acordo com a RDC 17/2010/Anvisa.¹⁴ Estes eventos podem resultar de falhas na formulação e/ou processo de produção, seja por desvios na mistura de pós, no equipamento ou na estabilidade dos ingredientes,^{20,21} como

também do transporte e armazenamento não apropriados, sendo necessário atenção a todos estes quesitos.

Os laudos de análises com resultados insatisfatórios emitidos pelos Laboratórios Oficiais e encaminhados aos serviços de vigilância sanitária promovem ações sanitárias, tais como recolhimento do lote, suspensão da fabricação, planejamento de auditorias e rastreamento da produção, com a finalidade de verificar o problema ocorrido.²²

CONCLUSÃO

A principal consequência da existência de medicamentos com aspecto alterado é a não adesão do paciente ao tratamento, devido à desconfiança quanto à eficácia terapêutica, o que pode levar à interrupção de esquemas terapêuticos.

Embora não tenha sido objeto deste estudo, não se pode ignorar que a alteração do aspecto pode comprometer as ações terapêuticas dos medicamentos.

No caso de doenças com metas de erradicação, como tuberculose e sífilis, e de doenças crônicas, que necessitam de medicamentos de uso contínuo, a interrupção do tratamento farmacológico pode acarretar graves consequências à saúde do paciente.

Os resultados insatisfatórios relacionados ao aspecto de medicamentos provenientes de queixas técnicas e programas de monitoramento da qualidade direcionam ações estratégicas para políticas de medicamentos e regulação sanitária. Além disso, contribuem para a criação de um modelo de intervenção preventiva, desta maneira evitando riscos sanitários.

Outras publicações sobre o tema necessitam ser estimuladas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Presidência da República. Casa Civil. Lei n. 5991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. Diário Oficial da União. 19 dez. 1973; Seção 1:13049.
2. Mota DM, Silva MGC, Sudo EC, Ortún V. Uso racional de medicamentos: uma abordagem econômica para tomada de decisões. *Ciênc. saúde coletiva*. 2008;13 (Suppl):589-601. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232008000700008> [Link]
3. Costa KS, Barros MBA, Francisco PMSB, César CLG, Goldbaum M, Carandina L. Utilização de medicamentos e fatores associados: um estudo de base populacional no Município de Campinas, São Paulo, Brasil. *Cad. saúde pública*. 2011;4:649-58.
4. Korolkovas A. Análise farmacêutica. Rio de Janeiro: Guanabara Dois; 1984.
5. The Pharmaceutical Codex. Principles and Practice of Pharmaceutics. 12 ed. London: The Pharmaceutical Press; 1994.
6. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for human use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Good Manufacturing Practice Guide For Active Pharmaceutical Ingredients Q7. [acesso em 23 abr. 2015]. Disponível em: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf
7. York P. Delineamento de formas farmacêuticas. In: Aulton ME. Delineamento

- de formas farmacêuticas. 2 ed. Porto Alegre: Artmed; 2005. p.17-28.
8. Duchêne D, Ponchel G, Wouessidjewe D. Cyclodextrins in targeting. Application to nanoparticles. Adv drug deliv rev. 1999;36(1):29-40.
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília (Anvisa). Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos. [acesso em 23 abr. 2015]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/497d908047458b5f952bd53fbc4c6735/vocabulario_controlado_medicamentos_Anvisa.pdf?MOD=AJPERES
10. Saltão R, Veiga F. Ciclodextrinas em novos sistemas terapêuticos. Rev bras cienc farm. 2001;37(1):1-17.
11. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria n. 3.916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Diário Oficial da União. 10 nov. 1998; Seção 1:18.
12. Conselho Nacional de Saúde. Ministério da Saúde. Resolução n. 338, de 06 de maio de 2004. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Diário Oficial da União. 20 mai. 2004; Seção 1:96.
13. Presidência da República. Casa Civil. Lei n. 9782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial da União. 27 jan. 1999; Seção 1:1.
14. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre boas práticas de fabricação de medicamentos. Diário Oficial da União. 19 abr. 2010; Seção 1:97.
15. Coelho HL. Farmacovigilância: um instrumento necessário. Cad. saúde pública. 1998;14(4):871-5.
16. Graff S. Vigilância Pós-Comercialização: aprendendo a atender o consumidor com reação adversa. São Paulo: Scor Editora Tecci; 2012.
17. Presidência da República. Casa Civil. Lei n. 6437, de 20 de agosto de 1977. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. Diário Oficial da União. 24 ago. 1977; Seção 1:11145.
18. Prista LN, Alves AC, Morgado R. Tecnologia farmacêutica. 5 ed., v. 1. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 1995.
19. Alves LDS, Marques de Lyra MA, Rolim LA, Presmich GMA, Rolim-Neto PJ. Avanços, propriedades e aplicações de dispersões sólidas no desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. Rev cienc farm básica apl. 2012;33(1):17-25.
20. Lachman L, Lieberman HA, Kaning JL. Teoria e prática na indústria farmacêutica. v. 2. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2001.
21. Jato JLV. Tecnologia Farmacêutica. v. 1 e 2. Madrid: Sintesis; 2001.
22. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Política Vigente para a Regulamentação de Medicamentos no Brasil. [acesso em 22 abr. 2015]. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/manual_politica_medicamentos.pdf

Correspondência/Correspondence to:

Blanca Elena Ortega Markman

Instituto Adolfo Lutz - Núcleo de Ensaios Físicos e Químicos em Medicamentos do Centro de Medicamentos, Cosméticos e Saneantes

E-mail: bortegamarkman@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

Programa de controle de qualidade interno para o diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV

Internal Quality Control Program for HIV antibody testing

Márcia Jorge Castejon; Rosemeire Yamashiro; Carmem Aparecida de Freitas Oliveira

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

INTRODUÇÃO

O manual técnico tem como objetivo colocar à disposição as informações sobre o Programa de Controle de Qualidade Interno em Ensaios Sorológicos para HIV/Aids (PCQI HIV) realizado no Instituto Adolfo Lutz - Central (IAL - Central), aos laboratórios da rede pública do estado de São Paulo que executam sorologia para HIV/Aids.

A presente versão foi elaborada por profissionais do Centro de Imunologia (CIM) do IAL, baseada na experiência em produção de material de referência (controle de qualidade) para ser utilizado em ensaios sorológicos.

O Instituto Adolfo Lutz – Laboratório Central de Saúde Pública (IAL - Central), vinculado à Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCD/SES-SP) – é reconhecido como referência estadual para o diagnóstico laboratorial de HIV/Aids. Uma das atribuições da instituição é promover e implementar programas de garantia da qualidade aos laboratórios públicos. Assim, o IAL Central tem realizado oficinas, treinamentos, elaboração de manual técnico e ações afins, e tem contribuído para que essas ações sejam implantadas pelos laboratórios da sub-rede do Estado nas respectivas unidades.¹⁻³

Em 2006, por meio da Resolução SS-94/2006⁴ foi instituído o Grupo Técnico, o qual foi cons-

tituído por profissionais de duas Coordenadorias da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo: (i) Coordenadoria de Controle de Doenças (Instituto Adolfo Lutz (IAL), Centro de Vigilância Sanitária - CVS e Centro de Referência e Treinamento DST/Aids - CRT) e (ii) Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos da Saúde (Grupo de Sangue, Componentes e derivados - Hemorede) com o objetivo de padronizar os procedimentos técnicos e administrativos, e de propor critérios e normas para o emprego do plasma proveniente da rede de serviços de hemoterapia como matéria-prima para produzir as amostras do controle de qualidade interno (CQI) de HIV no estado de São Paulo.

Neste contexto, foi publicado o “Manual técnico para implementação do controle de qualidade interno nos procedimentos laboratoriais para diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV no estado de São Paulo” em que constam os procedimentos para padronizar e organizar o fluxo de transferência de bolsas de plasma e de amostras para a produção do CQI HIV.¹

Desde 2009, o CIM do IAL tem se empenhado nas atividades de produção e distribuição painéis de soro constituídos de amostras negativas e positivas para HIV, os quais têm sido os materiais de referência (MR) para o preparo do CQI HIV pelos laboratórios da sub-rede do estado de São Paulo, inscritos

no Programa de Controle de Qualidade Interno, coordenado pelo IAL.^{5,6}

Considerando-se a introdução de novas tecnologias e a crescente disponibilidade de grande variedade de conjuntos de reagentes diagnósticos no mercado, é de suma importância a realização de monitoramento da qualidade e do desempenho dos testes laboratoriais para oferecer resultados confiáveis à população.

O emprego do CQI durante os procedimentos da fase analítica dos testes sorológicos, além de fornecer parâmetros adicionais para validação dos ensaios, apresenta vantagens como a melhoria na qualidade dos resultados obtidos, a identificação de variações lote a lote dos conjuntos de reagentes diagnósticos utilizados e a detecção de erros aleatórios durante a execução dos testes diagnósticos.⁷

Os resultados de testes sorológicos são inteiramente dependentes da qualidade das medidas empregadas nas fases pré-analítica, analítica e pós-analítica, e a consistência na produção de bons resultados requer um programa global que inclui controle e monitoramento dos procedimentos executados em todas as etapas do processo.⁸⁻¹¹

PRODUÇÃO DO MATERIAL DE REFERÊNCIA NO IAL

O processo de produção do MR engloba diversas atividades, tais como: o processamento e fracionamento do insumo, testes de homogeneidade e de estabilidade do soro, embalagem e escolha dos métodos de medição.

- Obtenção de plasma

O IAL Central tem contado com a colaboração da Hemorede - Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos da

Saúde - Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCTIES/SES-SP), por meio do termo de responsabilidade firmado entre as instituições, na transferência de bolsas de plasma (plasma HIV positivo e plasma negativo para os marcadores preconizados pela legislação vigente para procedimentos hemoterápicos) para atender à demanda de soro controle para os procedimentos de CQI no âmbito da sub-rede de laboratórios para o diagnóstico da infecção pelo HIV no estado de São Paulo.¹

- Transformação de plasma em soro

O processo de transformação do plasma em soro tem sido realizado por meio da técnica de trombinização ou recalcificação, seguindo-se a metodologia recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) com modificações.¹²

- Caracterização dos soros

A caracterização dos soros quanto à reatividade de anticorpos específicos anti-HIV é realizada pelo emprego de diferentes modalidades de testes imunodiagnósticos. Concomitantemente, são avaliados os painéis de referência para verificar o desempenho dos diferentes lotes dos conjuntos de reagentes diagnósticos utilizados, quanto à sensibilidade e à especificidade analíticas.

- Fracionamento dos soros

Os soros são distribuídos em tubos para congelamento (“criotubos”), os quais são etiquetados, numerados e armazenados em *freezer* a -20°C em caixas para congelamento.¹³

- Testes de homogeneidade e de estabilidade

Na produção dos lotes de soros, vários procedimentos são cumpridos para garantir a qualidade do produto, avaliando-se e controlando-se a adequação de homogeneidade e estabilidade.^{7,14,15}

- Confeção do painel de soros CQI HIV

O CIM - IAL tem produzido os seguintes painéis de soro:

Painel de amostras de soro HIV positivo e negativo

De acordo com a modalidade do conjunto de reagentes diagnóstico utilizado na rotina, é distribuído ao laboratório o painel de soro constituído de amostras caracterizadas como anticorpo anti-HIV positivo e negativo. Ao recebê-lo, esta unidade executa as etapas de preparação, validação e estabelecimento da faixa de variação aceitável para o CQI HIV positivo.

Painel CQI HIV positivo “pronto para uso”

O Laboratório de HIV/Aids do CIM - IAL tem preparado o CQI HIV para ser utilizado efetuar a distribuição dessas amostras CQI HIV positivo “pronto para uso” aos laboratórios da Rede que empregam o mesmo conjunto de reagentes diagnósticos. Caberá à unidade participante em validar e estabelecer a faixa de variação aceitável do CQI HIV positivo em seu laboratório.

Painel CQI HIV para o ensaio de Imunoblot Rápido (IBR)

Este painel de soros é composto por quatro amostras HIV positivo, que apresentam reatividade em diferentes diluições. Caberá ao laboratório participante em testar as quatro amostras no lote de ensaio IBR DPP HIV - 1/2 (Bio-Manguinhos, RJ-Brasil), e definir a maior diluição do soro (CQI HIV positivo) que apresenta bandas específicas do HIV, para atender ao critério de positividade para HIV.

PARTICIPAÇÃO DOS LABORATÓRIOS NO PCQI HIV - IAL

A participação é restrita aos laboratórios da rede pública que realizam ensaios para detecção de anticorpos anti-HIV, no âmbito do estado de São Paulo, e que estejam inscritos no PCQI HIV - IAL.

O CIM - IAL tem contado com a participação de vários laboratórios no PCQI HIV, que utilizam o CQI em diferentes ensaios sorológicos para o diagnóstico laboratorial da infecção por HIV/Aids.

Inscrição para Participar no PCQI HIV - IAL

Os laboratórios que não estão inscritos no PCQI HIV -IAL e que pretendem participar, deverão requerer sua inscrição junto ao IAL - Central por meio de ofício do representante legal da respectiva unidade. Neste documento deverão constar as informações que comprovem sua atividade na prestação de serviço para o diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV junto à rede pública no estado de São Paulo.

Este documento deverá ser encaminhado para:

Instituto Adolfo Lutz
Centro de Imunologia - Laboratório de HIV/Aids
Avenida Dr. Arnaldo, nº 351, 10º andar
Cerqueira César - São Paulo - S.P
CEP: 01246-000

Após a análise das informações, o IAL Central encaminhará ao requerente o documento com o número de inscrição do laboratório no referido Programa e o Termo de Responsabilidade para ser firmado junto ao IAL Central, no qual constarão as responsabilidades

técnicas de solicitação, cessão, transporte, recepção e utilização exclusiva dos soros para o CQI HIV.¹

Capacitação Técnica para Utilização do CQI HIV-IAL

Aos novos inscritos no PCQI HIV, o IAL promoverá treinamento para efetuar a capacitação dos laboratórios no emprego do CQI para o monitoramento do desempenho de ensaios sorológicos para o diagnóstico de HIV.

Documentos do Programa CQI HIV - IAL

Os documentos pertinentes ao Programa CQI HIV estão à disposição do laboratório na página www.ial.sp.gov.br/serviços/programa-de-controle-da-qualidade

Solicitação do Painel de Soros

Após a celebração do termo de responsabilidade e capacitação para emprego do CQI HIV, o laboratório poderá solicitar o fornecimento de painel de soros ao IAL Central, de acordo com a rotina diagnóstica, por meio de documento específico (Formulário de solicitação e transferência de soro). O Formulário preenchido deverá ser encaminhado ao IAL por meio de e-mail: cqihiv@ial.sp.gov.br

Categorias de Documentos para Solicitação e Transferência de Soros:

- Solicitação e transferência de soro HIV positivo e negativo para o preparo do CQI HIV;
- Solicitação e transferência de CQI HIV positivo “pronto para uso”;
- Solicitação e transferência de CQI HIV

positivo para o ensaio de IBR DPP HIV - 1/2

Transporte e Conservação dos Soros

O laboratório participante é notificado, por e-mail, para retirar o painel de soros CQI HIV no seguinte endereço:

Instituto Adolfo Lutz
Centro de Imunologia -Laboratório de HIV/Aids
Avenida Dr. Arnaldo, nº 351, 10º andar
Cerqueira César - São Paulo - S.P
CEP: 01246-000

O painel de soros deve ser transportado, de acordo com a recomendação RDC nº 302, de 13 de outubro de 2005,¹⁶ em caixa térmica própria para transporte sob temperatura adequada para manutenção de suas características, acompanhado de documentação específica preenchida e devidamente assinada, e com a respectiva cópia afixada na tampa da caixa.

Recomenda-se a utilização de gelo seco na quantidade suficiente para cobrir o conteúdo da caixa térmica, protegendo-se com material isolante para que os produtos não entrem em contato direto com o gelo seco. Nessas condições, o tempo máximo de transporte é de 24 horas após a retirada do painel de soros. Em caso de utilização de gelo reciclável, o tempo máximo para o transporte do material é de 12 horas.

Recebimento dos Soros no Laboratório Participante

No ato do recebimento do painel de soros, o responsável técnico do laboratório participante deve verificar as condições de temperatura do material recebido e reportá-las no formulário específico (Formulário de solicitação e

transferência dos soros) e, logo a seguir, encaminhá-lo ao IAL Central por e-mail: cqihiv@ial.sp.gov.br

Preparo e Validação do CQI HIV

O laboratório participante pode utilizar as seguintes metodologias para preparar o CQI HIV:

- ✓ *Quimioluminescência;*
- ✓ *ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay);*
- ✓ *MEIA (Microparticle enzyme immunoassay);*
- ✓ *Imunocromatografia de duplo percurso*
—> *Imunoblot Rápido DPP HIV -1/2- Biomanguinhos*

Recomenda-se realizar o seguimento do protocolo preconizado pelo Laboratório de HIV/ Aids - CIM - IAL,¹ conforme a metodologia empregada na rotina laboratorial.

Documentos disponíveis no Programa: (consultar www.ial.sp.gov.br)

1. Ensaio Imunoenzimático e de Quimioluminescência

1.1. *Preparo do CQI HIV positivo em ensaios imunoenzimático e de quimioluminescência: neste protocolo constam as seguintes etapas: diluições; validação; fracionamento e armazenamento dos soros;*

1.2. *Validação e Cálculo de Variação Aceitável do CQI HIV positivo;*

1.3. *Protocolo de Resultados do CQI HIV Positivo*

nota: Ao laboratório que solicitar o CQI HIV positivo “pronto para uso” caberá realizar somente a validação e o cálculo de variação aceitável.

2. Imunoblot Rápido

2.1. *Validação do CQI HIV positivo no ensaio IBR DPP HIV - 1/2*

ARMAZENAMENTO E DESCARTE DE MATERIAL BIOLÓGICO NO LABORATÓRIO

O laboratório participante deve adotar as práticas de biossegurança adequadas às atividades em execução. Os soros devem ser manuseados como materiais potencialmente infectantes e descartados de acordo com RDC nº 306 de 07 de dezembro de 2004¹⁷ – que dispõe sobre o Regulamento Técnico para o Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde e da Resolução do Conselho Nacional do Meio Ambiente (Conama) nº 358 de 29 de abril de 2005¹⁸ – que dispõe sobre tratamento e disposição final dos resíduos dos serviços de saúde, ou legislações que vierem substituí-las. Os painéis de soro devem ser armazenados em temperatura aproximadamente de -20°C até o momento da realização dos ensaios.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. Coordenadoria de Controle de Doenças. Manual técnico para implementação do controle de qualidade interno nos procedimentos laboratoriais para diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV no estado de São Paulo. São Paulo: IAL; 2007. Bepa.2007; 4(48):15-8.
2. Castejon MJ, Yamashiro R, Carraro KMSA, Coelho LPO, Oliveira CAF, Ueda

- M. Avaliação da oficina de trabalho para capacitação de profissionais da sub-rede de laboratórios do estado de São Paulo para implementação do controle de qualidade interno (CQI) no diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV. *Bepa*. 2008; 5(54): 13-7.
3. Castejon MJ, Yamashiro R, Carraro KMSA, Cabral GB, Coelho LPO, Ueda M. Avaliação da II oficina de trabalho para capacitação de profissionais da sub-rede de laboratórios do estado de São Paulo para implementação do controle de qualidade interno no diagnóstico da infecção pelo HIV. *Bepa*. 2009; 6(62): 20-4.
 4. São Paulo (Estado). Gabinete do Secretário de Estado da Saúde. Resolução SS-14 de 28 de novembro de 2006. Dispõe sobre a criação do Grupo técnico transferência de plasma como matéria-prima para utilização em pesquisa, produção de reagentes ou painéis de controle de qualidade sorológica da saúde de São Paulo. *Diário Oficial do Estado de São Paulo*. 2006; p.30.
 5. Castejon MJ, Yamashiro R, Oliveira CAF, Campos AR, Sartorato MC, Cabral GB, *et al*. Implementação de controle de qualidade interno (CQI) nos ensaios sorológicos anti-HIV. Produção e distribuição de painéis de soro pelo Instituto Adolfo Lutz Central. 2009. *Bepa*; 6(65): 30-2.
 6. Castejon MJ, Yamashiro R, Oliveira CAF, Ueda M. Implementation of a strategy for improving the serological diagnosis of HIV/Aids by introducing the internal quality control. *Rev Inst Adolfo Lutz*. 2010; 69(2): 157-64.
 7. Castejon MJ, Yamashiro R, Oliveira CC, Olivieri JC, Oliveira CAF, Ueda M. Homogeneity study of the internal quality control sera for immunodiagnosis of HIV/AIDS. *J Bras Patol Med Lab*. 2014; 50 (1): 46:52.
 8. Constantine NT, Callahan JD, Watts DM. HIV testing and quality control: A guide for laboratory personnel. Publisher: Family Health International; 1991.
 9. Cura E, Wendel S. Organización Panamericana de la Salud. Manual de Procedimientos de Control de Calidad para los Laboratorios de Serologia de los Bancos de Sangre. Washington, DC: PAHO/HPC/HCT 94.21, 1994.
 10. The Joint United Nations Programme on HIV/Aids (UNAIDS). HIV Testing Methods: Unaid Technical Update, 1997.
 11. Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR ISO/IEC 17.025: Requisitos gerais para a competência de laboratórios de ensaio e calibração. Brasil, 2005.
 12. World Health Organization - WHO. Guidelines for organizing national external quality assessment schemes for HIV serological testing. UNAIDS 96.5, 1996.
 13. Ministério da Saúde. Portaria nº 686, de 27 de agosto de 1998. Determina o cumprimento das diretrizes estabelecidas das boas práticas de fabricação e controle em estabelecimentos de produtos para diagnóstico in vitro. [Acesso em 08 abr. 2016]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/686_98.htm
 14. Associação Brasileira de Normas Técnicas. ISO Guia 35: Materiais de referência – Princípios gerais e estatísticos para certificação. Brasil, 2012.
 15. Castejon MJ, Yamashiro R, Oliveira CC, Granato D, Oliveira CAF, Ueda M. Study on the stability of internal quality control sera for HIV/Aids immunodiagnostic tests. *J Bras Patol Med Lab*. 2014; 50(1): 36-45.
 16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 302, de 13 de outubro de 2005. Dispõe sobre Regulamento Técnico para funcionamento de Laboratórios Clínicos. *Diário Oficial da União, Brasília, DF*, 14 de out. 2005, Seção 1, p.33. [acesso em 08 abr 2016]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>

17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). RDC nº 306, de 7 de dezembro de 2004. Dispõe sobre o regulamento técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde. [Acesso em 08 abr. 2016]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>

18. Conselho Nacional do Meio Ambiente (Conama). Ministério do Meio Ambiente. Resolução nº 358, de 29 de abril de 2005. Dispõe sobre o tratamento e a disposição final dos resíduos dos serviços de saúde. [Acesso em 08 abr. 2016]. Disponível em: <http://www.mma.gov.br/port/conama/legiabre.cfm?codlegi=462>



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

Campanha Nacional de Vacinação Contra Influenza

National Vaccination Campaign Against Influenza

Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória. Centro de Vigilância Epidemiológica - “Prof. Alexandre Vranjac”. Divisão de Imunização. Instituto Adolfo Lutz. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo – Brasil

1. Introdução

A influenza (gripe) é uma infecção viral aguda, que afeta o sistema respiratório. É de elevada transmissibilidade e distribuição global, com tendência a se disseminar facilmente em epidemias sazonais e mundiais. A transmissão ocorre por meio de secreções das vias respiratórias da pessoa contaminada ao falar, tossir, espirrar ou pelas mãos, que após contato com superfícies recém-contaminadas, por secreções respiratórias, pode levar o agente infeccioso direto a boca, olhos e nariz.

Os vírus influenza, pertencentes à família *Orthomyxoviridae*, subdividem-se em três tipos: A, B e C, de acordo com sua diversidade antigênica, podendo apresentar mutações. Os vírus influenza A e B são responsáveis por epidemias sazonais, com duração variável, e frequentemente associadas ao aumento das taxas de hospitalização e óbito.

O período de incubação dos vírus influenza varia entre um e quatro dias. A maioria das pessoas infectadas recupera-se dentro de uma a duas semanas. Entretanto, nas crianças, gestantes, puérperas, idosos e pessoas com doenças crônicas, a infecção pelo vírus influenza pode levar às formas clinicamente graves como as infecções respiratórias agudas, pneumonias e desfecho desfavorável.

É importante esclarecer que as manifestações clínicas envolvendo o trato respiratório muitas vezes são causadas por outros tipos de vírus

como o rinovírus (resfriado comum), o vírus sincicial respiratório, o adenovírus, entre outros. A cocirculação desses vírus, também, é frequente durante o período sazonal da influenza e não são prevenidos pela vacina, uma vez que é específica para as cepas dos vírus influenza incluídas na sua composição.

Em consonância com o Guia de Vigilância em Saúde (Ministério da Saúde, 2014), considera-se caso suspeito de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG): indivíduo de qualquer idade com Síndrome Gripal (SG) – em maiores de seis meses, caracterizada por febre de início súbito, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta e pelo menos um dos seguintes sintomas: cefaleia, mialgia ou artralgia - e que apresente dispneia ou saturação de $O_2 < 95\%$ ou desconforto respiratório. Para indivíduos a partir de seis meses, a SG é caracterizada por febre de início súbito, mesmo que referida, e sintomas respiratórios.

Em 2016, no período compreendido entre a Semana Epidemiológica (SE) 1 e SE 14, foram registrados 886 casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por Influenza, incluindo 96 óbitos, no Estado de São Paulo.

A maioria dos casos e óbitos de Influenza A (H1N1)pdm09 concentrou-se na área de abrangência do Grupo de Vigilância Epidemiológica (GVE) de São José do Rio Preto e nos 39 municípios da Grande São Paulo, na área de abrangência das GVE-I, VII, VIII, IX, e X.

Considerando-se a situação epidemiológica relativa aos níveis altos de atividade do vírus influenza A(H1N1)pdm09 notificados na região de abrangência do GVE de São José do Rio Preto, com 237 casos e 18 óbitos, já estão sendo vacinados desde o dia 23 de março. Os mesmos grupos já vacinados durante as Campanhas de Vacinação, ou seja, as crianças entre 6 meses a menores de 5 anos de idade, gestante, puérperas, pessoas com 60 anos ou mais de idade, portadores de doenças crônicas, os trabalhadores da saúde e as população privadas de liberdade. A população alvo é de cerca de 300.000 pessoas.

Considerando-se a situação epidemiológica nos 39 municípios da Grande São Paulo, na área de abrangência das GVE-I, VII, VIII, IX, e X, com 354 casos e 47 óbitos relacionados ao vírus influenza A(H1N1) pdm09, decidiu-se também pela antecipação da Campanha contra a Influenza nos 39 municípios da Região Metropolitana do Estado de São Paulo. As ações de vacinação tiveram início no dia 4 de abril, por etapas, estão sendo vacinados os mesmos grupos prioritários, com uma população alvo de cerca de 5 milhões de pessoas.

As ações de vacinação no interior do Estado de São Paulo, terão início no dia 30 de abril (sábado).

Essa estratégia de vacinação tem como objetivo minimizar a ocorrência da doença, internações e óbitos atribuíveis ao vírus influenza nesses grupos, que tem maior risco de evoluir com complicações.

2. Campanha de vacinação contra influenza

A população alvo a ser vacinada serão os mesmos grupos prioritários vacinados durante as Campanhas Nacionais, no período de 30 de abril a 20 de maio de 2016.

A população alvo no Brasil será de 49.880.838 pessoas e no Estado de São Paulo será de 11.900.190 pessoas. A meta será de vacinar 80% dessa população alvo, ou seja, 9.520.152 pessoas.

2.1. Vacina Influenza

Segundo a recomendação da Organização Mundial da Saúde para a temporada do hemisfério Sul, cada dose da vacina Influenza, contém cepas do vírus Myxovírus influenza inativados, fragmentados e purificados, correspondentes aos antígenos hemaglutinina (HA):

- A/California/7/2009 (H1N1)pdm09
- A/Hong Kong/4891/2014(H3N2)
- B/Brisbane/60/2008 (linhagem Victoria)

Serão disponibilizadas vacinas produzidas pelo Instituto Butantan e Instituto Butantan/Sanofi Pasteur-França.

2.2. Esquema de vacinação

A vacinação é anual, devido às mudanças das características dos vírus influenza consequentes da diversidade antigênica e genômica a cada ano.

Deve ser considerado o esquema de duas doses para as crianças menores de 5 anos de idade que serão vacinadas pela primeira vez ou que desconhecem estado vacinal, devendo-se agendar a segunda dose para 30 dias após a 1ª dose.

A tabela abaixo detalha o esquema de vacinação, para primovacinados, de acordo com a idade da pessoa que será vacinada.

Obs 1: a criança com idade entre 6 meses e 8 anos e 11 meses de idade, que recebeu duas doses da vacina influenza em anos anteriores, deverá receber apenas uma dose em 2016.

Tabela 3. Esquema vacinal, número de doses e volume

Idade	Número de doses	Volume por dose	Intervalo
Crianças de 6 meses a 2 anos de idade	2 doses	0,25 ml	Intervalo mínimo de 4 semanas
Crianças de 3 a 8 anos de idade	2 doses	0,5 ml	Intervalo mínimo de 4 semanas
Crianças a partir de 9 anos de idade e adultos	Dose única	0,5 ml	—

Fonte: CGPNI/DEVEP/SVS/MS

Obs 2: a criança com idade entre 6 meses e 8 anos e 11 meses de idade, que recebeu apenas uma dose da vacina da influenza em anos anteriores, deverá receber duas doses em 2016.

2.3. Grupos prioritários a serem vacinados

- Crianças de 6 meses a menores de 5 anos de idade.
- Gestantes em qualquer período da gestação. A vacina influenza poderá ser aplicada em qualquer período da gestação, é um produto inativado que contém apenas fragmentos do vírus.
- Puérperas: mulheres no período até 45 dias após o parto
- Pessoas com 60 anos ou mais de idade
- Trabalhadores da saúde dos serviços públicos e privados
- Indígenas
- Pessoas portadoras de doenças crônicas (conforme listagem definida pelo Ministério da Saúde em conjunto com sociedades científicas, ver ANEXO). As pessoas com doença crônica poderão ser vacinadas mediante indicação médica ou

receita do (s) medicamento (s) que faz uso devido a doença crônica.

- População privada de liberdade e funcionários do sistema prisional das penitenciárias vinculadas à Secretaria da Administração Penitenciária (SAP/ESP) e os adolescentes e jovens de 12 a 21 anos de idade sob medidas socioeducativas.

2.4. Via de administração

Deve-se adotar a via de administração intramuscular.

2.5. Conservação e utilização após a abertura do frasco

A vacina deve ser armazenada e transportada entre +2°C e +8°C. Não deve ser congelada. Poderá ser utilizada no máximo até 7 (sete) dias após a abertura do frasco, desde que sejam mantidas as condições assépticas e a temperatura entre + 2°C e +8°C.

2.6. Contraindicações

A vacina influenza está contraindicada nas seguintes situações:

Tabela 4. Especificações da vacina influenza que será utilizada na 18ª Campanha Nacional de Vacinação contra a Influenza, Brasil, 2016

Laboratório produtor	Instituto Butantan e Instituto Butantan/Sanofi Pasteur-França
Indicação de usos	Indicação de uso: uso adulto e pediátrico acima de 06 meses; Contraindicada para uso por indivíduos com hipersensibilidade sistêmica conhecida ao ovo ou a qualquer outro componente da fórmula Frasco - ampola multidose com 10 doses de 0,5 mL
Apresentação	
Forma Farmacêutica	Suspensão injetável
Via de administração	Intramuscular ou subcutânea
Composição por dose de 0,5 mL	15 µg de hemaglutinina das cepas de <i>Myxovirus influenzae</i> , propagadas em ovos embrionados de galinha: A/Califórnia/7/2009(H1N1) pdm 09; A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2); B/Brisbane/60/2008; timerosal, solução fisiológica tamponada a pH = 7,2 (cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato de sódio dibásico, fosfato de potássio monohidratado e água para injetáveis); pode conter até 30 µg de formaldeído, traços de neomicina, triton X-100 (octoxinol 9) e formaldeído.
Conservação	Conservar em temperatura entre +2°C e +8°C e ao abrigo da luz. Não congelar.
Utilização após Abertura do frasco	Pode ser utilizada no máximo até 7 (sete) dias desde que mantidas as condições assépticas e a temperatura entre +2°C e +8°C.

Fonte: Bula do laboratório/CGPNI/DEVIT/SVS/MS.

- Pessoas com história de reação anafilática prévia ou alergia grave relacionada a ovo de galinha e seus derivados, assim como a qualquer componente da vacina.
- Pessoas que apresentaram reação anafilática em dose anterior.

2.7. Precauções

- Em doenças agudas febris moderadas ou graves, recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro.
- Para pessoas com história pregressa de Síndrome de Guillain Barré

(SGB) recomenda-se avaliação médica criteriosa, observando-se o risco-benefício da vacina.

2.8. Estudos de eficácia e duração da proteção

Em adultos saudáveis, a detecção de anticorpos protetores se dá entre 2 a 3 semanas, após a vacinação e apresenta, geralmente, duração de 6 a 12 meses. O pico máximo de anticorpos ocorre após 4 a 6 semanas, embora em idosos os níveis de anticorpos possam ser menores.

Os níveis declinam com o tempo e se apresentam aproximadamente duas vezes menores após seis meses da vacinação, em relação aos obtidos no pico máximo, podendo

ser reduzidos mais rapidamente em alguns grupos populacionais, como indivíduos institucionalizados, doentes renais, entre outros. A proteção conferida pela vacinação é de aproximadamente um ano, motivo pelo qual é feita anualmente.

A imunogenicidade em crianças varia de 30 a 90% sendo diretamente proporcional à idade. Em crianças menores de seis anos de idade, aproximadamente 40 a 80% apresentam soroconversão após uma única dose da vacina, enquanto para crianças maiores de 6 anos, a taxa de soroconversão sobe para 70 a 100%. Mais de 50% das crianças menores de três anos e cerca de 30% das crianças até nove anos de idade são soronegativas para o vírus da influenza.

A vacinação contra o vírus influenza em gestantes é uma estratégia eficaz de proteção para a mãe e para o lactente. Estudos realizados com acompanhamento de bebês de mães vacinadas durante a gestação demonstraram que a proteção contra influenza confirmada por testes laboratoriais foi superior a 60% nos primeiros seis meses de vida. Além de proteger a mãe, a vacinação durante a gestação reduz o impacto da doença em bebês e o risco de hospitalização que é extremamente elevado nos primeiros meses de vida.

2.9. Contraindicações

A vacina é contraindicada para pessoas com história de reação anafilática prévia em doses anteriores bem como a qualquer componente da vacina ou alergia grave relacionada a ovo de galinha e seus derivados.

Reações anafiláticas graves a doses anteriores também contraindicam doses subsequentes.

2.10. Precauções

- Em doenças agudas febris moderadas ou graves, recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro;
- Para pessoas com história progressiva de Síndrome de Guillain Barré (SGB) recomenda-se avaliação médica criteriosa, observando-se o risco-benefício da vacina.

2.11. Vigilância dos eventos adversos pós-vacinação

A vacina influenza tem um perfil de segurança excelente e é bem tolerada. É constituída por vírus inativados, o que significa que contém somente vírus mortos e não causam a doença. Os processos agudos respiratórios (gripe e resfriado) após a administração da vacina significam processos coincidentes e não estão relacionados com a vacina. Entende-se por evento adverso pós-vacinação (EAPV) todo agravo à saúde relacionado temporalmente à vacinação, causado ou não pela vacina administrada. Esses eventos podem ser relacionados à composição da vacina, aos indivíduos vacinados, à técnica de aplicação, ou, a coincidência com outros agravos.

Manifestações locais: as manifestações locais como dor e sensibilidade no local da injeção, eritema e enduração ocorrem em 10% a 64% dos pacientes, sendo benignas e autolimitadas geralmente resolvidas em 48 horas. Em quase todos os casos há uma recuperação espontânea e não requerem atenção médica. Os abscessos normalmente encontram-se associados com infecção secundária ou erros na técnica de aplicação.

Manifestações sistêmicas: é possível também que apareçam manifestações gerais

leves como febre, mal estar e mialgia que podem começar entre 6 e 12 horas após a vacinação e persistir por um a dois dias. As reações anafiláticas são raras e podem ser devido à hipersensibilidade a qualquer componente da vacina. As reações anafiláticas graves relacionadas a doses anteriores também contraindicam doses subsequentes.

Manifestações neurológicas: raramente algumas vacinas de vírus vivos atenuados ou mortos podem anteceder a Síndrome de Guillain Barré (SGB), que se manifesta clinicamente como polirradiculoneurite inflamatória com lesão de desmielinização, parestesias e déficit motor ascendente de intensidade variável. Geralmente, os sintomas aparecem entre 1 a 21 dias, no máximo até 6 semanas após a exposição ao possível agente desencadeante. Observou-se associação da SGB, após a utilização da vacina contra influenza suína, que não é mais utilizada. A vacinação de pessoas com antecedente de SGB deve ser discutida com o médico do paciente, observando-se o risco-benefício da vacina.

Narcolepsia: é um distúrbio do sono caracterizado por sonolência excessiva durante o dia, mesmo quando a pessoa dormiu bem à noite. Os ataques de sono podem ocorrer a qualquer momento e em situações inusitadas, dirigindo o carro, trabalhando, etc. Em 2.010 foram relatados alguns casos de narcolepsia, principalmente nos países nórdicos, relacionados temporalmente com a administração de uma vacina influenza monovalente A (H1N1) 2.009 contendo adjuvante. Até o presente momento, estes casos permanecem em estudo e ainda não há uma conclusão efetiva a respeito da relação causal desta situação. Esses eventos não foram descritos após uso das vacinas produzidas pelo Butantan e pela Sanofi Pasteur.

Notificação: notificar os eventos adversos graves em até 24 horas:

- reação anafilática;
- manifestações neurológicas

A exemplo do que já é orientado para as outras vacinas, na ocorrência das seguintes situações abaixo, com o objetivo de afastar qualquer associação com a vacina, a notificação também deverá ser realizada em 24 horas:

- hospitalização por 24 horas;
- disfunção ou incapacidade significativa e/ou persistente (sequela);
- evento que resulte em anomalia congênita;
- risco de morte;
- óbito.

A notificação deverá ser realizada para a Central/CVE/CCD/SES-SP, pelo telefone 0800555466 ou pela notificação online: www.cve.saude.sp.gov.br/htm/notifica_rapi.htm

VACINA PNEUMOCÓCICA

1.1. Composição, apresentação, dose e conservação

- A vacina é 23-valente contendo em cada dose 25µg de antígeno polissacarídico purificado de cada um dos seguintes sorotipos do pneumococo: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F
- Contém fenol como conservante e solução tampão isotônico.
- É apresentada em embalagem com seringa agulhada, contendo uma dose de 0,5 ml, pronta para aplicação.

- Deve ser conservada entre 2 a 8° C e não pode ser congelada.

3.2. Imunogenicidade de duração da proteção

Cerca de 2 a 3 semanas após a vacinação é detectado aumento de anticorpos séricos em 80 % dos adultos jovens, podendo esta resposta não ser consistente para todos os 23 sorotipos da vacina. Em idosos essas concentrações de anticorpos são inferiores, observando-se proteção de cerca de 75% para as doenças invasivas causadas pelos sorotipos incluídos na vacina.

3.3. Esquema de administração e via de aplicação

Durante a Campanha de Vacinação, a vacina contra o pneumococo será administrada nas seguintes indicações:

- Pessoas com 60 anos ou mais de idade, hospitalizados e ou residentes em instituições (asilos, casas de repouso);
- doenças crônicas cardiovasculares, pulmonares, renais, metabólicas (diabetes mellitus), hepáticas e hemoglobinopatias;
- imunodeprimidos: transplantados, com neoplasias, infectados pelo HIV.

Nesse momento, não se recomenda a revacinação para as pessoas imunocompetentes que recebam esta vacina pela primeira vez com 65 anos e mais de idade. Cada dose da vacina corresponde a 0,5 ml e a via de administração é a intramuscular ou subcutânea.

3.4. Contraindicações e precauções

- Reação anafilática em doses anteriores ou a qualquer componente da vacina.

- Pessoas que atualmente estejam com 60 anos e mais, e que receberam esta vacina, há menos de 3 anos, não deverão ser revacinadas pela possibilidade de eventos adversos.

3.5. Situações em que se recomenda o adiamento da vacinação

- doenças agudas febris graves recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro

3.6. Eventos adversos

- Manifestações locais 1 a 2 dias após a aplicação.
- Manifestações sistêmicas como febre, geralmente baixa, astenia, cefaléia, mialgia podem ocorrer em 1% dos casos. Há relatos de raros casos de celulite no local da aplicação. Na revacinação as reações são mais importantes sendo relatadas em até 50% dos casos.
- Manifestações graves, como anafilaxia, são extremamente raras.

4. VACINA DIFTERIA E TÉTANO (dT)

4.1. Composição, apresentação, dose e conservação

Cada dose da vacina é composta dos toxoides diftérico e tetânico, contendo timerosal como conservante e hidróxido ou fosfato de alumínio como adjuvante.

A concentração do toxóide tetânico é a mesma das vacinas DPT ou DT (dupla tipo infantil), porém a concentração do toxóide diftérico é menor em relação a estas vacinas.

A vacina deve ser conservada sob temperaturas de +2 a +8° C e não pode ser congelada.

A apresentação é em frascos contendo 10 doses, cada dose corresponde a 0,5 ml.

4.2. Imunogenicidade e duração da proteção

A vacina dupla adulto é altamente eficaz após a série primária de três doses, apresentando proteção superior a 95% nos indivíduos vacinados. No entanto, esta imunidade não é permanente, sendo necessária uma dose de reforço a cada 10 anos.

4.3. Esquema de administração e via de aplicação

O esquema completo consiste de 3 doses administradas com 2 meses de intervalo entre elas (mínimo de 30 dias), ou duas doses com intervalo de 2 meses (mínimo de 30 dias) e a 3ª dose 4 a 6 meses após a 2ª dose. Recomenda-se uma dose de reforço a cada dez anos a partir da 3ª dose, salvo situações de ferimentos profundos e/ou contaminados quando o intervalo é de cinco anos.

Não haverá necessidade de reiniciar o esquema para as pessoas que apresentarem comprovação de uma ou duas doses de vacinação contra o tétano.

Deve-se apenas completar o esquema. A via de administração é intramuscular profunda.

4.4. Contraindicações e precauções

- Nas raras situações de anafilaxia em dose anterior.
- Esta vacina não está contraindicada nos portadores de imunodeficiência ou neoplasias malignas, por não conter microrganismos vivos.

4.5. Situações em que se recomenda o adiamento da vacinação

- doenças agudas febris graves recomenda-se adiar a vacinação até a resolução do quadro

4.6. Eventos adversos

- manifestações locais como discreta dor local, eritema e edema são frequentes. Reações locais mais significativas, tais como edema acentuado, são encontrados em menos de 2% dos vacinados e podem estar relacionadas a altas concentrações de anticorpos circulantes decorrentes de doses anteriormente aplicadas.
- manifestações sistêmicas como febre podem ocorrer em menos de 1% dos vacinados, raramente observando-se temperaturas elevadas. Cefaleia, mal estar e mialgia ocorrem com menor frequência.
- anafilaxia e manifestações neurológicas são extremamente raras.

Tabela 5. Categorias de risco clínico com indicação da vacina influenza sazonal. Brasil 2016

Categoria de risco clínico	Indicações
Doença respiratória crônica	Asma em uso de corticoide inalatório ou sistêmico (Moderada ou Grave); DPOC; Bronquiectasia; Fibrose Cística; Doenças Intersticiais do pulmão; Displasia broncopulmonar; Hipertensão arterial pulmonar; Crianças com doença pulmonar crônica da prematuridade.
Doença cardíaca crônica	Doença cardíaca congênita; Hipertensão arterial sistêmica com comorbidade; Doença cardíaca isquêmica; Insuficiência cardíaca
Doença renal crônica	Doença renal nos estágios 3,4 e 5; Síndrome nefrótica; Paciente em diálise
Doença hepática crônica	Atresia biliar; Hepatites crônicas; Cirrose
Doença neurológica crônica	Condições em que a função respiratória pode estar comprometida pela doença neurológica; Considerar as necessidades clínicas individuais dos pacientes incluindo: AVC, Indivíduos com paralisia cerebral, esclerose múltipla, e condições similares; Doenças hereditárias e degenerativas do sistema nervoso ou muscular; Deficiência neurológica grave.
Diabetes	Diabetes Mellitus tipo I e tipo II em uso de medicamentos.
Imunossupressão	Imunodeficiência congênita ou adquirida Imunossupressão por doenças ou medicamentos
Obesos	Obesidade grau III (Obs: Índice de Massa Córpoarea (peso/altura ²))
Transplantados	Órgãos sólidos Medula óssea
Portadores de trissomias	Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter e outras trissomias

Fonte: Ministério da Saúde

Referências Bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Informe Técnico “Campanha Nacional de Vacinação contra Influenza” 2016.
 2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 4ª. Edição, Brasília, 2014.
 3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Manual de Eventos Adversos Pós-Vacinação. 3ª. Edição, Brasília, 2014.
 4. CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2014-15. *MMWR* 2014;63:691-9.
 5. Daufenbach LZ et al. Morbidade hospitalar por causas relacionadas à influenza em idosos no Brasil, 1992 a 2006. *Epidemiol Serv Saúde* 2009;18(1):29-44.
 6. Englund JA; Walter EB; Fairchok MP; Monto AS; Neuzil KM. A comparison of 2 influenza vaccine schedule in 6 to 23 month old children. *Pediatrics* 2005;115:1039-47.
 7. Jefferson T; Rivetti A; Harnden A et AL. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004879.
 8. Negri et al. Influenza vaccine in healthy children: a meta-analysis. *Vaccine* 2005;23:2851-61.
 9. Neuzil KM; Dupont WD; Wright PF et al. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccine against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:733-40.
 10. Nichol KL et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:1322-32.
 11. Mullooly JP et al. Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Ann Intern Med* 1994;121:947-52.
 12. Osterholm M; Kelly NS; Sommer A; Belongia E. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Dis* 2012;12:36-44.
 13. Ribeiro AF; Pellini ACG; Kiatagawa BY; Marques Madalosso G; Figueira GCN et al. Risk factors for death from influenza A(H1N1)pdm09, State of São Paulo, Brazil, 2009. *PloSOne* 10(3):e0118772. doi10.1371/journal.pone.0118772.
 14. São Paulo. CVE. Informe Técnico Influenza 2014. Disponível em www.cve.saude.sp.gov.br acesso em 24 de abril de 2014.
 15. Sato AP, Antunes JLF, Moura RF, Andrade FB, Duarte YAO, Lebrão ML. Factors associated to vaccination against influenza among elderly in a large Brazilian metropolis. *PloSOne*.doi10.1371/journal.pone.0123840.
 16. Steinhoff MC et al. Influenza immunization in pregnancy-antibody responses in mothers and infants. *N England J Med* 2010;362:1644-6.
 17. Shuler CM; Iwamoto M; Bridges CB et al. Vaccine effectiveness against medically attended, laboratory-confirmed influenza among children aged 6 to 59 months, 2003-2004. *Pediatrics* 2007;119:e587-95.
 18. Zaman K et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008;359:155-64.
 19. Li KM; Yin, JK; Rashid H; Khandaker G; King C; Wood N; Macartney KK; Jones C; Booy R. Systematic review of fever, febrile convulsions and serious adverse events following administration of inactivated trivalent influenza vaccines in children. *Euro Surveillance*, Estocolmo, v.20, n.24. pii: 21159, 2015.
-
-

Dados epidemiológicos

Síndrome Respiratória Aguda Grave/Influenza (SRAG/Influenza) - Boletim Epidemiológico Semanal – Semana epidemiológica (Se) 17/2016

Severe Acute Respiratory Syndrome/influenza (SARS/Influenza) - Weekly Epidemiological Bulletin - Epidemiological Week (If) 17/2016

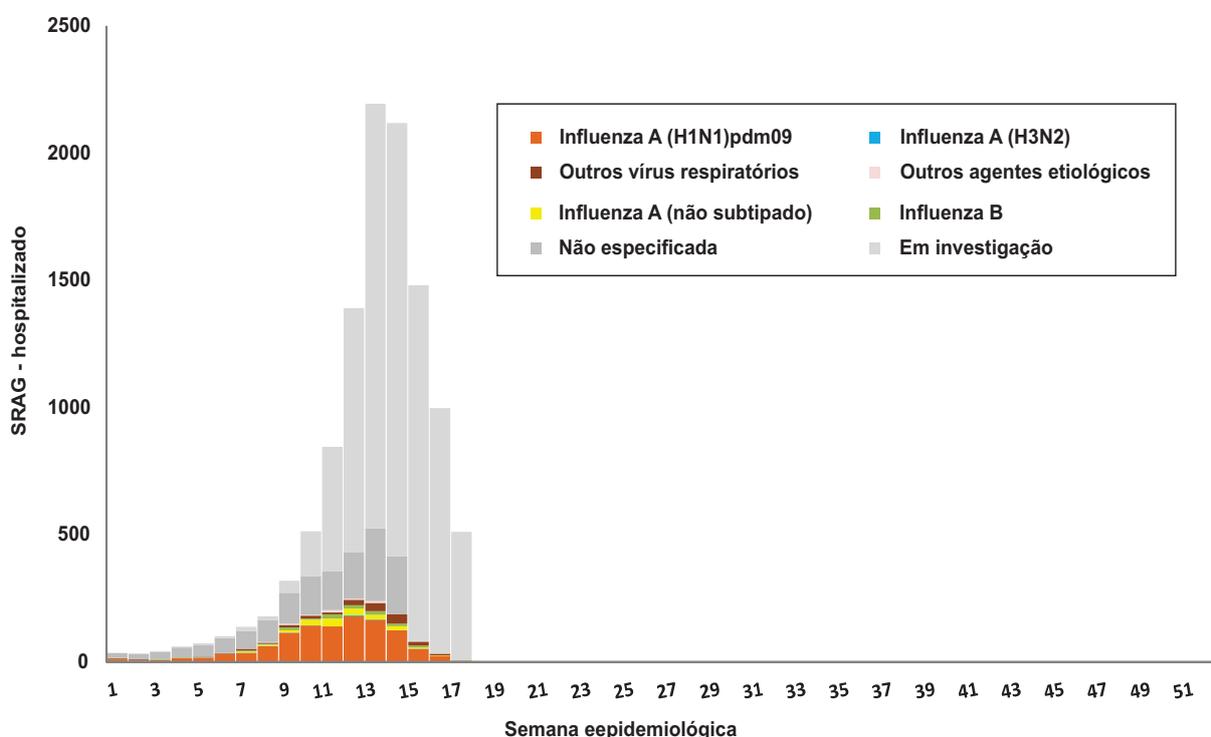
Divisão de Doenças de Transmissão Respiratórias. Centro de Vigilância Epidemiológica. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo – Brasil, maio de 2016

A vigilância universal de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) monitora os casos graves hospitalizados e óbitos com o objetivo de identificar o comportamento da influenza no país, incluindo o Estado de São Paulo (ESP), de maneira a orientar a tomada de decisão pelas autoridades de saúde frente ao cenário epidemiológico, fortalecendo as ações de resposta à circulação do vírus.

Em 2016, da semana epidemiológica (SE)

1 a 17, foi registrado no Estado de São Paulo (ESP) um incremento da notificação de casos de SRAG, bem como de casos confirmados para o vírus influenza (Figura 1).

Neste intervalo de tempo em 2016, o vírus influenza A (H1N1)pdm09 foi o mais frequentemente identificado, seguidos de influenza A (não subtipado), influenza B e influenza A (H3N2), conforme demonstrado na Tabela 1 e Figura 2.

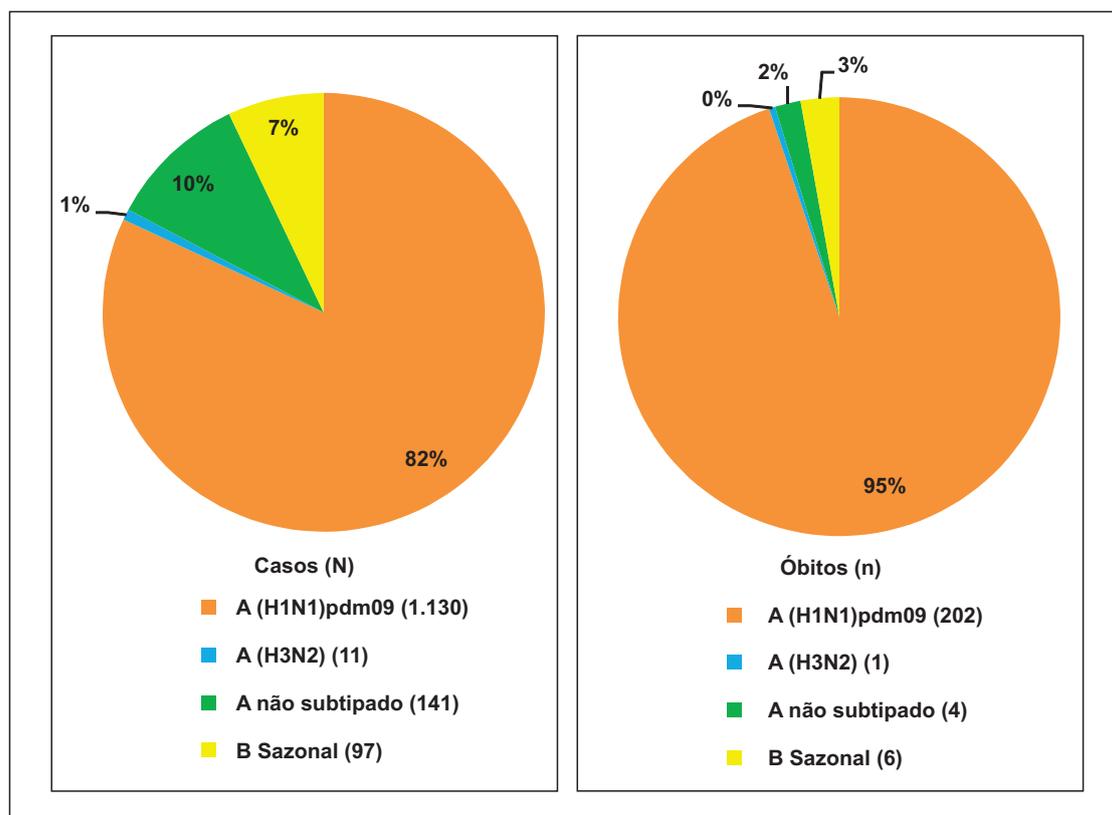


Fonte: Sinan Influenza Web, dados até 04/05/2016, sujeitos à alteração

Figura 1. Distribuição dos casos de SRAG, segundo agente etiológico e SE do início dos sintomas, ESP, SE 1-17/2016

Tabela 1. Casos e Óbitos por FE e subtipo, 2016

Faixa etária (anos)	casos		óbitos		casos		óbitos		casos		óbitos		casos		óbitos	
	A (H1N1) pdm09		A (H1N1) pdm09		A (H3N2)		A (H3N2)		B		B		A não subtipado		A não subtipado	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
< 6 meses	22	1,9	5	2,5	0	0,0	0	0,0	5	5,2	0	0,0	2	1,4	0	0,0
06 meses – 01 ano	104	9,2	9	4,5	0	0,0	0	0,0	7	7,2	0	0,0	29	20,6	0	0,0
02 – 04 anos	98	8,7	9	4,5	1	9,1	0	0,0	10	10,3	1	16,7	16	11,3	0	0,0
05 – 14 anos	68	6,0	3	1,5	1	9,1	0	0,0	18	18,6	0	0,0	13	9,2	0	0,0
15 - 24 anos	47	4,2	7	3,5	1	9,1	0	0,0	13	13,4	1	16,7	6	4,3	0	0,0
25 - 44 anos	265	23,5	39	19,3	3	27,3	1	100,0	16	16,5	1	16,7	25	17,7	0	0,0
45 - 59 anos	255	22,6	68	33,7	1	9,1	0	0,0	9	9,3	2	33,3	22	15,6	1	25,0
≥ 60 anos	271	24,0	62	30,7	4	36,4	0	0,0	19	19,6	1	16,7	28	19,9	3	75,0
Total	1.130	100,0	202	100	11	100,0	1	100	97	100,0	6	100	141	100,0	4	100



Fonte: Sinan Influenza Web, dados até 04/05/2016, sujeitos a alteração

Figura 2. Distribuição percentual de casos e óbitos confirmados para o vírus influenza, segundo subtipo, ESP, SE 1-17/2016

A Tabela 2, abaixo discriminada, apresenta o número de casos e óbitos registrados como SRAG, confirmado por influenza e tipo/subtipo no ESP, SE 1-17/2016.

Tabela 2. Número de casos e óbitos de SRAG, confirmados para o vírus influenza, ESP, SE 1-17/2016

SRAG/Influenza	Casos (n)	Óbitos (n)
SRAG	11.241	764
Influenza	1.379	213
A (H1N1) pdm09	1.130	202
A (H3N2)	11	1
A (não subtipado)	137	4
B Sazonal	97	6

Fonte: Sinan Influenza Web, dados até 04/05/2016, sujeitos a alteração

SRAG por influenza A (H1N1)pdm09

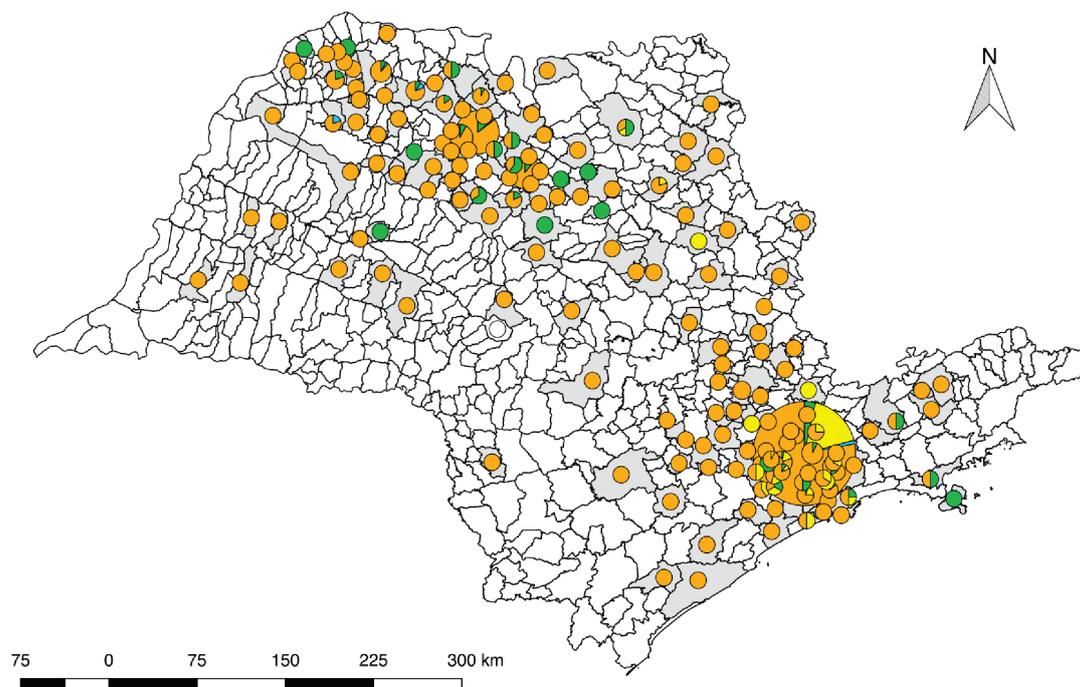
Estão distribuídos em 169 (26,2%) municípios, sendo que 618 (54,7%) casos e 102 (50,5%) óbitos ocorreram na Grande São Paulo (Figuras 3 e 4).

A faixa etária com maior proporção de casos e óbitos foi de 25 a 60 anos. Entre os óbitos, houve registro de comorbidades em 66,6% dos indivíduos de 25 a 59 anos e em 81,1% dos indivíduos acima de 60 anos. A distribuição de casos e óbitos de Influenza A (H1N1)pdm09 por faixa etária é apresentada na Figura 5.

Houve predomínio do sexo feminino em 53,0% dos casos e do sexo masculino em 52,5% dos óbitos.

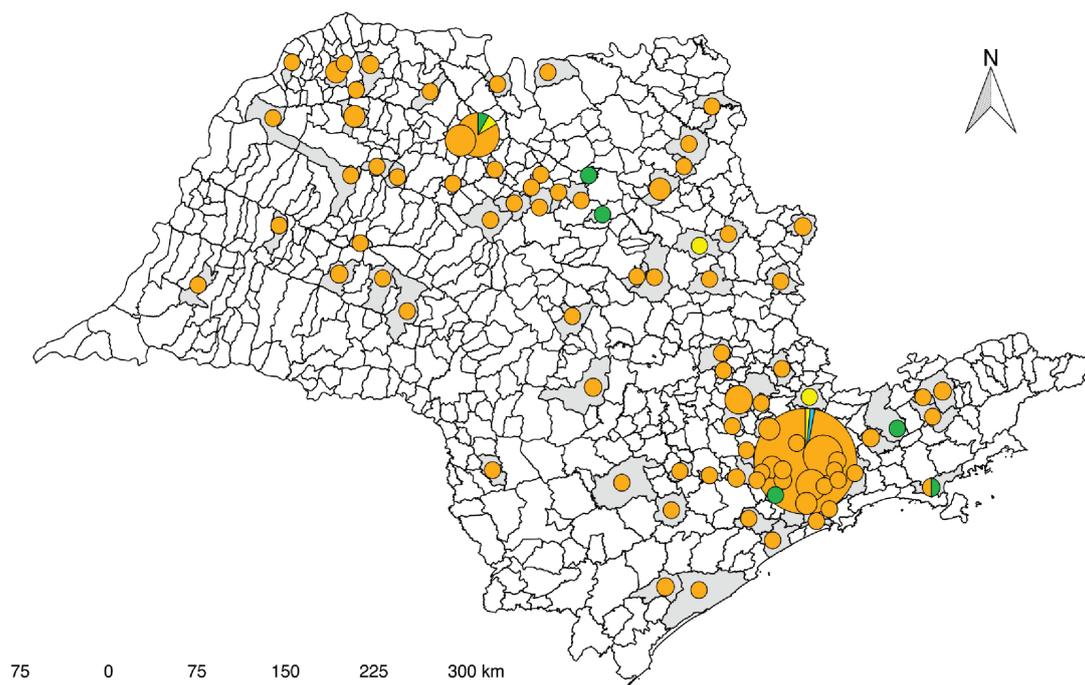
Registraram-se 36 casos em gestantes, 48,7% delas no terceiro trimestre de gestação. Quatro gestantes evoluíram a óbito, sendo duas no segundo e duas no terceiro trimestre de gestação, todas não vacinadas.

Foi identificada pelo menos uma comorbidade em 585 casos (51,8%) e em 133 óbitos (65,8%), sendo as mais frequentes a doença cardiovascular crônica, *diabetes mellitus*, pneumopatia e obesidade (Tabela 3).



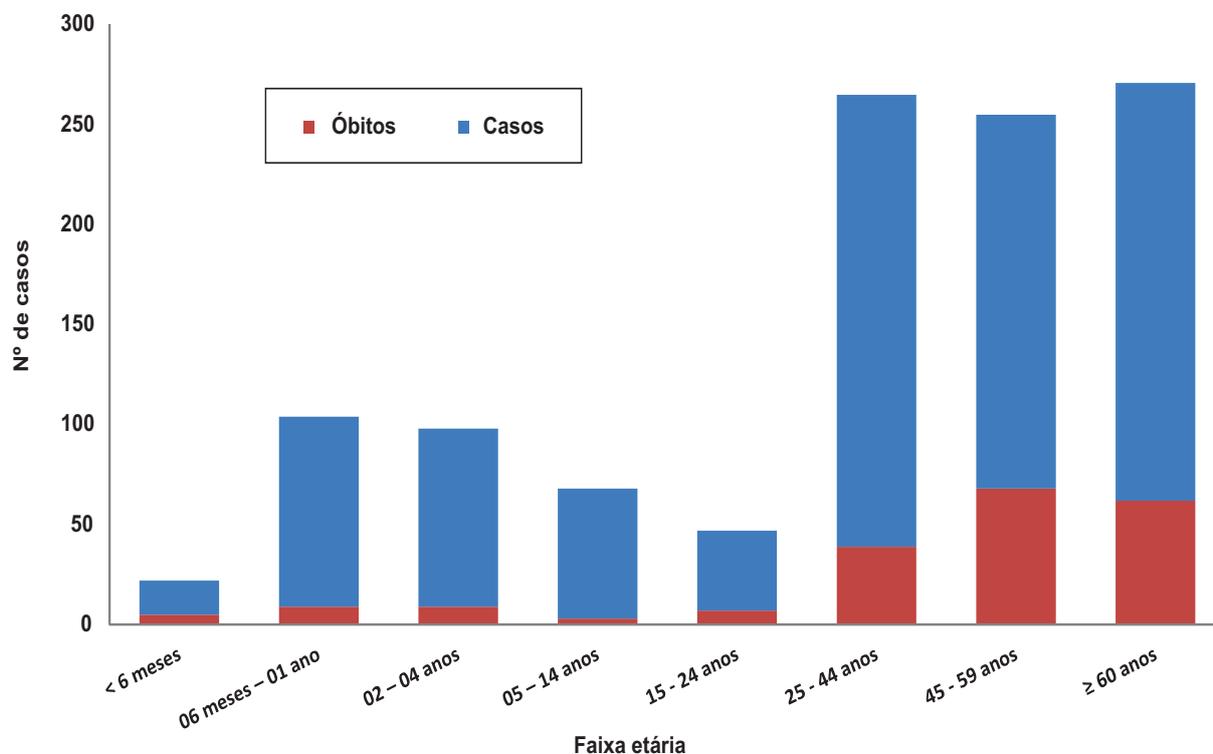
Fonte: Sinan Influenza Web, dados até 04/05/2016, sujeitos à alteração

Figura 3. Distribuição geográfica dos casos de SRAG confirmados para o vírus influenza, segundo município de residência, ESP, SE 1-17/2016



Fonte: Sinan Influenza Web, dados até 04/05/2016, sujeitos a alteração

Figura 4. Distribuição geográfica dos óbitos de SRAG confirmados para o vírus influenza, segundo município de residência, ESP, SE 1-17/2016



Fonte: Sinan Influenza Web, dados até 04/05/2016, sujeitos a alteração

Figura 5. SRAG por influenza A (H1N1)pdm09, número de casos e de óbitos, por faixa etária, ESP, SE 17/2016

Tabela 3. Frequência das comorbidades apresentadas pelos óbitos de SRAG confirmados para o vírus influenza A (H1N1) pdm09, ESP, SE 1-17/ 2016

Comorbidade	Casos	
	n	%
Doença cardiovascular crônica	41	30,8
Diabetes mellitus	36	27,1
Pneumopatia crônica	28	21,1
Obesidade	17	12,8
Imunodeficiência/Imunodepressão	16	12,0
Doença renal crônica	14	10,5
Doença hepática	5	3,8
Doença neurológica crônica	13	9,8
Síndrome de Down	2	1,5

Fonte: Sinan Influenza Web, dados até 04/05/2016, sujeitos a alteração

Em relação à situação vacinal, 591 (52,3%) dos casos e 119 (58,9%) dos óbitos possuíam informação registrada, sendo 428 (72,4%) e 100 (84,0%), respectivamente, não vacinados.

Dentre os casos, 979 (86,6%) foram tratados com antiviral, a oportunidade de tratamento, ou seja, diferença entre a data do início dos sintomas e a data da introdução do oseltamivir, apresentou mediana de três (0-61) dias. Dentre os que evoluíram a óbito, 155 (76,7%) foram tratados com o antiviral, sendo a mediana de seis (0-35) dias, já o tratamento em até 48 horas foi instituído em 42 (27,0%) óbitos.

Informações adicionais

O Núcleo de Doenças Respiratórias do Centro de Virologia do Instituto Adolfo Lutz comunicou que, até a presente data, os vírus da influenza A (H1N1)pdm09 isolados no estado de São Paulo são homólogos à estirpe

A/Califórnia/7/2009pdm09, preconizada para a composição da vacina do Hemisfério Sul na temporada de 2016; como demonstrado pela caracterização antigênica desses vírus, pelo teste de Inibição da Hemaglutinação, utilizando-se o soro imune específico fornecido pela Organização Mundial da Saúde.

Medidas não farmacológicas, tais como isolamento social na presença de sinais e sintomas sugestivos de influenza (gripe), as boas práticas de etiqueta respiratória, boa higiene pessoal e do ambiente colaboram na redução da transmissão do vírus e proteção coletiva.

Considerando o início antecipado da presente sazonalidade e a atividade do vírus influenza no estado de São Paulo, recomenda-se fortemente o uso racional e adequado do antiviral Oseltamivir, otimizando seus benefícios e minimizando a possibilidade de resistência viral.

O uso adequado do Oseltamivir, iniciado até 48 horas do início dos sintomas, proporciona redução da ocorrência de casos graves e complicações da infecção pelos vírus influenza.

Outros documentos técnicos, informativos, instrução normativa, protocolos e recomendações encontram-se disponíveis em:

1. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”: <http://www.cve.saude.sp.gov.br/>
2. Curso de atualização para manejo clínico de influenza: <http://www.unasus.gov.br/influenza>
3. Guia de Vigilância em Saúde (2014): <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/27/guia-vigilancia-saude-linkado-27-11-14.pdf>

4. Protocolo laboratorial para a coleta de amostras biológicas para investigação dos vírus respiratórios (2014): http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/resp/2014/IAL14_PROTOCOLO_LAB_VIRUS_RESP.pdf
5. Protocolo de Tratamento de Influenza (2015): <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/17/protocolo-influenza2015-16dez15-isbn.pdf>

Resumo

Aplicações da PCR em tempo real no diagnóstico laboratorial da Febre Maculosa Brasileira

Fabiana Cristina Pereira dos Santos; Marcos Vinícius da Silva (orientador)

Programa de Pós-Graduação em Ciências. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo – Brasil, 2014

RESUMO

A Febre Maculosa Brasileira (FMB), causada pela *Rickettsia rickettsii*, é a principal doença transmitida por carrapato com impacto em saúde pública no Brasil. Os primeiros sintomas são inespecíficos, porém a doença pode evoluir rapidamente para quadro de Síndrome Febril Hemorrágica Aguda (SFHA) com a ocorrência de óbito em poucos dias. O objetivo deste estudo foi verificar as aplicações da PCR em tempo real na rotina laboratorial para o diagnóstico etiológico da FMB, em amostras biológicas encaminhadas ao Laboratório de Riquetsias do Instituto Adolfo Lutz. Foram testados dois protocolos de PCR em tempo real: um para detecção do gênero *Rickettsia* spp (*gltA-TaqMan*®) com detecção por sonda TaqMan® e outro para riquetsias do Grupo Febre Maculosa (*OmpA-SYBR*) com detecção por SYBRGreen. O protocolo de PCR em tempo real para RNaseP foi utilizado como controle interno endógeno. A amostragem foi constituída de sangue, soro, coágulo e biópsia de pele de lesão de casos fatais e não fatais com suspeita clínica de FMB. Os resultados mostraram que o protocolo *OmpA-SYBR* sofre interferência da matriz biológica e os melhores resultados com relação à sensibilidade foram obtidos quando utilizado em amostras de soro. Os protocolos de PCR em tempo real *gltA-TaqMan*® e *OmpA-SYBR* apresentaram concordância de resultados acima de 90%. O protocolo *gltA-TaqMan*® mostrou-se mais sensível do que o protocolo *OmpA-SYBR*, porém com menor especificidade, particularmente para amostras com CT>36. O melhor desempenho da PCR em tempo real para FMB, foi obtido quando a FMPCR, composta dos três protocolos: *gltA-TaqMan*®, *OmpA-SYBR* e RNaseP humana, foi utilizada em amostras de soro para detecção do agente etiológico da FMB nos casos fatais. A PCR em tempo real para FMB apresentou baixa sensibilidade para detectar casos não fatais, confirmados pela sorologia para FMB, com positividade de 21%. Os resultados deste estudo indicam que a FMPCR apresenta sensibilidade e especificidade que permitem utilizá-la como ferramenta laboratorial no diagnóstico da FMB para elucidação de casos fatais, com suspeita da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Febre maculosa das montanhas rochosas/ diagnóstico. *Rickettsia rickettsii*. Reação em cadeia da polimerase em tempo real.

Applications of real-time PCR in laboratory diagnosis of Brazilian Spotted Fever

Fabiana Cristina Pereira dos Santos; Marcos Vinícius da Silva (orientador)

Programa de Pós-Graduação em Ciências. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo – Brasil, 2014

ABSTRACT

Brazilian Spotted Fever (BSF) is the main tick borne disease with impact on public health in Brazil. Early symptoms are nonspecific, but the disease may progress rapidly to Febrile Acute Hemorrhagic Syndrome (SFHA) with occurrence of death within a few days. The purpose of this study was to investigate the applications of real-time PCR in the routine laboratory for the etiologic diagnosis of BSF, in the biological samples sent to the laboratory. Two real-time PCR protocols were tested: one for detecting the genus *Rickettsia* spp (*gltA-TaqMan*®) with detection by TaqMan® probe and another for specific detection of Spotted Fever Group species (*OmpA-SYBR*) by SYBR Green detection. The qPCR protocol for RNaseP was used as endogenous internal control. Samples used were blood, serum, blood clot and biopsy from skin lesion of fatal and nonfatal clinically suspected of BSF. The results showed that *ompA-SYBR* protocol suffers interference from the biological matrix and the best performance was obtained with serum samples. Protocols *OmpA-SYBR* and *gltA-TaqMan*® showed results concordance up to 90%. The protocol *gltA-TaqMan*® was more sensitive than *OmpA-SYBR* protocol, but less specificity, particularly for samples with TC > 36. The best performance for BSF qPCR assay was obtained when combining three qPCR protocols (*OmpA-SYBR*, *gltA-TaqMan*® and RNaseP), named FMPCR, were used in serum samples to detection BSF in fatal cases. FMPCR showed low sensitivity for detecting non-fatal cases positive by IFA, the positivity was 21%. The results of this study indicate that FMPCR has sensitivity and specificity to be used as a diagnostic tool for elucidation of fatal BSF.

KEYWORDS: Spotted fever Rocky Mountains/diagnosis. *Rickettsia rickettsii*. Polymerase chain reaction in real time.

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 – Tem por objetivo apresentar ocorrências relevantes para a saúde coletiva, bem como divulgar dados dos sistemas públicos de informação sobre doenças, agravos, 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. Replicação 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 encaminhado 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.

Resultados – 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, Pirota 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.

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 aos Autores atualizada em janeiro de 2014

Instruções na íntegra em /resources/ccd/homepage/bepa/instrucoes_aos_autores_2013.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

