

Brazilian Journal of ———
**HEALTH AND
PHARMACY**

Conselho Regional de Farmácia de Minas Gerais
Volume 6, Número 1, 2024

Prezados leitores e colaboradores,

É com imensa satisfação que apresentamos o mais recente volume da Revista do CRF-MG: *Brazilian Journal of Health and Pharmacy* (BJHP), dedicado a abordar questões de extrema urgência em saúde pública. Como defensores do avanço científico e da disseminação de conhecimento de qualidade, temos o compromisso de trazer à luz temas que impactam diretamente a saúde e o bem-estar da sociedade.

É neste contexto que este volume aborda questões que vão desde a apresentação de soluções inovadoras para problemas complexos sociais até a avaliação da qualidade das evidências disponíveis sobre medicamentos, que são questões que afligem e comprometem a saúde da sociedade atual.

O artigo sobre a **vacina anticocaína** apresenta o estado da arte sobre esta promissora opção terapêutica para combater um problema de saúde pública global. O trabalho sobre a **Síndrome de Burnout** joga luz sobre um problema de saúde, que por vezes é silenciado, e que atinge fortemente trabalhadores que atuam em instituições hospitalares, sobretudo em situações laborais adversas. O artigo que analisa a **qualidade dos websites brasileiros sobre contracepção de emergência** acende um grande alerta sobre a necessidade de implementação de mecanismos para fomentar a qualificação das informações sobre medicamentos. E por fim, o trabalho de **investigação da susceptibilidade antimicrobiana de potenciais uropatógenos presentes em esgoto doméstico** explicita que a resistência antimicrobiana pode ser uma ameaça à saúde da população em um contexto de vida cotidiana.

É neste contexto de reduzir lacunas do conhecimento na área da saúde que este volume da BJHP reflete nosso compromisso contínuo com a abordagem de assuntos emergentes com excelência científica. Esperamos que os artigos aqui apresentados inspirem novas pesquisas, debates construtivos e, o mais importante, ações concretas para aprimorar as políticas públicas, melhorar a saúde e o bem-estar da humanidade.

André Oliveira Baldoni

Professor da Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), colaborador da Revista *Brazilian Journal of Health and Pharmacy* (BJHP) e coordenador do Núcleo de Ensino e Pesquisa em Farmácia Clínica (NEPeFaC).



EDITORA CHEFE

Farah Maria D. Chequer Baldoni
Universidade Federal de São João del-Rei

EQUIPE EDITORIAL

Cristiane de Paula Rezende
Universidade Federal de Minas Gerais

Farah Maria Drumond Chequer Baldoni
Universidade Federal de São João del-Rei

Leonardo Meneghin Mendonça
Universidade Federal de Juiz de Fora

Maurilio de Souza Cazarim
Universidade Federal de Juiz de Fora

Renata Cristina Rezende Macedo do Nascimento
Universidade Federal de Ouro Preto

Rondinelle Gomes Pereira
Faculdade Anhanguera de Governador Valadares

Tiago Marques dos Reis
Universidade Federal de Alfenas

REVISORES

Alessandra Oliveira Silva
Universidade Federal de Alfenas

Cristiani Lopes Capistrano Gonçalves de Oliveira
Universidade Federal do Ceará

Emília Vitória da Silva
Universidade de Brasília

Elza Conceição de Oliveira Sebastião
Universidade Federal de Ouro Preto

Flávia Dias Marques Marinho
Universidade Federal de Ouro Preto

Graciele Ferreira Andrade
Universidade Federal do Espírito Santo

Kirla Barbosa Detoni
Universidade Federal de Minas Gerais

Lauro César da Silva Maduro
*Universidade Federal de Juiz de Fora
Campus Governador Valadares*

Lidiane Meire Kolher
Faculdade do Futuro - Manhuaçu-MG

Lucas Borges Pereira
*Faculdade de Ciências da Saúde de Barretos
Dr. Paulo Prata*

Quênia Janaina Tomaz de Castro
Universidade Federal de Ouro Preto

Rodrigo Mendonça Cardoso Pestana
Universidade Federal do Maranhão

Simone Aparecida Rezende
Universidade Federal de Ouro Preto

Thiago Magalhães Gouvea
Universidade Federal de Ouro Preto

Valéria Barbosa de Souza
Universidade Estadual de Campinas

**CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA
DE MINAS GERAIS**

DIRETORIA CRF/MG | GESTÃO 2024/2026

Márcia Cristina de Oliveira Alfenas
Presidente

Christian Francisco De Matos
Vice-presidente

Daniela Cristina de Macedo Vieira
Secretária-geral

Sebastião José Ferreira
Diretor Tesoureiro

SECRETARIA ADMINISTRATIVA
Alessandra Guimarães Diório Mól
Maria Cláudia Moreira de Faria
Waltovânio Cordeiro de Vasconcelos

COMUNICAÇÃO

Carla Cardoso
Viviane Tavares

DESIGN

Luana Ramos
Rafael Ramalho | Estagiário

TECNOLOGIA DA INFORMAÇÃO

Rafael Fontes

IMAGEM DA CAPA

Adobe Stock



01.

Vacina anticocaína: estado da arte

Anti-cocaine vaccine: state of the art

Veridiana Resende de Oliveira; Aline Michelle Silveira Silva; Angelo Elias Meri Junior; Lara Luiza Freitas de Oliveira; Farah Maria Drumond Chequer

20.

Investigação e determinação da susceptibilidade antimicrobiana de potenciais uropatógenos gram-negativos resistentes a ciprofloxacina em um esgoto doméstico da cidade de Divinópolis-MG

Investigation and determination of the antimicrobial susceptibility of potential gram-negative uropathogens resistant to ciprofloxacin in domestic sewage in the city of Divinópolis-MG

Rosana Cristina de Mello Andrade; Suellen Rayane Santos Carvalho; Barbara de Oliveira Gomes; Daniela Carolina Simião; William Gustavo Lima; Magna Cristina de Paiva

36.

Pandemia de COVID-19: Síndrome de burnout em profissionais de saúde em hospital de campanha no sul de Minas Gerais

COVID-19 pandemic: Burnout syndrome in health professionals in a field hospital in the south of Minas Gerais

Renata Maria Leal de Souza; Karina Batista Gonçalves; Danielle Aparecida Ferreira de Oliveira Marrafon; Ana Paula Assunção Quirino; Natália da Silva Martins Fonseca; Carlos Marcelo de Barros; Márcia Helena Miranda Cardoso Podestá; Alessandra Oliveira Silva

51.

Avaliação da qualidade de websites brasileiros que disponibilizam informações sobre contracepção de emergência

Quality evaluation of brazilian websites that provide information on emergency contraception

Haidelucia Rodrigues Vieira Javarini; Luiz Felipe Vieira dos Santos Amorim; Kérilin Stancine Santos Rocha; Dyego Carlos Araújo





Vacina anticocaína: estado da arte

Anti-cocaine vaccine: state of the art

Veridiana Resende de Oliveira; Aline Michelle Silveira Silva; Angelo Elias Meri Junior; Lara Luiza Freitas de Oliveira; Farah Maria Drumond Chequer*

Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil

***Autora Correspondente:** Farah Maria Drumond Chequer. Laboratório de Análises Toxicológicas. Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu (UFSJ-CCO). R. Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Chanadour, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil, CEP: 35501-293. (ORCID: 0000-0003-3514-2132). E-mail: farahchequer@ufsj.edu.br.

Data de Submissão: 14/03/2024 ; Data do Aceite: 05/04/2024.

Citar: OLIVEIRA, V.R.; SILVA, A.M.S.; MERI JUNIOR, A.E.; OLIVEIRA, L.L.F.; CHEQUER, F.M.D. Vacina anticocaína: estado da arte. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v.6, n.1, p. 1-19, 2024. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.6.1-1>

RESUMO

O desenvolvimento de uma vacina anticocaína tem como alvo pacientes em abstinência, ou seja, já tiveram contato e são usuários da droga. Por meio da produção de anticorpos anticocaína, estes impedirão que a substância atinja o cérebro, contribuindo para o tratamento destes pacientes. Este estudo tem como objetivo buscar na literatura evidências sobre a segurança e eficácia das vacinas anticocaína em desenvolvimento. Trata-se de uma revisão narrativa, no qual as buscas bibliográficas foram realizadas nas plataformas: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Google acadêmico e PubMed. A pesquisa foi conduzida utilizando os Descritores em Ciências da Saúde e do *Medical Subject Heading* (DeCS/MeSH): “vaccine”, “dependency” e “cocaine”, aplicando-se o operador booleano “AND” entre os termos. Foram encontrados 19 estudos, sendo 15 estudos pré-clínicos e 4 estudos em seres humanos das vacinas anticocaína. A maior parte dos estudos em animais foram realizados nos Estados Unidos ($n= 12$), seguido de Suíça ($n= 1$), Reino Unido ($n= 1$) e Brasil ($n= 1$). 60% dos estudos foram realizados com ratos ($n= 9$), 26,6% com camundongos ($n= 4$) e 20% com macacos Rhesus ($n= 3$). Nos estudos com seres humanos, os artigos selecionados foram realizados nos Estados Unidos. Os indivíduos estudados eram dependentes de cocaína do sexo masculino ou mulheres impossibilitadas de engravidar. A faixa etária compreendia em 23 a 50 anos, com variação de ± 5 anos de idade. As vacinas anticocaína em desenvolvimento apresentam-se como uma possível alternativa para o tratamento da dependência. Entretanto, são necessários mais estudos, com ensaios clínicos randomizados e multicêntricos, para garantir a segurança e a eficácia.

Palavras-chave: Cocaína; Dependência química; Adição a Drogas; Imunização; Segurança; Eficácia.

ABSTRACT

The development of an anti-cocaine vaccine targets patients who are abstinent, that is, they have already had contact with and are users of the drug. Through the production of anti-cocaine antibodies, these will prevent the substance from reaching the brain, contributing to the treatment of these patients. This study aims to search the literature for evidence on the safety and effectiveness of anti-cocaine vaccines under development. This is a narrative review, in which bibliographic searches were carried out on the platforms: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), Google Scholar and PubMed. The research was conducted using the Health Sciences and Medical Subject Heading (DeCS/MeSH) Descriptors: “vaccine”, “dependency” and “cocaine”, applying the Boolean operator “AND” between the terms. 19 studies were found, 15 pre-clinical studies and 4 studies on human beings of anti-cocaine vaccines. Most animal studies were carried out in the United States ($n= 12$), followed by Switzerland ($n= 1$), the United Kingdom ($n= 1$) and Brazil ($n= 1$). 60% of the studies were carried out with rats ($n= 9$), 26.6% with mice ($n= 4$) and 20% with Rhesus monkeys ($n= 3$). In studies with human beings, the selected articles were carried out in the United States. The individuals studied were male



cocaine addicts or women unable to get pregnant. The age range ranged from 23 to 50 years, with a variation of ± 5 years of age. Anti-cocaine vaccines under development present themselves as a possible alternative for treating addiction. However, more studies are needed, with randomized and multicenter clinical trials, to ensure safety and efficacy.

Keywords: Cocaine; Chemical dependency; Addiction to Drugs; Immunization; Security; Effectiveness.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2018) a dependência química é uma doença crônica e recorrente, que afeta diversos países por impactar diretamente fatores sociais, econômicos e políticos. A causa da dependência química apresenta relação com aspectos biológicos, psicológicos e sociais. O ser humano busca constantemente pelo prazer, o que é explicado pelo sistema de recompensa cerebral através da liberação de dopamina, neurotransmissor responsável pelas sensações de prazer. Os transtornos relacionados ao uso de substâncias tóxicas têm sido apontados como uma das condições de saúde mais onerosas para um sistema de saúde, especialmente no que diz respeito a hospitalização (ZANELATTO, LARANJEIRA, 2013; BECKER, RAZZOUK, 2021).

O relatório publicado em junho de 2020 pelo Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crimes (UNODC), mostra que em todo o mundo, cerca de 269 milhões de pessoas utilizaram drogas ilícitas em 2018, sendo que mais de 35 milhões de pessoas sofrem transtornos associados ao seu uso. Globalmente, estima-se que 19 milhões de pessoas eram usuários de cocaína pastosa em 2018, correspondendo a 0,4% da população de 15 a 64 anos (PERINI *et al.*, 2020).

Derivada das folhas de *Erythroxylum coca*, a cocaína é uma das drogas ilícitas mais consumidas no mundo (ROONEY *et al.*, 2023), e ainda essa droga e seus derivados são as substâncias que mais impactam negativamente a área da saúde, social e econômica (RIBEIRO *et al.*, 2022). De acordo com dados obtidos do III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira, coordenado pela Fundação

Oswaldo Cruz (Fiocruz), evidencia a cocaína em pó como a segunda substância ilícita mais consumida no Brasil (3,1%), ficando atrás apenas da *Cannabis* (7,7%). Aproximadamente 1,4 milhões de pessoas entre 12 e 65 anos relataram ter feito uso de crack e similares alguma vez na vida (0,9%), com uma diferença entre homens (1,4%) e mulheres (0,4%) (BASTOS, 2017). O número levantado pela pesquisa demonstra o grave problema de saúde pública que se refere ao uso de cocaína e crack no Brasil, visto que os usuários compõem uma população majoritariamente marginalizada, que vive em situação de rua.

O tratamento farmacológico contra drogas de abuso possui importante relevância, pois não existem medicamentos específicos aprovados para a dependência em psicoestimulantes. Na atualidade, fármacos de diferentes classes terapêuticas são utilizados para reduzir a intensidade e a frequência dos episódios de fissuras e minimizar os impactos causados pelos períodos de abstinência. A farmacoterapia aplicada gera uma baixa adesão pela inespecificidade dos fármacos, que não atuam diretamente na ação da droga no organismo, permitindo elevadas taxas de recaída entre os dependentes (PIANCA *et al.*, 2014; TARDELLI *et al.*, 2020).

Na realidade, cocaína, anfetaminas, nicotina e as novas substâncias psicoativas agem nos transportadores inibindo a recaptção de dopamina, norepinefrina e serotonina. Isso faz com que ocorra o aumento dessas substâncias na fenda sináptica. Deste modo, na maior parte do mundo, principalmente nos países em desenvolvimento, os maus resultados e os altos custos dificultam a realização de tratamentos com agentes terapêuticos que afetam os sistemas



dopaminérgicos, GABA, serotonina e glutamato. Em razão disso, os cientistas consideraram a oportunidade de desenvolver vacinas contra drogas de abuso como terapias alternativas (CARFORA *et al.*, 2018).

Atualmente, a imunoterapia visa produzir vacinas confrontando o corpo contra substâncias estranhas, mostrando uma perspectiva promissora no tratamento de transtornos por uso de substâncias (MOULAHOUIM *et al.*, 2019). Adicionalmente, o desenvolvimento de uma vacina anticocaína tem como alvo pacientes em abstinência, ou seja, já tiveram contato e são usuários da droga. Por meio da produção de anticorpos anticocaína, estes impedirão que a substância atinja o cérebro, contribuindo para o tratamento destes pacientes (STEPHENSON, TOTH, 2023).

Tendo em vista o exposto, este estudo tem como objetivo buscar na literatura evidências sobre a segurança e a eficácia da vacina anticocaína.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, a qual permite a realização de análises e interpretações críticas amplas de artigos já publicados, acerca de um assunto específico (ELIAS *et al.*, 2012). A presente pesquisa propõe responder a seguinte pergunta norteadora: “quais as evidências científicas existentes sobre a segurança e eficácia das vacinas anticocaína em desenvolvimento?”.

As buscas bibliográficas foram realizadas nas seguintes plataformas: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Google acadêmico e PubMed. A pesquisa foi conduzida utilizando os Descritores em Ciências da Saúde e do *Medical Subject Heading* (DeCS/ MeSH): “vaccine”, “dependency” e “cocaine”, aplicando-se o operador booleano “AND” entre os termos.

Foram incluídos artigos originais, publicados nos idiomas inglês, espanhol ou português, no período compreendido entre os anos de 1992 (ano em

que foram iniciados os testes e estudos da vacina anticocaína) até 2021 (ano em que foi realizada a busca). Como critérios de exclusão, não foram considerados comentários, resultados de dissertações, teses ou resumos publicados em anais de congressos e revistas científicas, cartas ao editor e notícias.

Dois autores (V.R.O. e A.M.S.S.) realizaram as buscas de forma simultânea e independente. Os títulos dos artigos foram inseridos em planilha do *software Microsoft Excel*® em ordem alfabética, eliminando aqueles considerados duplicados. Após, os artigos foram selecionados com base no título e resumo. Posteriormente, foram lidos na íntegra para a decisão de inclusão ou exclusão neste estudo.

RESULTADOS

Após a busca bibliográfica foi encontrado um total de 5.263 artigos nas respectivas plataformas. Após a exclusão de artigos em duplicata, aplicação dos critérios de inclusão e leitura na íntegra dos estudos, foram incluídos 19 artigos nesta revisão, dispostos entre os anos de 1992 e 2021, sendo 15 estudos pré-clínicos e 4 estudos em seres humanos das vacinas anticocaína. A Figura 1 demonstra as etapas do processo de seleção dos artigos para esta revisão narrativa.

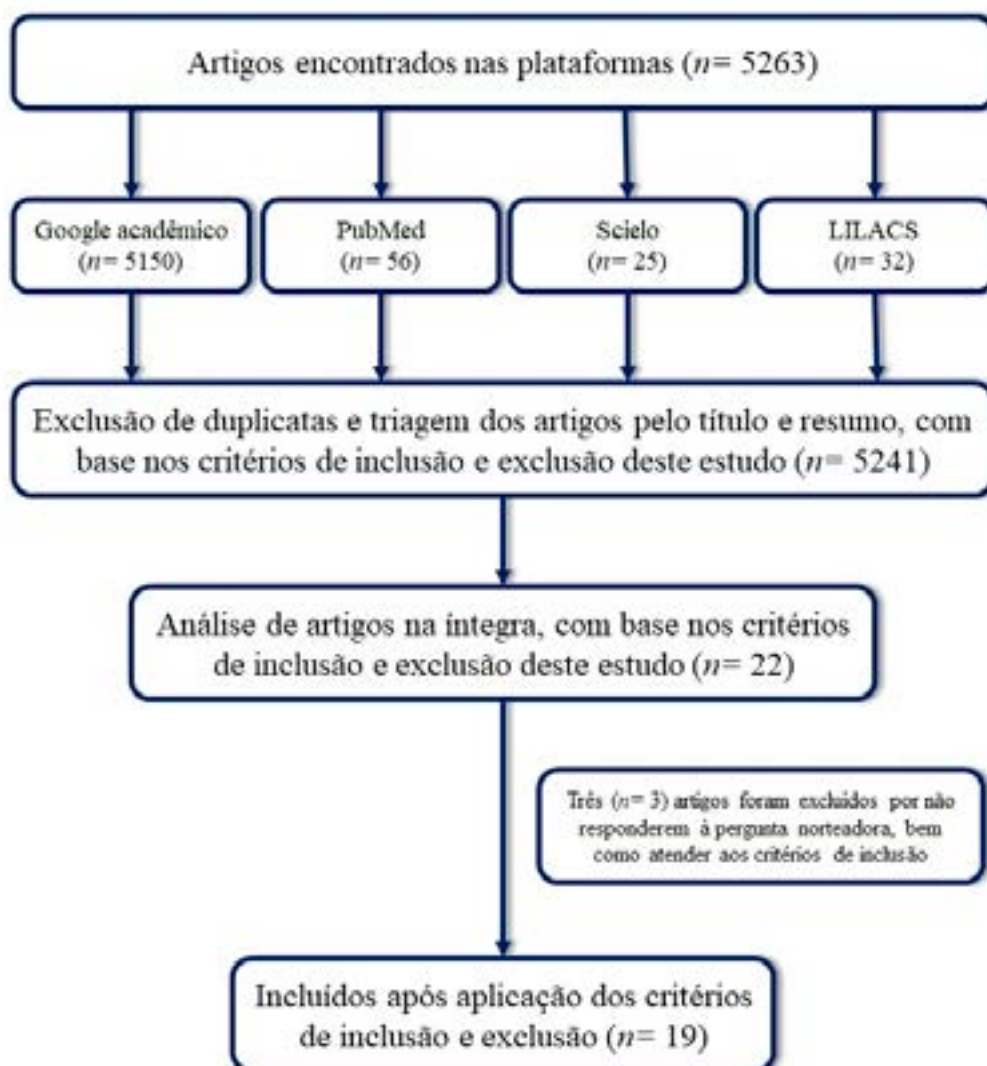


Figura 1: Etapas da seleção dos artigos utilizados nesta revisão narrativa.

Para melhor compreensão dos estudos selecionados nesta pesquisa, foram elaboradas duas tabelas, referentes aos estudos realizados em animais (Tabela 1) e estudos em seres humanos (Tabela 2).

1. Estudos da vacina anticocaina realizados em animais

Foram encontrados 15 estudos referentes aos ensaios pré-clínicos das vacinas anticocaina. Observou-se que a maior parte dos estudos em animais foram realizados nos Estados Unidos ($n= 12$), seguido de Suíça ($n= 1$), Reino Unido ($n= 1$) e Brasil ($n= 1$). O tamanho amostral variou entre 12 e 50 animais estudados. 60% dos estudos foram realizados com ratos ($n= 9$), 26,6% com camundongos ($n= 4$) e 20% com macacos Rhesus ($n= 3$), sendo que um deles abordou, tanto análises de camundongos quanto macacos (Tabela 1).



Tabela 1: Artigos selecionados para compor a presente revisão narrativa, contendo estudos realizados em animais.

ESTUDO		MÉTODO		RESULTADOS		
Autor/ ano/ localidade	Tamanho da amostra	Dosagem	Grupo controle	Descrição dos eventos adversos	Eficácia	Limitações do estudo
BAGASRA <i>et al.</i> , 1992 - Estados Unidos.	28 ratos <i>Fisher</i> machos con-sanguíneos	0,4 mL de cocaína-KLH (contendo 1 mg de cocaína misturada com CFA 1:1 v/v (adjuvante completo de Freund); ou 1 mg de complexo cocaína- proteína KLH (<i>Keyhole limpet hemocyanin</i>), misturado com CFA 1:1 v/v	Os animais receberam 0,15 M de solução salina - CFA 1:1 v/v	Formação de grandes quantidades de complexos imunes entre os anticorpos anticocaína e a molécula da cocaína e sua deposição nos glomérulos	50% dos animais do grupo cocaína-KLH e 33% dos animais do grupo imunizado com cocaína parecem resistir ao efeito analgésico da cocaína no sistema nervoso central	Animais imunizados com a dose de 1 µg/mL, podem não ter desenvolvido anticorpos contra a molécula de cocaína
CARRERA <i>et al.</i> , 1995 - Estados Unidos	12 ratos <i>Wistar</i> machos	Cocaína-HCL intraperitoneal (i.p.) (15 mg/kg), 3 dias GNC-KLH i.p. como uma emulsão em adjuvante RIBI (reforços aos 21 e 35 dias)	Cocaína - HCL i.p. (15 mg/kg), 3 dias, depois emulsão contendo apenas KLH (reforços aos 21 e 35 dias)	Não especificado	A resposta ambulatorial à cocaína foi 42% menor no grupo experimental em relação com a pré-imunização, aumento de 30% no controle. No cérebro foram encontrados níveis de cocaína 52% mais baixos no tecido estriado e 77% mais baixos no tecido cerebelar	Não especificado
ETTINGER, ETTINGER & HARLESS, 1997- Estados Unidos	36 ratos fêmeas <i>Long-Evans</i> experimentalmente ingênuos com 9 meses de idade	0,2 mL de cocaína-KLH emulsionada com 0,2 mL de adjuvante completo de Freund (CFA). 2 injeções de reforço com o mesmo imunogênio emulsionado com CFA	Grupo 1: 0,2 mL de KLH-HSAB fotoativado na ausência de cocaína e emulsionado com 0,2 mL de CFA. Grupo 2: 0,2 mL de KLH em solução salina emulsionada com 0,2 mL de CFA (controle de KLH). Ambos grupos: 2 injeções de reforço com o mesmo imunogênio emulsionado com adjuvante de Freund incompleto (IFA)	Não especificado	11 dos 12 animais imunizados (KLH-cocaína) revelaram anticorpos contra a cocaína. 60% do número teórico de moléculas de HSAB em KLH estavam conjugadas com cocaína	Não especificado



CARRERA <i>et al.</i> , 2000 - Estados Unidos	50 ratos <i>Wistar</i> machos (9 ratos excluídos do estudo) totalizando 41 ratos	Primeira injeção: 200 µL do imunoc conjugado (100 µg com base em KLH) e o adjuvante (50 µg) reconstituído em PBS (dose de reforço após 2 semanas) Segunda injeção: GNC-KLH (50 µg) em PBS (150 µL)	Os animais foram submetidos a um protocolo de imunização com KLH sozinho, seguido por dois reforços adicionais, conforme o grupo experimental	Não especificado	A imunização ativa com GNC-KLH preveniu efetivamente a autoadministração de cocaína em 40-60% dos ratos testados	Não especificado
SCHABACKER, KIRSCHBAUM & SEGRE, 2000 - Reino Unido	Camundongos BALB/c	Injeção (i.p.) com 100 µg do conjugado cocaína-KLH ou Ab1-KLH, emulsificado em CFA, após 4 semanas injeção com 100 µg do antígeno emulsionado em IFA. Nas experiências finais, os ratos foram imunizados i.p. com Ab2β-KLH em alúmen (gel de hidróxido de alumínio)	Foi injetado de forma semelhante ao experimental com anticorpo irrelevante. Para verificar os níveis de cocaína no cérebro, camundongos jovens normais não imunizados foram usados como controle	Não especificado	Redução média de 10%, 33% e 36% no nível de cocaína no cérebro de camundongos injetados com K1-4e, K1-4c e a mistura, respectivamente, em relação ao controle. Porcentagem de inibição na diluição do título sérico para K1-4a, K1-4c e K1-KLH foi de 57%, 94% e 89%, respectivamente. A concentração de cocaína no cérebro de camundongos imunizados com o conjugado de cocaína foi significativamente menor do que a dos camundongos de controle (28,5% menor). Reduções significativas também foram obtidas em camundongos imunizados com K1-4c ou a mistura dos quatro Ab2β (31,5% e 22,8%, respectivamente)	Não especificado
KANTAK <i>et al.</i> , 2000 - Suíça	14 ratos machos Crl: (WI) BR.	Estudo de administração passiva: Doses de 4 mg e 12 mg de anticorpo monoclonal anticocaína MO240. Estudo de imunização ativa: Doses do IPC-1010 de 10 µg/0,2 mL de alúmen (gel de hidróxido de alumínio)	Estudo de administração passiva: 12 mg IgG2b (0 mg/kg MO240). Estudo de imunização ativa: Vacinas com gel de hidróxido de alumínio	Não especificado	Queda de 5 a 20% dos valores basais da autoadministração, sob condições de extinção de solução salina, em cada um dos cinco grupos de ratos. Na imunização passiva, o tratamento com a dose mais alta de anticorpo foi mais eficaz na redução do comportamento de autoadministração de cocaína do que o tratamento com a dose mais baixa, já na imunização ativa a vacinação com a vacina contra cocaína IPC-1010 teve um efeito notável na autoadministração de cocaína. Os camundongos imunizados mostraram níveis elevados de cocaína no plasma e níveis reduzidos de cocaína no cérebro, bem como no coração em relação a camundongos não imunizados	Não especificado



CARRERA <i>et al.</i> , 2001 - Estados Unidos	32 ratos <i>Wistar</i> machos	<p>Imunização ativa: injeção i.p. de um bolus de 400 µL de um adjuvante Ribí (MPLTDM) contendo 250 µg de GND-KLH (reforços aos 21 e 35 dias, último sem adjuvante)</p> <p>Imunização passiva: injeção i.v. em bolus de 90 mg/kg do mAb GNC92H2 em PBS, 30 minutos antes do início da sessão de teste</p>	<p>Imunização ativa: injeção i.p. de KLH em 100mM-PBS, pH 7,4 (reforços aos 21 e 35 dias)</p> <p>Imunização passiva: injeção i.v. de IgG de rato de controle em PBS, 30 minutos antes do início da sessão de teste</p>	Não especificado	<p>Imunização ativa: diminuição de 76% na medida ambulatorial (cruzamentos) no grupo experimental em comparação com os valores basais, o efeito máximo foi observado no segundo desafio com uma diminuição de 80% nos cruzamentos.</p> <p>Imunização passiva: diminuição de 69% nos cruzamentos em comparação com a linha de base. Este efeito persistiu em dois desafios adicionais ao longo de 11 dias, com diminuição de 46-47%.</p>	Não especificado
NORMAN <i>et al.</i> , 2009 - Estados Unidos	15 ratos <i>Sprague-Dawley</i> machos	O anticorpo mAb 2E2 anticocaína (120 mg / kg) foi administrado por infusão i.v., utilizando cateter, corresponde a uma dose de 0,8 µmol/kg de 2E2 ou 1,6 µmol/kg de sítios de reconhecimento de cocaína 2E2	O IgG policlonal humano inespecífico (120 mg / kg) foi administrado por infusão intravenosa utilizando de cateter	Não especificado.	2E2 produziu apenas modestos aumentos dependentes da dose (42 e 18%) nas taxas de consumo de cocaína, e estes também diminuíram gradualmente em direção aos valores basais. O 2E2 teve um efeito de longa duração	Não especificado
WEE <i>et al.</i> , 2012 Estados Unidos	40 ratos <i>Wistar</i> machos (9 ratos excluídos do estudo) totalizando 31 ratos	Injeção intramuscular (i.m.) 10 µg de dAd5GNE em um volume de 100 µL, formulado em 20 % de Adjuvlex (Advanced BioAdjuvants; LLC, Omaha, NE)	Foi administrado o mesmo tratamento, mas dAd5GNE foi substituído por dAd5 (não conjugado)	Não especificado	Redução de 66% dos níveis de cocaína no cérebro nos imunizados com dAd5GNE, os níveis de cocaína no soro aumentaram 3,5 vezes. A atividade hiperlocomotora diminuiu em 80%. Esta vacina provocou uma resposta imune humoral robusta e de longa duração em ratos	Não especificado
MAOZ <i>et al.</i> , 2013 - Estados Unidos	5 macacos <i>Rhesus</i> fêmeas (Macaca mulatta), com idade de 5,1 ± 0,6 anos	Injeção i.m. com 100 µg de dAd5GNE em um volume de 0,5 mL, formulado em Adjuvlex 20% (Advanced BioAdjuvants, Omaha, NE), um adjuvante feito com uma lecitina purificada e homopolímero de carbômero	Não vacinado	Os animais não demonstraram efeitos adversos sistêmicos, no local da injeção ou comportamentais	Após a vacinação, quando os títulos de anticorpos anticocaína foram 4×10^5, a redução na ocupação da cocaína, embora significativa, foi de apenas 10%, em contraste, no animal com títulos de anticorpos anticocaína >math>\geq 4 \times 10^5</math>, a ocupação da cocaína foi de apenas 15,6 ± 2,5%; totalizando uma redução de quatro vezes na ocupação média de cocaína	Não especificado



HICKS <i>et al.</i> , 2014 - Estados Unidos	6 macacos <i>Rhesus</i> fêmeas (<i>Macaca mulatta</i>)	Injeção i.m. de vacina dAd5GNE (100 µg, 0,5 mL) formulada em 20% Adjuvex™ (<i>Advanced BioAdjuvants</i> LLC, Omaha, NE)	Os controles receberam placebo	Uma possível reação adversa seria a distribuição alterada de cocaína nas vísceras, após os testes	No soro de animais vacinados, os níveis de cocaína foram reduzidos três vezes em 1 hora, onde é degradada em seus metabólitos. A vacinação com dAd5GNE protegeu significativamente o sistema nervoso central e os órgãos periféricos relevantes da cocaína e dos metabólitos ativos, sem atrasar sua degradação metabólica.	Não especificado
RAMAKRISHNAN <i>et al.</i> , 2014 - Estados Unidos	Camundongos machos BALB/c, 7-8 semanas de idade	Injeção i.m. com uma vacina que consiste em 50 µg de vacina conjugada ((conjugados hidrolisados (BNC, HNC) e não hidrolisados (SNC, SBNC)) em 100 µL de PBS (fosfato com salina tamponada) misturado com 750 µg de alumínio (gel de hidróxido de alumínio)	Não especificado	Não especificado	O valor da concentração inibitória de cocaína de 50% (IC50) para anticorpos SBNC (2,8 µM) foi significativamente melhor do que os anticorpos SNC (9,4 µM) quando o respectivo hapteno-B-SA foi usado como substrato.	Durante a conjugação química dos haptenos HNC e BNC às proteínas carreadoras, o grupo 2β metil éster foi hidrolisado
WETZEL, ZHANG & NORMAN, 2017 - Estados Unidos	Camundongos <i>Swiss-Webster</i> machos adultos	Os camundongos foram tratados com anticorpo monoclonal humanizado anticocaína humanizado recombinante (mAb), h2E2, ou veículo e, em seguida, injetados com uma dose equimolar de cocaína.	Injeção com h2E2 (120 mg/kg) ou veículo (PBS)	Não especificado	As concentrações plasmáticas aumentaram significativamente de 593 ± 71,2 nmol/L em camundongos do grupo controle para 14.026 ± 3.734 nmol/L em animais tratados. A área sob a curva de concentração de tempo diminuiu de 85% na presença de h2E2. As concentrações de pico no cérebro foram significativamente mais baixas na presença do anticorpo (4.146 ± 448 nmol/L em camundongos controle e 650 ± 344 em camundongos com h2E2)	Não especificado



HAVLICEK <i>et al.</i> , 2020 – Estados Unidos	Camundongos Balb/c e 16 macacos verdes africanos	Camundongos: 4 µg de dAd5GNE e 20% de Adjuvlex™ por 50 µL de injeção intramuscular Macacos: 50 a 200 µg de dAd5GNE e 20% de Adjuvlex™ por 500 µL de injeção intramuscular	Imunizados com PBS e 20% de Adjuvlex™	Não especificado	Redução de 55% dos níveis de cocaína no cérebro de camundongos vacinados. Após 3 doses diárias de cocaína, os vacinados tinham 64% menos cocaína no cérebro do que o controle. 80% do controle, tiveram uma convulsão induzida por cocaína e apenas 10% dos animais vacinados tiveram convulsão. A vacina produziu um alto título de anticorpos anticocaína em primatas não humanos e 57% de redução dos níveis de cocaína no putâmen destes animais	Não especificado
AUGUSTO <i>et al.</i> , 2021 - Brasil	Ratos fêmeas e machos <i>Sprague-Dawley</i> , com 6 semanas	Injeção i.p. de 0,5 mL de uma solução homogeneizada da vacina nos dias 0, 7, 21 e 42, sendo a primeira dose de GNE KLH homogeneizada em CFA e doses de reforço de GNE-KLH homogeneizado em IFA	Ratas tratadas com placebo, sendo a primeira dose de KLH homogeneizada em CFA e doses de reforço de KLH homogeneizadas em IFA	Não especificado	Os títulos médios de IgG e IgM anticocaína foram significativamente maiores no grupo vacinado do que no grupo tratado com placebo. Os títulos médios de IgG anticocaína no desmame foram significativamente maiores na prole do grupo tratado com vacina do que na prole do grupo tratado com placebo	Amostra pequena. O adjuvante de Freund não é aprovado para uso humano

Fonte: Artigos encontrados nas plataformas de pesquisa científica.

Legenda: CFA: adjuvante completo de Freund; IFA: adjuvante incompleto de Freund; M: molar; v: volume; ml: mililitro; µL: microlitro; mg: miligrama; kg: kilograma; µg: micrograma; i.p.: intraperitoneal; i.v.:intravenosa; i.m.: intramuscular; <: menor; IgG: imunoglobulina G; IgM: imunoglobulina M; nmol: nanomol; L: litro; °C: graus Celsius; SNC: sistema nervoso central.

Os estudos expostos na Tabela 1 analisaram vacinas com diferentes tipos de haptenos (moléculas pequenas que somente causam resposta quando ligadas a outras substâncias), incluindo a própria molécula de cocaína, GNC, GND, GNE, BNC, entre outros – haptenos utilizados para a síntese das vacinas anticocaína.

As vacinas que utilizaram a própria cocaína como hapteno e KLH (*Keyhole Limpet Hemocyanin*) como molécula carreadora, foram objeto de três estudos nesta revisão (BAGASRA *et al.*, 1992; ETTINGER *et al.*, 1997; SCHABACKER *et al.*, 2000). Tanto Bagasra *et al.* (1992) quanto Ettinger *et al.* (1997), demonstraram que a imunização com o complexo cocaína-KLH foi eficaz em atenuar os efeitos analgésicos da cocaína nos

ratos de laboratório e que os anticorpos produzidos eram específicos para a cocaína. Este último estudo identificou ainda que os anticorpos anticocaína previnem os efeitos da cocaína em neurônios periféricos e centrais nos animais analisados.

O terceiro estudo, realizado por Schabacker *et al.* (2000) verificou que a vacinação convencional com cocaína-KLH e demonstrou que a resposta induzida por anticorpos anti-idiotípicos anticocaína (Ab2β) (anticorpos que reagem com determinantes estruturais individuais na região que varia em outros anticorpos), principalmente pelo K1–4c, foi suficiente para reduzir significativamente o nível de cocaína que atingiu o cérebro após administração da droga em comparação



com o nível de cocaína encontrado no cérebro de animais de controle imunizados com anticorpos irrelevantes.

Outros dois estudos (CARRERA *et al.*, 1995; CARRERA *et al.*, 2000) analisaram vacinas com o hapteno GNC, associado a molécula carreadora KLH, utilizando ratos *Wistar* como animais de experimentação. Carrera *et al.* (1995) identificaram que a imunização ativa com GNC-KLH suprimiu a atividade locomotora e o comportamento estereotipado em ratos induzidos por cocaína, de forma que, a imunização pode promover o bloqueio das ações dessa droga, impedindo-a de entrar no sistema nervoso central (SNC).

Em 2000, Carrera e colaboradores observaram que a aplicação de GNC-KLH preveniu efetivamente o restabelecimento da autoadministração de cocaína após uma única infusão de cocaína, e este efeito foi sustentado em 40-60% dos ratos tratados. O aumento significativo na taxa de resposta na disponibilidade de cocaína livre no grupo imunizado, sugere que os títulos de anticorpos têm uma capacidade de bloqueio limitada na presença de acesso ilimitado à droga, resultando na necessidade de uma dose mais alta da droga para atingir um nível de reforço de cocaína no SNC. Este aumento da taxa de resposta, provavelmente reflete uma diminuição nas propriedades de reforço da cocaína em virtude do antagonismo dos anticorpos.

Já o estudo de Carrera *et al.* (2001) buscou analisar os efeitos da imunização com o imunoconjugado de cocaína de segunda geração GNC-KLH ou com o anticorpo anticocaína mAb GNC92H2, avaliando um modelo de atividade locomotora aguda induzida pela cocaína. Tanto a imunização passiva (imunização com anticorpos prontos) quanto ativa (imunização que estimula a produção de anticorpos pelo próprio organismo), promoveram redução significativa no efeito da cocaína, porém a imunização passiva obteve um efeito de diminuição máximo maior (80%) que a passiva (46-47%). Os resultados indicaram que esses

agentes imunofarmacoterapêuticos, têm potencial significativo de bloqueio da cocaína e, portanto, poderiam oferecer uma estratégia eficaz para o tratamento do abuso de cocaína.

Outros exemplos de imunização passiva estudadas utilizaram anticorpos monoclonais (KANTAK *et al.*, 2000; NORMAN *et al.*, 2009; WETZEL *et al.*, 2017). Os resultados dos experimentos realizados por Kantak *et al.* (2000) demonstraram pontos importantes em relação a dosagem da administração passiva usando o anticorpo monoclonal anticocaína MO240 e da imunização ativa para examinar a eficácia da vacina contra cocaína IPC-1010. Os autores concluíram que o antagonismo da autoadministração de cocaína em uma série de doses, seriam viáveis após a imunização com a vacina IPC-1010, desde que os níveis de anticorpos sejam de uma concentração suficiente.

Por outro lado, Norman *et al.* (2009) e Wetzel *et al.* (2017) analisaram o anticorpo monoclonal anticocaína humanizado (mAb), sendo que o primeiro estudo analisou este anticorpo em sua forma normal (2E2) e o segundo em sua forma recombinante (h2E2). Norman *et al.* (2009) identificaram que 2E2 teve um efeito de longa duração na reintegração induzida pela cocaína (*priming*), o que pode prever sua eficácia como uma imunoterapia para o abuso de cocaína. Enquanto Wetzel *et al.* (2017) assumiram um modelo no qual h2E2 pode se ligar à cocaína e que o complexo h2E2-cocaína não entra no cérebro, mas se distribui entre os compartimentos central e periférico. Os autores puderam concluir que o mAb aumentou significativamente as concentrações plasmáticas de cocaína com uma diminuição significativa concomitante na concentração cerebral.

Quatro estudos (WEE *et al.*, 2012; MAOZ *et al.*, 2013; HICKS *et al.*, 2014; HAVLICEK *et al.*, 2020) analisaram a vacina dAd5GNE, que utiliza um vetor de transferência de gene de adenovírus de sorotipo 5 (Ad5) interrompido acoplado a um hapteno de cocaína de terceira geração,



denominado GNE.

No estudo de Wee *et al.* (2012) foi testada a eficácia da vacina contra cocaína (dAd5GNE) em antagonizar comportamentos relacionados à dependência da cocaína em ratos. Os animais vacinados adquiriram a autoadministração de cocaína, mas mostraram menos motivação para auto administrar a cocaína em um esquema de proporção progressiva do que os ratos do grupo controle. Quando a cocaína não estava disponível em uma sessão, os ratos de controle exibiram uma resposta de "explosão de extinção", correspondendo a ratos com alto consumo de cocaína, enquanto os ratos vacinados não. Adicionalmente, quando preparados com cocaína, os ratos vacinados não voltaram a responder, sugerindo um bloqueio do comportamento de busca de cocaína.

Maoz *et al.* (2013) e Hicks *et al.* (2014) analisaram a imunização de macacos *Rhesus*. Apesar do primeiro estudo ter identificado que administração da vacina dAd5GNE induziu a produção de altos títulos de anticorpos anticocaína nestes animais, em humanos, o efeito recompensador percebido ou "alto" da cocaína ocorre quando há mais de 47% de ocupação do transportador da dopamina (DAT) pela cocaína, e os animais vacinados mostraram redução na ocupação de cocaína para níveis menores que 20%, significativamente abaixo do limite. Já Hicks *et al.* (2014) mencionam em seu estudo que dAd5GNE seria capaz de sequestrar a cocaína, e seus resultados identificaram que o sequestro de cocaína por dAd5GNE para o sangue não apenas impediu o acesso da cocaína ao SNC, mas também limitou o acesso da droga e de seus metabólitos a outros órgãos sensíveis à cocaína. Os níveis de cocaína no sangue de animais vacinados diminuíram rapidamente, não prolongando os níveis da droga no sangue.

O estudo promovido por Havlicek *et al.* (2020) demonstrou que a vacina dAd5GNE induz a produção de altos níveis de anticorpos anticocaína, que bloqueiam

a cocaína de atingir o SNC de camundongos, ratos e primatas não humanos. Nestes modelos, a vacinação reduziu a hiperatividade induzida pela cocaína e diminuiu com sucesso a autoadministração de cocaína em animais viciados. Além disso, a imunização com dAd5GNE impediu o acesso da cocaína aos órgãos periféricos não restritos pela barreira hematoencefálica e foi eficaz mesmo no contexto da imunidade ao Ad5 pré-existente, que é prevalente na população humana.

Ramakrishnan *et al.* (2014) buscaram discutir três haptenos de cocaína diferentes: hexil-norcocaína (HNC), bromoacetamido butil-norcocaína (BNC) e succinil-butil-norcocaína (SBNC). Os camundongos imunizados com esses haptenos conjugados com proteínas imunogênicas, produziram anticorpos anticocaína de alto título. No entanto, durante a conjugação química dos haptenos HNC e BNC às proteínas carreadoras, o grupo 2 β metil éster é hidrolisado e a imunização de camundongos com essas vacinas conjugadas produziu anticorpos que se ligam à cocaína e ao metabólito inativo de benzoilecgonina. Enquanto no caso da vacina conjugada SBNC, a hidrólise do éster metílico não pareceu ocorrer, levando a anticorpos com alta especificidade para cocaína em relação ao BE. Embora se tenha observado especificidade semelhante com um hapteno SNC, a diferença marcante é que SBNC carrega uma carga positiva no átomo de nitrogênio do tropano e, portanto, espera-se que haja uma melhor ligação da cocaína.

O último estudo, exposto na Tabela 1, utilizou o hapteno GNE associado a proteína carreadora KLH (AUGUSTO *et al.*, 2021). Esta pesquisa analisou a vacinação pré-gestacional de ratas com a vacina GNE-KLH, identificando elevada produção e altos títulos de anticorpos anticocaína (IgG) durante o período gestacional. Comparado às mães vacinadas com placebo, as mães tratadas com a vacina e posteriormente submetidas ao contato com a cocaína, apresentaram maior tamanho da ninhada no trabalho de parto e desmame, demonstrando assim, o efeito

protetor que a vacina GNE-KLH pode desempenhar em relação a exposição pré-natal à cocaína. Este estudo avaliou ainda que o leite da mãe continha IgG anticocaína, e a prole das mães vacinadas apresentaram títulos de IgG anticocaína até o sétimo dia após o desmame, fazendo com que os filhotes apresentassem menores efeitos locomotores induzidos pela cocaína, indicando que o efeito protetor do anticorpo da mãe pode se estender à prole.

2. Estudos da vacina anticocaína realizados em seres humanos

Nos estudos com seres humanos, os quatro artigos selecionados foram realizados nos Estados Unidos. O tamanho amostral destes estudos apresentou variação entre 15 e 300 pacientes estudados, sendo estes indivíduos dependentes de cocaína do sexo masculino ou mulheres impossibilitadas de engravidar. A faixa etária estudada foi de 23 a 50, com variação de ± 5 anos de idade (Tabela 2).

Tabela 2: Lista de artigos selecionados para compor a presente revisão narrativa, contendo estudos realizados em seres humanos.

ESTUDO		MÉTODO		RESULTADOS		
Autor/ ano/ localidade	Tamanho da amostra	Dosagem	Grupo controle	Descrição dos eventos adversos	Eficácia	Limitações do estudo
MARTELL <i>et al.</i> , 2005 - Estados Unidos	18 indivíduos dependentes de cocaína. 16 completaram o estudo	10 indivíduos (grupo de dose total de 400 µg) receberam injeções da vacina TA-CD de 4 a 100 µg ao longo de 8 semanas. 8 indivíduos (grupo de dose total de 2.000 µg) receberam 5 a 400 µg de vacinações ao longo de 12 semanas	Sem grupo controle	Reações no local da injeção, sintomas respiratórios superiores e gastrointestinais. Também foi relatado a presença de cefaleia em 100% dos indivíduos do grupo de 400 µg e 14% no grupo de 2000 µg	O grupo de dose mais alta, usou menos cocaína (29%) e teve um título de anticorpo de pico médio mais alto do que o grupo de dose mais baixa (56%). 89% do grupo de baixa dose e 43% do grupo de alta dose apresentaram recaídas, porém a maioria relatou uma atenuação dos efeitos eufóricos usuais no intervalo do estudo (63% nos grupos de 400 µg e 100% nos grupos de 2.000 µg), no fim do estudo, 100% destes indivíduos relataram uma atenuação dos efeitos eufóricos usuais da cocaína	Os participantes do estudo não foram cedados. A variação individual na produção de anticorpos. Uso de outra droga com efeitos semelhantes em caso de recaída, podendo oprimir a cinética de saturação do anticorpo. Esses anticorpos não reduzem o desejo por drogas induzido pelo estresse. A abstinência de longo prazo não foi avaliada.
MARTELL <i>et al.</i> , 2009 - Estados Unidos	115 indivíduos mantidos com metadona (18-46 anos). 94 indivíduos completaram o ensaio	5 vacinações de 360 µg de vacina ativa TA-CD	Injeções placebo (solução salina e hidróxido de alumínio) intramusculares de 0,5 mL	Endurecimento e sensibilidade no local da injeção, sensação de frio, ondas de calor, hiperidrose e náuseas	Os indivíduos vacinados com alto nível de IgG, tiveram significativamente mais amostras de urina livre de cocaína do que aqueles com níveis baixos de IgG e os do grupo placebo (45% vs 35%). A proporção de indivíduos com uma redução de 50% no uso de cocaína foi significativamente maior nos indivíduos com um alto nível de IgG do que com um baixo nível de IgG (53% vs 23%)	Embora as respostas de anticorpos de longa duração descritas na imunologia clássica fossem desejáveis, os adjuvantes potentes (por exemplo, adjuvante completo de Freund) usados em animais experimentais são muito tóxicos para humanos



HANEY <i>et al.</i> , 2010 - Estados Unidos	15 indivíduos (21-45 anos), dependência de cocaína	Duas doses da vacina de TA-CD (82 µg e 360 µg) administradas nas semanas 1, 3, 5 e 9.	Sem grupo controle	Algumas queixas relatadas foram: dor no local da injeção, dor muscular transitória (após levantamento de peso) e parestesia transitória na mão oposta ao braço vacinado. Um participante apresentou um EKG anormal.	Os indivíduos na metade superior da produção de anticorpos tiveram uma redução imediata (\cong 4 minutos após consumir cocaína) e robusta (55-81%) nas classificações de Bom Efeito de Drogas e Qualidade da Cocaína, enquanto aqueles na metade inferior mostraram apenas uma atenuação não significativa (6-26%).	Varição individual na formação de anticorpos. O momento do pico de produção de anticorpos não era conhecido quando o estudo foi desenhado em 2001.
KOSTEN <i>et al.</i> , 2014 - Estados Unidos	300 homens e mulheres dependentes de cocaína (18 e 55 anos)	Cinco vacinações lineares de 0,5 mg de 400 µg de vacina ativa (TA-CD) nas semanas 1, 3, 5, 9 e 13	Vacina placebo nas semanas 1, 3, 5, 9 e 13	A maioria dos eventos adversos foram leves ou moderados. Os eventos graves emergentes do tratamento incluíram 29 hospitalizações, duas foram considerados possivelmente relacionados à vacina	Após a semana 8, mais indivíduos vacinados do que placebo alcançaram abstinência por pelo menos 2 semanas (24% vs 18%). O grupo de IgG alta, teve maior número de urinas livres de cocaína nas últimas 2 semanas de tratamento, mas não houve diferença significativa	Não especificado

Fonte: Artigos encontrados nas plataformas de pesquisa científica.

Legenda: µg: micrograma; mL: mililitro; IgG: imunoglobulina G; vs: versus; \cong : aproximadamente; p: nível de significância; <: menor

Os quatro estudos de fase clínica expostos na Tabela 2 avaliaram a imunização com a vacina TA-CD, produzida a partir de uma succinilnorcocaína ligada covalentemente a um transportador de proteína da subunidade B da toxina da cólera recombinante.

Martell *et al.* (2005) observaram que 16 dos 18 indivíduos que completaram o estudo para avaliar a imunogenicidade e eficácia clínica da vacina humana contra cocaína (TA-CD), não apresentaram eventos adversos graves e a vacina foi bem tolerada. Apesar da recaída em ambos os grupos, a maioria relatou uma atenuação dos efeitos eufóricos usuais da cocaína nos momentos de acompanhamento de seis meses (63% nos grupos de 400 µg e 100% nos grupos de 2.000 µg). Assim, os autores concluíram que a vacina conjugada contra cocaína foi bem tolerada e os anticorpos específicos para cocaína persistiram por, pelo menos,

seis meses. A probabilidade de usar cocaína diminuiu 40% em indivíduos que receberam o esquema de vacinação mais intenso.

Em 2009, Martell *et al.* realizaram um ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo de Fase IIb com 115 indivíduos dependentes de cocaína e opióides. A maioria fumava crack junto com maconha (18%), álcool (10%) e opióides sem receita (44%). Os resultados deste estudo indicaram que os indivíduos vacinados alcançaram níveis elevados (\geq 43 µg/mL) de anticorpos IgG anticocaína, associado ao uso de cocaína significativamente reduzido, mas apenas 38% dos vacinados atingiram esses níveis de IgG e tiveram apenas dois meses de bloqueio de cocaína adequado. Portanto, se faz necessário o desenvolvimento de vacinas mais efetivas e reforços melhores.

Por sua vez, Haney *et al.* (2010) ao buscarem medir a



relação entre os títulos de anticorpos e os efeitos da cocaína fumada nas avaliações de intoxicação, desejo e efeitos cardiovasculares, verificaram que os níveis de pico de anticorpos no plasma, que eram altamente variáveis, previram significativamente os efeitos da cocaína. O relato do uso de cocaína enquanto os participantes estavam em regime ambulatorial tendeu a diminuir em função do título de anticorpos ($p < 0,12$). Em contraste, níveis mais altos de anticorpos previram taquicardia induzida por cocaína significativamente maior. Desta forma, foi possível concluir que a vacina TA-CD diminuiu substancialmente os efeitos intoxicantes da cocaína fumada naqueles que geraram anticorpos suficientes.

O estudo desenvolvido por Kosten *et al.* (2014) teve como objetivo avaliar a imunogenicidade, eficácia e segurança da vacina TA-CD para dependência de cocaína, a partir de um ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo de Fase III. Os autores observaram ao término do estudo que apesar de após a semana 8 a abstinência e urina livre de cocaína fosse maior no grupo imunizado e com IgG alta, durante as 16 semanas completas, as taxas de urina positiva para cocaína não mostraram nenhuma diferença significativa entre os três grupos analisados (placebo, alto, baixo IgG). Desta forma, os autores puderam concluir que a vacina foi segura, mas sua eficácia foi replicada apenas parcialmente, como no estudo anterior com base na retenção e obtenção de abstinência.

DISCUSSÃO

Por não existir um medicamento específico para o tratamento da dependência química, a estratégia imunológica é um dos tratamentos mais promissores na área (KINSEY *et al.*, 2014). No caso da cocaína, o desenvolvimento dessa estratégia é extremamente importante uma vez que, esta é uma substância ilícita altamente consumida no mundo, além da probabilidade de desenvolver dependência a esta

droga ser de 16% entre indivíduos que a utilizam uma vez (PIANCA *et al.*, 2014).

Os estudos pré-clínicos expostos na presente revisão utilizaram diferentes haptenos na produção das vacinas anticocaína. Dentre esses haptenos, a própria cocaína pôde ser utilizada, visto que apesar de ser uma molécula estranha ao organismo, não possui peso molecular e complexidade química necessários para induzir uma resposta imunológica considerável. Apesar de não ser imunogênica, quando utilizada com um carreador, pode induzir resposta imunológica, aos quais muitos pacientes demonstraram atingir níveis de anticorpos suficientes para bloquear os efeitos rápidos da cocaína. Vale ressaltar que níveis mínimos de anticorpos podem ser alcançados em doses repetidas complementados à terapia motivacional (ORSON *et al.*, 2014).

Gallacher (1994), ao analisar o estudo realizado por Bagasra *et al.* (1992), exposto anteriormente nesta revisão, observou que as moléculas de Mr <1000 (haptenos) não são capazes de gerar uma resposta imune e devem ser ligadas covalentemente a moléculas transportadoras imunogênicas maiores, para que os anticorpos sejam obtidos com sucesso. Isso ocorre porque a cocaína é uma molécula muito pequena (Mr303) e não se espera que gere uma resposta imunológica. As evidências encontradas nos estudos de Bagasra *et al.* (1992) demonstraram que a cocaína associada à hemocianina forneceu um imunógeno não convincente.

Dentre os outros haptenos derivados da modificação da cocaína (GNE, GNC, GND), o GNE é o que possui maior estabilidade química, sendo um dos haptenos mais empregados em estudos pré-clínicos (KIMISHIMA *et al.*, 2016). Nesta revisão, percebeu-se que a imunização por dAd5GNE (GNE associado a um adenovírus) foi altamente eficaz, visto que foi capaz de produzir altos títulos de anticorpos anticocaína em animais experimentais, que persistiram após os



desafios de cocaína, continuando a proteger o SNC do uso diário repetido de cocaína, além de inibir a toxicidade induzida pela droga. Com base nesses resultados, é possível inferir que, se dAd5GNE produzir altos títulos de anticorpos anticocaína equivalentes em pacientes humanos, a vacina provavelmente será eficaz no contexto de uso diário moderado de cocaína e consumo dessa droga em altas doses (HAVLICEK *et al.*, 2020; LOWELL *et al.*, 2020).

Outro ponto importante em relação as vacinas que utilizaram o GNE, foi obtido no estudo desenvolvido por Augusto *et al.* (2021), o primeiro estudo pré-clínico a avaliar a prevenção a exposição pré-natal à cocaína usando a vacina anticocaína (GNE-KLH). A cocaína é capaz de atravessar a barreira placentária materna e hematoencefálica fetal (BENOWITZ, 1993), podendo causar uma série de eventos adversos tanto na mãe quanto no feto, tais como: vasoconstrição generalizada, hipóxia, deslocamento de placenta e parto prematuro (SANTOS *et al.*, 2018). Este estudo indica que GNE-KLH possui potencial para ser utilizado como uma estratégia imunológica para proteção intrauterina à exposição à cocaína (AUGUSTO *et al.*, 2021).

Já em relação aos estudos clínicos, a vacina TA-CD foi objeto dos quatro estudos incluídos nesta revisão. A vacina produz anticorpos de cocaína, que sequestram a cocaína no soro retardando a entrada da mesma no cérebro. Esta vacina ataca diretamente a cocaína, e não causa ações no sistema nervoso, como outras estratégias que vinham sendo desenvolvidas. Nos ensaios realizados, a vacina apresentou boa tolerância e não demonstrou eventos adversos graves. Um parâmetro importante a ser discutido é se a vacina poderá ser utilizada por adolescentes, gestantes, e outros grupos que ainda não se tornaram dependentes da cocaína (REIS, LARANJEIRA, 2006).

Apesar de ainda nenhuma vacina anticocaína ter sido aprovada para uso pelo FDA, em virtude do não atendimento aos critérios definidos para eficácia,

pesquisadores têm realizado novos estudos que atentem para a segurança do paciente. Entretanto, para levar essa abordagem adiante, o estigma e as finanças têm tornado esse processo lento.

Por fim, entre as limitações encontradas nos estudos para o desenvolvimento de uma vacina anticocaína efetiva, em relação aos ensaios pré-clínicos tem-se: o valor de determinada dose de uma vacina cocaína-KLH pode não ter induzido a produção de anticorpos contra a molécula de cocaína; durante a conjugação química dos haptenos HNC e BNC às proteínas carreadoras, o grupo 2 β metil éster foi hidrolisado, fazendo com que os anticorpos desenvolvidos possam se ligar à cocaína e ao metabólito inativo de benzoilecgonina; baixo número amostral; e o uso do adjuvante de Freund na produção de uma vacina GNE-KLH, visto que o mesmo não é aprovado para uso humano.

Além disso, em relação às limitações dos artigos (ensaios clínicos) utilizados para compor a presente revisão, destacam-se: não haver cegamento em relação aos participantes do estudo; a variação individual na produção de anticorpos; o uso de outra droga com efeitos semelhantes em caso de recaída, podendo oprimir a cinética de saturação do anticorpo; anticorpos produzidos após a imunização não reduzem o desejo por drogas induzido pelo estresse; não foi avaliada a abstinência de longo prazo; e também a toxicidade do adjuvante de Freund a humanos. No entanto, esta pesquisa pode contribuir significativamente para aumentar o conhecimento acerca do desenvolvimento da vacina anticocaína, sendo importante para indicar a necessidade de novos estudos, a fim de que seja possível, tanto o desenvolvimento quanto a viabilidade de vacinas seguras e eficazes para a população.

CONCLUSÃO

Atualmente, ainda não há métodos consistentes ou uma farmacoterapia com evidência sólida para o tratamento da dependência pela cocaína e, ainda, os indivíduos que fazem uso indevido dessa droga



estão sujeitos a recaídas. Tendo em vista esse sério problema de saúde pública, há pesquisas visando o desenvolvimento de uma vacina anticocaína.

Portanto, os estudos expostos nesta revisão narrativa, tanto pré-clínicos quanto clínicos, demonstraram que a imunofarmacoterapia pode ser um meio promissor para explorar novos tratamentos para o abuso de cocaína, fornecendo uma possível alternativa no tratamento da dependência de drogas. Apesar das limitações apresentadas nos estudos com seres humanos abordados nesta revisão (principalmente o baixo número amostral), os resultados apontam segurança e eficácia das vacinas já testadas. No entanto, são necessários mais estudos, com ensaios clínicos randomizados aumentando o número amostral, a fim de garantir a comprovação da segurança e eficácia desta nova opção terapêutica.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu (UFSJ/CCO) pelo apoio e suporte. O presente trabalho foi realizado com o apoio e financiamento da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001 e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG).

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não há conflitos de interesses.

REFERÊNCIAS

AUGUSTO, P.S.A.; PEREIRA, R.L.G.P.; CALIGIORNE, S.M.; SABATO, B.; ASSIS, B.R.D.; SANTO, L.P.E. The GNE-KLH anti-cocaine vaccine protects dams and offspring from cocaine-induced effects during the prenatal and lactating periods. **Molecular Psychiatry**, v. 26, n. 12, p. 7784–7791, 2021. DOI: 10.1038/s41380-021-01210-1.

BAGASRA, O.; FORMAN, L.J.; HOWEEDY, A.; WHITTLE,

P. A potential vaccine for cocaine abuse prophylaxis. **Immunopharmacology**, v. 23, n. 3, p. 173-9, 1992. DOI: 10.1016/0162-3109(92)90023-6.

BECKER, P; RAZZOUK, D. Direct healthcare costs and their relationships with age at start of drug use and current pattern of use: a cross-sectional study. **São Paulo Medical Journal**, v. 139, n. 1, p. 18-29, 2021. DOI: 10.1590/1516-3180.2020.0115.R1.21102020.

BENOWITZ, N. L. Clinical pharmacology and toxicology of cocaine. **Pharmacology & Toxicology**, v. 72, n. 1, p. 3-12, 1993. DOI: 10.1111/j.1600-0773.1993.tb01331.x.

BASTOS et al. Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). **III Levantamento Nacional Sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira**. Rio de Janeiro, 2017.

BREMER, P. T.; JANDA, K. D. Conjugate Vaccine Immunotherapy for Substance Use Disorder. **Pharmacological Reviews**, v. 69, n. 3, p. 298-315, 2017. DOI: 10.1124/pr.117.013904.

CARFORA, A.; CASSANDRO, P.; FEOLA, A.; LA SALA, F.; PETRELLA, R.; BORRIELLO, R. Ethical Implications in Vaccine Pharmacotherapy for Treatment and Prevention of Drug of Abuse Dependence. **Journal of Bioethical Inquiry**, v. 15, p. 45-55, 2018. DOI: 10.1007/s11673-017-9834-5.

CARRERA, M.R.A.; ASHLEY, J.A.; ZHOU, B.; WIRSCHING, P.; KOOB, G.F.; JANDA, K.D. Suppression of psychoactive effects of cocaine by active immunization. **Nature**, v. 378, n. 6558, p. 727-730, 1995. DOI: 10.1007/s11673-017-9834-5.

CARRERA, M.R.A.; ASHLEY, J.A.; ZHOU, B.; WIRSCHING, P.; KOOB, G.F.; JANDA, K.D. Cocaine vaccines: antibody protection against relapse in a rat model. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)**, v. 97, n. 11, p. 6202-6206, 2000. DOI: 10.1073/pnas.97.11.6202.

CARRERA, M.R.A.; ASHLEY, J.A.; ZHOU, B.; WIRSCHING, P.;



KOOB, G.F.; JANDA, K.D. A second-generation vaccine protects against the psychoactive effects of cocaine. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)**, v. 98, n. 4, p. 1988-1992, 2001. DOI: 10.1073/pnas.98.4.1988.

ELIAS, C.S.R.; DA SILVA, L.A.; MARTINS, M.T.S.L.; RAMOS, N.AP.; DE SOUZA, M.G.G.; HIPÓLITO, R.L. Quando chega o fim? Uma revisão narrativa sobre terminalidade do período escolar para alunos deficientes mentais. **SMAD Revista Eletrônica Saúde Mental Álcool e Drogas**, v. 8, n. 1, p. 48-53, 2012. DOI: 10.11606/issn.1806-6976.v8i1p48-53.

ETTINGER, R.H.; ETTINGER W.F.; HARLESS W.E. Active immunization with cocaine-protein conjugate attenuates cocaine effects. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 58, n.1, p. 215-20, 1997. DOI: 10.1016/s0091-3057(97)00005-1.

GALLACHER G. A potential vaccine for cocaine abuse prophylaxis? **Immunopharmacology**, v. 27, n. 1, p. 79-84, 1994. DOI: 10.1016/0162-3109(94)90009-4.

HANEY, M.; GUNDERSON, E.W.; JIANG, H.; COLLINS, E.D.; FOLTIN, R.W. Cocaine-Specific Antibodies Blunt the Subjective Effects of Smoked Cocaine in Humans. **Biological Psychiatry**, v. 67, n. 1, p. 59-65, 2010. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.08.031.

HAVLICEK, D.F.; ROSENBERG, J.B.; DE, B.P.; HICKS, M.J.; SONDHAI, D.; KAMINSKY, S.M.; CRYSTAL, R.G. Cocaine vaccine dAd5GNE protects against moderate daily and high-dose "binge" cocaine use. **Plos One**, v. 15, n. 11, e0239780, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.023978.

HICKS, M.J.; KAMINSKY, S.M.; DE, B.P.; ROSENBERG, J.B.; EVANS, S.M.; FOLTIN, R.W.; ANDRENYAK, D.M.; MOODY, D.E.; KOOB, G.F.; JANDA, K.D.; ARBONA, R.J.R.; LEPHERD, M.L.; CRYSTAL, R.G. Fate of systemically administered cocaine in nonhuman primates treated with the dAd5GNE anticocaine vaccine. **Human Gene Therapy. Clinical Development**, v. 40, n. 9, 2014. DOI: 10.1089/humc.2013.231.

KANTAK, K.M.; COLLINS, S.L.; LIPMAN, E.G.; BOND, J.; GIOVANNONI, K.; FOX, B.S. Evaluation of anti-cocaine antibodies and a cocaine vaccine in a rat self-administration model. **Psychopharmacology**, v. 148, n. 3, p. 251-62, 2000. DOI: 10.1007/s002130050049.

KIM, S.; PARK, T. Acute and chronic effects of cocaine on cardiovascular health. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 3, p. 584-606, 2019. DOI: 10.3390/ijms20030584.

KIMISHIMA, A.; WENTHUR, C.J.; EUBANKS, L.M.; SATO, S.; JANDA, K.D. Cocaine Vaccine Development: evaluation of carrier and adjuvant combinations that activate multiple toll-like receptors. **Molecular pharmaceutics**, v. 13, n. 11, p. 3884-3890, 2016. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00682.

KINSEY, B. Vaccines against drugs of abuse: where are we now? **Therapeutic Advances in Vaccines**, v. 2, n. 4, p. 106-117, 2014. DOI: 10.1177/2051013614537818.

KOSTEN, T. R.; DOMINGO, C.B.; SHORTER, D.; ORSON, F.; GREEN, C.; SOMOZA, E.; SEKERKA, R.; LEVIN, F.R.; MARIANI, J.J.; STITZER, M.; TOMPKINS, D.A.; ROTROSEN, J.; THAKKAR, V.; SMOAK, B.; KAMPMAN, K. Vaccine for cocaine dependence: a randomized double-blind placebo-controlled efficacy trial. **Drug and alcohol dependence**, v.1, n. 140, p.42-47, 2014. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2014.04.003.

LOWELL, J. A.; DIKICI, E.; JOSHI, P.M.; LANDGRAF, R.; LEMMON, V.P.; DAUNERT, S.; IZENWASSER, S.; PIROUZ, D. Vaccination against cocaine using a modifiable dendrimer nanoparticle platform. **Vaccine**, v. 38, n. 50, p. 7989-7997, 2020. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.10.041.

MAOZ, A.; HICKS, M.J.; VALLABHJOSULA, S.; SYNAN, M.; KOTHARI, P.J.; DYKE, J.P.; BALLON, D.J.; KAMINSKY, S.M.; DE, B.P.; ROSENBERG, J.B.; MARTINEZ, D.; KOOB, G.F.; JANDA, K.D.; CRYSTAL, R.G. Adenovirus capsid-based anti-cocaine vaccine prevents cocaine from binding to the nonhuman primate CNS dopamine transporter. **Neuropsychopharmacology**, v. 38, n. 11, p. 2170,



2013. DOI: 10.1038/npp.2013.114.

MARTELL, B.A.; MITCHELL, E.; POLING, J.; GONSAI, K.; KOSTEN, T.R. Vaccine pharmacotherapy for the treatment of cocaine dependence. **Biological psychiatry**, v. 58, n. 2, p. 158-64, 2005. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.04.032.

MARTELL B.A.; ORSON, F.M.; POLING, J.; MITCHELL, E.; ROSSEN, R.D.; GRDNWE, T.; KOSTEN, T.R. Cocaine vaccine for the treatment of cocaine dependence in methadone-maintained patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial. **Archives of general psychiatry**, v. 66, n. 10, p. 1116-1123, 2009. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.128.

MOULAHOU, H.; ZIHNIUGLU, F.; TIMUR, S.; COSKUNOL, H. Novel technologies in detection, treatment and prevention of substance use disorders. **Journal of food and drug analysis**, v. 27, n. 1, p. 22-31, 2019. DOI: 10.1016/j.jfda.2018.09.003.

NORMAN, A.B.; NORMAN, M.K.; BUESING, W.R.; TABET, M.; TSIBULSKY, V.L.; BALL, W.J. The Effect of a Chimeric Human/Murine Anti-Cocaine Monoclonal Antibody on Cocaine Self-Administration in Rats. **The Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 328, n. 3, 2009. DOI: 10.1124/jpet.108.146407.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Global status report on alcohol and health 2018**. Geneva: World Health Organization, 2018.

ORSON, F.M.; WANG, R.; BRIMIJOIN, S.; KINSEY, B.M.; SINGH, R.A.; RAMAKRISHNAN, M.; WANG, H.Y.; KOSTEN, T.R. The future potential for cocaine vaccines. **Expert opinion on biological therapy**, v. 14, p. 1271– 1283, 2014. DOI: 10.1517/14712598.2014.920319.

PERINI, G.B. *et al.* **Relatório Mundial sobre Drogas 2020: Breves Considerações da Coordenação do Comitê do MPPR de Enfrentamento às Drogas**. Ministério Público do Estado do Paraná (MPPR). Coordenação do Comitê do Ministério Público do

Estado do Paraná de Enfrentamento às Drogas. Curitiba, 2020.

PIANCA, T.G. *et al.* **Terapias Farmacológicas para os transtornos do uso de cocaína e crack**. 1ª ed., Belo Horizonte: Utopika Editora, 2014.

RAMAKRISHNAN, M.; KINSEY, B.M.; SINGH, R.A.; KOSTEN, T.R.; ORSON, F.M. Hapten optimization for cocaine vaccine with improved cocaine recognition. **Chemical biology & drug design**, v. 84, n. 3, p. 354-363, 2014. DOI: 10.1111/cbdd.12326.

REIS, A.D.; LARANJEIRA, R. Tratamento farmacológico do uso da cocaína. Disponível em: https://www.uniad.org.br/wp-content/uploads/2009/08/Tratamento_Farmacologico_Do_Uso_Da_Cocaina.pdf. Acesso em: 02 mar 2024.

RIBEIRO, L.A.M.; SILVA, M.S.S.; LIMA, R.N. O papel do enfermeiro na terapêutica da dependência de cocaína/crack entre menores de idade. **Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde**, v. 4, n. 1, p. 8-13, 2022.

ROONEY, B.; SOBIECKA, P.; ROCK, K.; COPELAND, C. From bumps to binges: Overview of deaths associated with cocaine in England, Wales and Northern Ireland (2000-2019). **Journal of Analytical Toxicology**, v.47, n. 3, p. 207-215, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1093/jat/bkad002>.

SANTOS, J.F.; CAVALCANTI, C.M.B.; BARBOSA, F.T.; GITAI, D.L.G.; DUZZIONI, M.; TILELLI, C.Q.; SHETTY, S.K.; DE CASTRO, O.W. Maternal, fetal and neonatal consequences associated with the use of crack cocaine during the gestational period: a systematic review and meta-analysis. **Archives of gynecology and obstetrics**, v. 298, n. 3, p. 487-503, 2018. DOI: 10.1007/s00404-018-4833-2.

SCHABACKER, D.S.; KIRSCHBAUM, K.S.; SEGRE, M. Exploring the feasibility of an anti-idiotypic cocaine vaccine: analysis of the specificity of anticocaine antibodies (Ab1) capable of inducing Ab2beta anti-



idiotypic antibodies. **Immunology**, v. 100, n. 1, p. 48-56, 2000. DOI: 10.1046/j.1365-2567.2000.00004.x.

STEPHENSON, R.J.; TOTH, I. Anti-cocaine Vaccine Development: where are we now and where are we going?. **Journal Of Medicinal Chemistry**, v. 66, n. 11, p. 7086-7100. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c00366>.

TARDELLI, V.S.; BISAGA, A.; ARCADEPANI, F.B.; GERRAM G.; LEVIN, F.R.; FIDALGO, T.M. Prescription psychostimulants for the treatment of stimulant use disorder: a systematic review and meta-analysis. **Psychopharmacology**, v. 237, n. 8, p. 2233-2255, 2020. DOI: 10.1007/s00213-020-05563-3.

UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME (UNODC). **World Drug Report - Drug use and health consequences**, United Nations Publication, 2020.

WEE, S.; HICKS, M.J.; DE, B.P.; ROSENBERG, J.B.; MORENO, A.Y.; KAMINSKY, S.M.; JANDA, K.D.; CRYSTAL, R.G.; KOOB, G.F. Novel Cocaine Vaccine Linked to a Disrupted Adenovirus Gene Transfer Vector Blocks Cocaine Psychostimulant and Reinforcing Effects. **Neuropsychopharmacology**, v. 37, p. 1083-1091, 2012. DOI: 10.1038/npp.2011.200.

WETZEL, H.N.; ZHANG, T.; NORMAN, A.B. A mathematical model of a recombinant humanized anti-cocaine monoclonal antibody's effects on cocaine pharmacokinetics in mice. **Life sciences**, v. 1, p. 181-186, 2017. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.07.006.

ZANELATTO, N.; LARANJEIRA, R. **O tratamento da dependência química e as terapias cognitivo-comportamentais: um guia para terapeutas**. Porto Alegre: Artmed, 2013.



Investigação e determinação da susceptibilidade antimicrobiana de potenciais uropatógenos gram-negativos resistentes a ciprofloxacina em um esgoto doméstico da cidade de Divinópolis-MG

Investigation and determination of the antimicrobial susceptibility of potential gram-negative uropathogens resistant to ciprofloxacin in domestic sewage in the city of Divinópolis-MG

Rosana Cristina de Mello Andrade¹; Suellen Rayane Santos Carvalho¹; Bárbara de Oliveira Gomes¹; Daniela Carolina Simião²; William Gustavo Lima³; Magna Cristina de Paiva^{1*}

¹ Laboratório de Diagnóstico Laboratorial e Microbiologia Clínica, Campus Centro Oeste Dona Lindu, Universidade Federal de São João del Rei, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil.

² Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

³ Faculdade Santa Casa de Belo Horizonte, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

***Autora Correspondente:** Magna Cristina de Paiva. Laboratório de Diagnóstico Microbiológico, Campus Centro Oeste Dona Lindu/ Universidade Federal de São João del-Rei. Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Chanadour, Divinópolis, Minas Gerais, Brasil CEP: 35501-293. (ORCID: 0000-0001-9375-7261) E-mail: magnacpaiva@ufsj.edu.br

Data de Submissão: 01/08/2023; Data do Aceite: 25/03/2024

Citar: ANDRADE, R. C. M.; CARVALHO, S. R. S.; GOMES, B. O.; SIMIÃO, D. C.; LIMA, W. G.; PAIVA, M. C. Investigação e determinação da susceptibilidade antimicrobiana de potenciais uropatógenos gram-negativos resistentes a ciprofloxacina em um esgoto doméstico da cidade de Divinópolis-MG. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 6, n. 1, p. 20-35, 2024. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.6.1-2>

RESUMO

As infecções do trato urinário (ITUs) são comuns na prática clínica e bactérias gram-negativas da ordem Enterobacterales, destacando *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, e gram-negativas não fermentadores de glicose são os principais uropatógenos. O tratamento das ITUs geralmente é instituído de forma empírica utilizando fluoroquinolonas, mas a resistência bacteriana a esses fármacos vem aumentando. Espécies potencialmente uropatogênicas podem fazer parte da microbiota humana e animal e chegam aos esgotos, onde são menos estudadas. Este trabalho teve como objetivo investigar a presença de potenciais uropatógenos gram-negativos resistentes a ciprofloxacina, bem como determinar o perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos, em amostra coletada em um esgoto doméstico em drenagem espontânea em uma cidade da região centro-oeste de Minas Gerais. Um litro de esgoto foi coletado e 100 µL da amostra (diluído e bruto) foram inoculados em caldo infuso cérebro e coração e, posteriormente, em ágar MacConkey suplementados com 4 µg/mL de ciprofloxacina. Para a identificação dos isolados foram utilizadas provas bioquímicas-fisiológicas e ágar cromogênico. O perfil de susceptibilidade dos isolados foi determinado pelo método de disco-difusão, e a produção de betalactamase de espectro estendido (ESBL) foi investigada fenotipicamente. Um total de 31 isolados gram-negativos resistentes a ciprofloxacina foi recuperado, todos pertencentes a ordem Enterobacterales: *E. coli* (n = 27), *Klebsiella pneumoniae* (n = 2), *Klebsiella oxytoca* (n = 1) e *Pantoea agglomerans* (n = 1). O perfil de susceptibilidade revelou alta taxa de resistência entre esses isolados para sulfametoxazol-trimetoprima (77,4%), amoxicilina/ácido clavulânico (48,4%), aztreonam (25,8%) e fosfomicina (22,5%). Dentre os 31 isolados Enterobacterales, oito (25,8%) foram ESBL-positivos. Os dados obtidos revelam que potenciais uropatógenos resistentes a ciprofloxacina circulam fora do ambiente clínico e por estarem em esgoto podem chegar aos cursos d'água, constituindo um risco a saúde da população.

Palavras-chave: Infecção urinária, Ciprofloxacina, Esgoto doméstico.



ABSTRACT

Urinary tract infections (UTIs) are common in clinical practice and gram-negative bacteria of the Enterobacteriales order, highlighting *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., and gram-negative non-glucose fermenters are the main uropathogens. The treatment of UTIs is usually instituted empirically using fluoroquinolones, but bacterial resistance to these drugs has been increasing. Potentially uropathogenic species can be part of the human and animal microbiota and reach the sewers, where they are less studied. This work aimed to investigate the presence of potential gram-negative uropathogens resistant to ciprofloxacin, as well as determine the susceptibility profile to antimicrobials, in a sample collected in a spontaneously draining domestic sewage in a city in the center-west region of Minas Gerais. One liter of sewage was collected and 100 μ L of the sample (diluted and crude) were inoculated in brain and heart infused broth and, subsequently, in MacConkey agar supplemented with 4 μ g/mL of ciprofloxacin. Biochemical-physiological tests and chromogenic agar were used to identify the isolates. The susceptibility profile of the isolates was determined by the disk-diffusion method, and the production of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) was investigated phenotypically. A total of 31 gram-negative ciprofloxacin-resistant isolates were recovered, all belonging to the order Enterobacteriales: *E. coli* (n = 27), *Klebsiella pneumoniae* (n = 2), *Klebsiella oxytoca* (n = 1) e *Pantoea agglomerans* (n = 1). The susceptibility profile revealed a high rate of resistance among these isolates to trimethoprim-sulfamethoxazole (77.4%), amoxicillin/clavulanic acid (48.4%), aztreonam (25.8%) and fosfomicin (22.5%). Among the 31 Enterobacteriales isolates, eight (25.8%) were ESBL-positive. The data obtained reveal that potential ciprofloxacin-resistant uropathogens circulate outside the clinical environment and, because they are in sewage, they can reach water courses, constituting a risk to the health of the population.

Keywords: urinary infection, ciprofloxacin, domestic sewage.

INTRODUÇÃO

As infecções do trato urinário (ITUs) estão entre as mais comuns doenças na prática clínica, atingindo pessoas de todas as faixas etárias. Além disso, tem sido relatada complicações no tratamento das ITUs, incluindo falha terapêutica em função do aumento da resistência bacteriana aos antimicrobianos com consequente aumento no número de internações, dos casos de bacteremia e exigência de terapia intravenosa (SCHWARTZ *et al.*, 2023).

Dentre as principais bactérias uropatogênicas, destaca-se *Escherichia coli*, outras gram-negativas pertencentes à ordem Enterobacteriales tais como *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., além de *Acinetobacter baumannii* complex e *Pseudomonas aeruginosa* (HEILBERG *et al.*, 2003).

O tratamento das ITUs habitualmente é iniciado por terapia empírica envolvendo diversas classes de antimicrobianos, tais como inibidores de folato, fosfomicina, compostos betalactâmicos, nitrofurantoína e quinolonas, direcionada pelo local

de infecção no trato urinário e a bactéria causadora (ZOWAWI *et al.*, 2015; BADER *et al.*, 2017; FEBRASGO, 2021). Deve ser ressaltado que têm sido descritas baixas taxas de resistência bacteriana para fosfomicina, nitrofurantoína e sulfametoxazol-trimetoprima, o que reforça a recomendação destes fármacos como opções primárias para o tratamento de ITUs (MICHALOPOULOS *et al.*, 2011; LI *et al.*, 2015).

Apesar da classe de antimicrobianos quinolonas não ser de primeira escolha para o tratamento de ITUs (BADER *et al.*, 2021); deve ser destacado que ciprofloxacina é o fármaco mais utilizado nas prescrições empíricas nestes casos, o que pode ser atribuído a sua maior capacidade de concentração nos tecidos e fluidos corpóreos. Além disso, está disponibilizada nas formas orais e intravenosas, favorecendo o manejo das ITUs em ambiente extra-hospitalar (SHARIATI *et al.*, 2022).

Quinolonas são antimicrobianos que inibem a atividade catalítica das enzimas topoisomerase II ou DNA girase e topoisomerase IV, induzindo danos ao DNA bacteriano (HUTCHINGS *et al.*, 2019; SPENCER *et al.*, 2023); e são



amplamente utilizadas, inclusive como promotores de crescimento de animais para consumo humano, o que tem resultado em aumento da resistência bacteriana (PASCHOAL *et al.*, 2009).

Em Enterobacteriales, o principal mecanismo de resistência as quinolonas envolve mutações cromossômicas nos genes que codificam as topoisomerases (*gyrA*, *gyrB*, *parC* e *parE*), em uma região denominada região determinante de resistência às quinolonas (QRDR, do inglês, *quinolone-resistance-determining regions*) (HERNÁNDEZ *et al.*, 2011). Porém, a partir de 1998, determinantes de resistência a quinolonas (*qnr*, *aac(6')Ib-cr*, *qeqpA* e *oqxAB* e seus variantes) transferidos por elementos genéticos móveis foram descritos, o que torna o cenário ainda mais desafiador (MARTINEZ-MARTINEZ *et al.*, 1998, ROBICSEK *et al.*, 2006; HERNÁNDEZ *et al.*, 2011). No Brasil os genes *qnrA*, *qnrB2*, *qnrB8*, *qnrB19*, *qnrS1* e *aac(6')Ib-cr* (CASTANHEIRA *et al.*, 2007, MINARINI *et al.* 2008, PAIVA *et al.*, 2012, VIANA *et al.*, 2013) já foram descritos em isolados clínicos.

Bactérias gram-negativas resistentes a quinolonas têm sido encontradas em ambientes aquáticos, tais como esgoto (PAIVA *et al.*, 2017). A água residual ou esgoto doméstico constitui um dos ambientes que recebem excretas humanas, água da chuva e outros resíduos das atividades antrópicas, incluindo resíduos de antimicrobianos, além de uma grande diversidade de microrganismos (STALDER *et al.*, 2013, NAIDOO, OLANIRAN, 2014). De acordo com Leonard *et al.* (2015), os ambientes aquáticos, incluindo os esgotos, são considerados reservatórios de bactérias, muitas com fenótipo de multirresistência e potencialmente uropatogênicas, com possibilidade de intercâmbio entre bactérias presentes em ambientes naturais e clínicos, o que pode oferecer risco à saúde da população.

Deve ser ressaltado que a maioria dos antimicrobianos, assim como quinolonas, não é totalmente metabolizada

pelo organismo humano e animal e os seus resíduos são excretados juntamente com as fezes e urina, podendo chegar a ambientes diversos, incluindo os aquáticos (BATT *et al.*, 2006). Também, resíduos de antimicrobianos não são removidos pelos tratamentos usualmente realizados em estações de tratamento de esgoto (ETE), podendo então atingir corpos d'água favorecendo o desenvolvimento e a disseminação de bactérias resistentes a antimicrobianos (PAIVA *et al.*, 2017).

Especificamente com as quinolonas, consideradas micropoluentes ambientais, o grupo funcional carboxila (-COOH) da molécula não é degradado pela luz solar quando em solução aquosa (TORNIANEN *et al.*, 1997). Assim, resíduos de quinolonas podem contaminar solo, água superficial, esgoto e efluente de estações de tratamento de esgoto, além da água disponibilizada para consumo humano, favorecendo o desenvolvimento e a disseminação da resistência bacteriana (JIA *et al.*, 2012; XIE *et al.*, 2012).

Estudos que visam atualizar os conhecimentos acerca das bactérias gram-negativas uropatogênicas em esgoto e que determinam os padrões de susceptibilidade aos antimicrobianos considerados como opções terapêuticas de grande relevância. Da perspectiva *one health* o monitoramento da circulação de bactérias potencialmente patogênicas e resistentes a antimicrobianos é imperativo, considerando a possibilidade de interação do microbioma ambiental, animal e humano. Neste contexto, deve ser destacado que esgotos são considerados *hotspots* para o desenvolvimento da resistência antimicrobiana, incluindo a ciprofloxacina, além da disseminação de genes ou determinantes de resistência via transmissão horizontal interespecie (PAIVA *et al.*, 2015; KIM, CHA, 2021). Assim, claramente, o achado de bactérias resistentes a ciprofloxacina em esgotos representa um risco à saúde pública, sobretudo devido à possibilidade de falência terapêutica na utilização empírica deste fármaco para o tratamento de ITUs.



Este trabalho teve por objetivo investigar a presença de potenciais uropatógenos gram-negativos resistentes a ciprofloxacina, bem como determinar o perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos, em amostra coletada em um esgoto em drenagem espontânea em uma cidade da região centro-oeste de Minas Gerais. Os dados deste trabalho poderão contribuir para a atualização dos protocolos de tratamento empírico de ITUs, minimizando assim as falências terapêuticas e as complicações clínicas do paciente.

METODOLOGIA

Coleta da amostra de esgoto

Foi coletado um litro de água de esgoto em drenagem direta e espontânea para um curso d'água na cidade de Divinópolis-MG, Brasil (20°08'20"S e 44°53'02"W). A amostra foi coletada em frasco de polipropileno com tampa de rosca previamente esterilizada e armazenada em gelo até a análise no Laboratório de Diagnóstico Laboratorial e Microbiologia Clínica da Universidade Federal de São João del-Rei, Campus Centro-Oeste Dona Lindu, Divinópolis-MG.

Recuperação e identificação dos potenciais uropatógenos gram-negativos na amostra de esgoto doméstico

Para o isolamento das bactérias gram-negativas, foi realizada uma diluição seriada (10^{-1} a 10^{-7}) a partir de 50 mL da amostra de esgoto. Posteriormente 100 μ L de cada diluição e também da amostra bruta foram inoculados em caldo infuso cérebro e coração (LabM, Reino Unido) suplementado com 4 μ g/mL de ciprofloxacina e incubado a 37°C por 24 horas. Posteriormente, 100 μ L de cada caldo foi inoculado em ágar MacConckey (Isofar, Brasil) acrescido de 4 μ g/mL de ciprofloxacina (Sigma-Aldrich) utilizando a técnica de *spread plate*, em duplicata. A concentração de ciprofloxacina utilizada seguiu o Manual M100 S28 do *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2018), que estabelece que isolados bacterianos gram-negativos,

incluindo membros da ordem Enterobacteriales e *Pseudomonas aeruginosa*, para os quais a concentração inibitória mínima (CIM) é ≥ 4 μ g/mL são considerados resistentes a este antimicrobiano. Para a identificação da espécie bacteriana foram utilizadas a técnica de coloração de Gram e testes bioquímicos-fisiológicos (KONEMAN *et al.*, 2008), incluindo: produção da enzima oxidase, fermentação de carboidratos (glicose, lactose e sacarose), produção de pigmentos, motilidade, descarboxilação de lisina, produção de indol, produção de H_2S , utilização de citrato e malonato como fonte de carbono, produção de urease, crescimento em temperatura de 4 e 42°C. Além disso, foi utilizado o ágar cromogênico (Renylab, Brasil) para identificação das colônias segundo a coloração resultante no ágar, de acordo com as instruções dos fabricantes.

Determinação do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos e da produção de mecanismo de resistência enzimática aos betalactâmicos

O perfil de susceptibilidade dos isolados bacterianos a fosfomicina (Sensifar), sulfametoxazol-trimetoprima (Sensifar) e a antimicrobianos betalactâmicos (CECON[®]) amoxicilina/ácido clavulânico (AMC), aztreonam (ATM), ceftazidima (CAZ), cefotaxima (CTX) e ceftriaxona (CRO) foi determinado pela técnica de difusão em ágar padronizada e interpretada segundo o CLSI, 2018, considerando os pontos de corte (*breakpoints*) estabelecidos pelo mesmo para cada antimicrobiano. *E. coli* ATCC 25922 foi utilizada como controle do experimento.

A produção de betalactamases de espectro estendido (ESBL) pelos isolados foi investigada utilizando um teste fenotípico com os substratos antimicrobianos ceftazidima, aztreonam, ceftriaxona e cefotaxima (CECON[®]), de acordo com o protocolo do CLSI (2018). Uma linhagem clínica de *K. pneumoniae* ESBL-positiva foi utilizada como controle positivo do experimento.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um total de 31 isolados bacterianos resistentes a ciprofloxacina foi recuperado da amostra de esgoto coletada, todos da ordem Enterobacterales: *E. coli* (n = 27), *Klebsiella pneumoniae* (n = 2), *Klebsiella oxytoca* (n = 1) e *Pantoea agglomerans* (anteriormente *Enterobacter agglomerans*) (n = 1). Estudos têm mostrado que essas espécies são comuns em esgoto doméstico, uma vez que fazem parte da microbiota intestinal de humanos e animais e, dessa forma, são descarregadas neste ambiente (PAIVA *et al.* 2017; HARA *et al.*, 2018).

Estudos em amostra de estação de tratamento de esgoto (PAIVA *et al.* 2017) e de efluentes hospitalares, esgotos e águas superficiais (CONTE *et al.*, 2017) no Brasil têm revelado a presença de bactérias resistentes a fluoroquinolonas, sobretudo a ciprofloxacina, e assim como observado neste estudo, *E. coli* foi a mais recuperada. Ainda no Brasil, Ferreira (2015) também relataram maior recuperação de *E. coli* em esgoto hospitalar e doméstico resistentes a antimicrobianos, além da resistência a desinfetantes e tolerância à radiação ultravioleta.

Neste estudo, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* e *P. agglomerans* foram recuperadas, as quais são espécies importantes causadoras de infecção relacionada à assistência a saúde (IRAS) incluindo pneumonia, infecções na corrente sanguínea, feridas, meningites e infecções no trato urinário (CORNAGLIA *et al.*, 2017). *K. oxytoca* têm

sido raramente detectadas em esgotos, assim como *P. agglomerans*, o qual tem sido recuperado de amostra de lodo de estação de tratamento de esgoto (CONTE *et al.*, 2017, CHALE-MATSAU, SNYMAN, 2006). Em contraste, *K. pneumoniae*, sobretudo com alto perfil de resistência aos antimicrobianos, tem sido encontrada em ambientes relacionados a esgoto (SAVIN *et al.*, 2020).

Os dados epidemiológicos revelam que os patógenos *E. coli* e *K. pneumoniae* recuperados de amostras de urina na China apresentavam taxas de resistência a ciprofloxacina de 58,1% e 31,5%, respectivamente (NIU *et al.*; 2023). Porém, em outros estudos, taxas variáveis de resistência a fluoroquinolonas são observadas em *E. coli* e *Klebsiella* spp. recuperadas de esgoto doméstico. Por exemplo, Neyestani *et al.* (2023) relatam baixa prevalência de *E. coli* resistente a ciprofloxacina em água de esgoto (14,7%) no Iran, e, ao contrário, Paiva *et al.* (2017) apontam taxa de resistência de 52,5% a 100% no Brasil.

Considerando que fosfomicina, sulfametoxazol-trimetoprima e betalactâmicos são opções terapêuticas para o tratamento de ITUs causadas por Enterobacterales, sobretudo nos casos de resistência bacteriana às fluoroquinolonas, o perfil de susceptibilidade a esses compostos foi investigado neste estudo e é apresentado no Quadro 1.

Quadro 1: Perfil de susceptibilidade a fosfomicina, sulfametoxazol-trimetoprima e betalactâmicos entre os isolados bacterianos resistentes a ciprofloxacina recuperados de um esgoto doméstico da cidade de Divinópolis, MG.

IDENTIFICAÇÃO DO ISOLADO BACTERIANO	PERFIL DE SUSCEPTIBILIDADE							TESTE FENOTÍPICO PARA PRODUÇÃO ESBL
	FOS	SUT	Antimicrobianos Betalactâmicos				CAZ	
			AMC	ATM	CRO	CTX	CAZ	
<i>Escherichia coli</i> _CIP1	S	R	R	R	R	R	R	+
<i>Escherichia coli</i> _CIP2	S	R	R	R	R	R	R	+
<i>Escherichia coli</i> _CIP3	S	R	R	R	R	R	R	+
<i>Escherichia coli</i> _CIP4	R	S	R	R	R	R	R	+
<i>Escherichia coli</i> _CIP5	S	R	R	R	R	R	R	+
<i>Escherichia coli</i> _CIP6	R	S	R	R	R	R	R	+
<i>Escherichia coli</i> _CIP7	S	S	R	R	R	R	R	+
<i>Escherichia coli</i> _CIP8	S	R	S	S	S	S	S	-
<i>Escherichia coli</i> _CIP9	S	S	S	S	S	S	S	-
<i>Escherichia coli</i> _CIP10	S	R	S	S	S	S	S	-
<i>Escherichia coli</i> _CIP11	S	S	S	S	S	S	S	-
<i>Escherichia coli</i> _CIP12	S	R	S	S	S	S	S	-
<i>Escherichia coli</i> _CIP13	S	R	S	S	S	S	S	-
<i>Escherichia coli</i> _CIP14	S	R	S	S	S	R	S	-
<i>Escherichia coli</i> _CIP15	S	R	S	S	S	S	S	-
<i>Escherichia coli</i> _CIP16	S	R	S	S	S	S	S	-
<i>Escherichia coli</i> _CIP17	S	S	I	S	I	R	S	-
<i>Escherichia coli</i> _CIP18	R	R	S	S	S	S	S	-
IDENTIFICAÇÃO DO ISOLADO BACTERIANO	PERFIL DE SUSCEPTIBILIDADE							TESTE FENOTÍPICO PARA PRODUÇÃO ESBL
	FOS	SUT	Antimicrobianos Betalactâmicos				CAZ	
			AMC	ATM	CRO	CTX	CAZ	
<i>Escherichia coli</i> _CIP19	S	R	R	S	S	S	S	-
<i>Escherichia coli</i> _CIP20	S	S	R	S	S	S	S	-
<i>Escherichia coli</i> _CIP21	S	R	I	S	S	S	S	-
<i>Escherichia coli</i> _CIP22	S	R	S	S	S	S	S	-
<i>Escherichia coli</i> _CIP23	S	R	S	S	S	R	S	-
<i>Escherichia coli</i> _CIP24	S	R	I	S	S	I	I	-
<i>Escherichia coli</i> _CIP25	S	R	S	S	S	I	S	-
<i>Escherichia coli</i> _CIP26	R	R	I	S	I	S	S	-
<i>Escherichia coli</i> _CIP27	R	R	S	S	S	S	S	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i> _CIP28	S	R	S	S	S	S	S	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i> _CIP29	S	R	R	R	R	R	R	+
<i>Klebsiella oxytoca</i> _CIP30	R	R	I	S	S	S	S	-
<i>Pantoea agglomerans</i> _CIP31	R	R	S	S	S	S	S	-

FOS-fosfomicina, SUT- sulfametoxazol-trimetoprima, AMC- amoxicilina/ácido clavulânico, ATM – aztreonam, CRO-ceftriaxona, CTX-cefotaxima,

CAZ-ceftazidima, ESBL-enzima betalactamase de espectro estendido, S- sensível, I-intermediário, R-resistente, (-) - negativo, (+) - positivo.



Para a fosfomicina foi observada uma taxa de resistência geral de 22,5% (07/31), sendo *E. coli* (5/27), *K. oxytoca* (1/1) e *P. agglomerans* (1/1) apresentaram esse fenótipo. Quanto aos isolados de *K. pneumoniae* (n=2), foi observada sensibilidade a fosfomicina, em contraste aos relatos de aumento da resistência a esse fármaco observados entre 2010 e 2015 na Alemanha (CORNAGLIA *et al.*, 2015). De fato, fosfomicina tem boa ação contra bactérias gram-negativas, principalmente *E. coli*, sendo considerado um antimicrobiano de primeira escolha para o tratamento de ITUs não complicadas (KOLONTAREV *et al.*, 2017; PARIKH *et al.*, 2017). No entanto, para *E. coli* produtora de enzima betalactamase de espectro estendido (ESBL), portanto resistente a alguns compostos betalactâmicos, a taxa de resistência a fosfomicina é maior que 81,0% (CORNAGLIA *et al.*, 2017). Porém, os mecanismos de resistência a fosfomicina nestas bactérias ainda não são completamente esclarecidos.

Deve ser ressaltado que estudos do perfil de susceptibilidade a fosfomicina em bactérias recuperadas de esgoto doméstico são escassos na literatura e limitado a algumas espécies bacterianas. Ishiguro *et al.* (2005) relatam ausência de resistência a fosfomicina em *Salmonella enterica* serovar Newport em Fukui Prefecture (Japão), porém Zaheer *et al.* (2019) detectaram determinantes de resistência a fosfomicina no resistoma de esgoto urbano do Canadá. Assim, os achados deste estudo são de grande relevância, pois revelam a resistência a fosfomicina entre potenciais patógenos e contribuem para ampliar o conhecimento do contexto da resistência aos antimicrobianos de importância clínica em ambientes extra clínicos.

Com relação ao sulfametoxazol-trimetoprima, uma alta taxa de resistência entre os isolados foi detectada (77,4%, 24/31), sendo observada resistência em 20/27 *E. coli*, e em todos os isolados de *Klebsiella* spp. e *P. agglomerans* (Quadro 1). De uma maneira geral, é observado no contexto clínico que bactérias gram-negativas da ordem Enterobacterales apresentam

resistência a fluoroquinolonas e sulfametoxazol-trimetoprima, o que pode resultar em falha terapêutica para o tratamento empírico de algumas infecções, incluindo ITUs (CORNAGLIA *et al.*, 2017). Hassen *et al.* (2020) relatam o achado de alta porcentagem (81,1%) de resistência simultânea a ciprofloxacina e sulfametoxazol/trimetoprima em espécies de Enterobacterales, principalmente *E. coli* e *K. pneumoniae* de águas residuais na Tunísia. Da mesma forma, isolados de *E. coli* e *Klebsiella* spp. recuperados de esgotos diversos (doméstico, hospitalar e de matadouros) mostraram também resistência a sulfametoxazol/trimetoprima e ciprofloxacina, mas maior sensibilidade a fosfomicina (SAVIN *et al.* 2020).

De um modo geral, com relação ao perfil de susceptibilidade aos betalactâmicos, foi observado que 45,1% (14/31) dos isolados foram sensíveis a todos os compostos testados. Dentre os antimicrobianos testados, amoxicilina/ácido clavulânico é o betalactâmico mais utilizado empiricamente na terapêutica das infecções causadas principalmente por *E. coli* (BADER *et al.*, 2017). Neste estudo, mesmo com a alta sensibilidade encontrada entre os isolados, foram identificadas espécies de *E. coli* (9/27) e uma *K. pneumoniae* resistentes a amoxicilina/ácido clavulânico, e, no geral isolados resistentes ou com sensibilidade diminuída a este composto resultaram em uma taxa de 48,4% (15/31).

Da mesma forma, Oliveira (2016) relata uma taxa de resistência a amoxicilina/ácido clavulânico de 50% em *E. coli* de esgoto doméstico de Itanhém - BA, Brasil, mostrando que esgotos domésticos podem configurar um ponto crítico da manutenção e disseminação da resistência bacteriana a esse fármaco. Também Nunes (2017) relatou a presença de isolados de *Klebsiella* spp. resistentes a diversos antimicrobianos, incluindo amoxicilina/ácido clavulânico recuperadas de um lago da cidade de Tramandaí - RS, Brasil. Além disso, Machado *et al.* (2015) mostraram que resistência bacteriana a este composto pode ser observada



em isolados de *E. coli* relacionados com o ambiente aquático, tal como em isolados a partir de pescados marinhos de Fortaleza- CE, Brasil.

De fato, em ambientes aquáticos que recebem efluente de esgoto doméstico, resistência a antimicrobianos amplamente utilizados na clínica tem sido observado. Moretto (2018) observou uma alta prevalência de *E. cloacae*, *E. coli* e *K. pneumoniae* resistentes a antimicrobianos em coleções hídricas de Ubaíra-BA, Brasil. De particular preocupação foi a detecção de isolados de *K. pneumoniae* ESBL-positivos e resistentes a antimicrobianos, tais como ampicilina/sulbactam, meropenem e imipenem, que apresentam potencial de disseminação e podem chegar ao cenário clínico.

Por outro lado, *P. agglomerans* foi sensível a todos os betalactâmicos testados (amoxicilina/ácido clavulânico, aztreonam, ceftriaxona, cefotaxima e ceftazidima) mas esta espécie pode produzir enzimas betalactamases em níveis baixos, não evidenciada fenotipicamente (SILVA, 2005). Esta espécie não tem sido recuperada de ambientes aquáticos com frequência. No Brasil, Ruiz (2010) encontrou bactérias do gênero *Enterobacter* spp., incluindo *P. agglomerans*, resistentes a alguns antimicrobianos tais como cefalotina, cefoxitina, ampicilina, ciprofloxacina e gentamicina em amostras de água de esgoto hospitalar de Votuporanga – SP. Em ambiente hospitalar, infecções causadas por *P. agglomerans* são frequentes e antimicrobianos betalactâmicos são opções terapêuticas (SILVA, 2005). Assim, o achado de espécies resistentes a esses antimicrobianos em esgoto hospitalar pode estar relacionado com a exposição prévia aos fármacos utilizados na terapêutica.

Vale ressaltar que aztreonam foi o antimicrobiano betalactâmico para os quais os isolados bacterianos apresentaram maior perfil de sensibilidade (23/31, 74,2%), seguido por ceftazidima e ceftriaxona (Quadro 1). Corroborando com os nossos resultados, Canal (2010) observou 100% de sensibilidade dos isolados

bacterianos de amostras de água da Lagoa dos Patos – RS a aztreonam, ceftazidima, cefotaxima, cefepime e cefoxitina. Entretanto, Dropa (2012) encontrou em seus estudos de amostras ambientais e clínicas cepas de *K. pneumoniae* com sensibilidade intermediária ao aztreonam e resistentes a ceftazidima.

Porém, para ceftaxima, 41,9% dos isolados aqui obtidos apresentaram algum mecanismo de resistência. Ruiz (2010) encontrou em amostras de água do Córrego Marinheiro em Votuporanga - SP, uma única cepa de *E. coli* com resistência intermediária a cefotaxima. Porém, ao analisar os isolados da mesma espécie de um esgoto hospitalar, o índice de resistência a cefotaxima foi de 61,9%. Considerando amostra de origem animal, Dias *et al.* (2010) observaram que 100% das cepas de *E. coli* de amostras de mexilhões em Niterói – RJ foram sensíveis a cefotaxima, possivelmente devido às condições do ambiente aquático. Dessa forma, o maior achado de isolados bacterianos cefotaxima-resistentes pode estar relacionado com a presença de resíduos de antimicrobianos nestes ambientes.

Dos 31 isolados Enterobacterales recuperados, oito (25,8%) foram considerados ESBL-positivo, sendo sete *E. coli* e uma *K. pneumoniae*. A produção dessa enzima é um importante mecanismo de defesa das Enterobacterales, uma vez que ela é capaz de hidrolisar penicilinas, cefalosporinas de todas as gerações e monobactâmicos e resulta em diminuição das opções terapêuticas (LAGO *et al.* 2010). Alguns estudos relatam a concomitância da resistência à ciprofloxacina e da produção de ESBL em bactérias do esgoto e isolados de pacientes com ITU (LAGO *et al.* 2010; SOUSA, 2014; TOLUN *et al.*, 2004). Chagas (2011) também identificou no esgoto hospitalar do Rio de Janeiro, Brasil, Enterobacterales produtoras de ESBL (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. agglomerans*, *E. cloacae*, entre outras) e uma taxa de 33% de co-resistência à ciprofloxacina. Da mesma forma, Diab *et al.* (2018) encontraram *E. coli* ESBL-positiva e com resistência associada às quinolonas em amostras de água oriundas



do esgoto do Líbano, com uma taxa maior (48,5%) que a verificada neste estudo.

Os mecanismos conhecidos de resistência as quinolonas são mutações nas enzimas DNA-girase e topoisomerase IV, bombas de efluxo, modificação do antimicrobiano, proteção do sítio alvo e redução da permeabilidade da membrana bacteriana, sendo que alguns desses podem ser disseminados principalmente via plasmídeos. Considerando que esses plasmídeos veiculam simultaneamente outros determinantes de resistência, tais como a compostos betalactâmicos e quaternários de amônio, a chance de a espécie bacteriana ser também produtora de ESBL é aumentada (SOUSA, 2014; TOLUN *et al.*, 2004; CHAGAS, 2011).

O achado de Enterobacterales ESBL-positivas em esgoto doméstico alerta para a disseminação deste mecanismo de resistência fora do cenário clínico, onde é mais descrito em função da alta pressão seletiva exercida pelos antimicrobianos. Achados similares a esse estudo mostram que estratégias devem ser elaboradas para conter essa disseminação. Por exemplo, Enterobacterales ESBL-positivo foram detectadas em amostras de esgoto municipal e hospitalar na Polônia (KORZENIEWSKA *et al.* 2013), no esgoto hospitalar do Rio de Janeiro, Brasil (CHAGAS, 2011) e também no esgoto doméstico do Peru (ALIAGA *et al.* 2015). Em todos esses estudos, as espécies mais resistentes foram *E. coli* e *K. pneumoniae*. Para além das Enterobacterales, Fontes *et al.* (2011) relataram a presença de *Pseudomonas aeruginosa* ESBL-positiva em amostras de água do Rio Tietê, SP, o que sugere a disseminação deste mecanismo de resistência entre bactérias encontradas no ambiente aquático.

A maioria das *E. coli* ciprofloxacina-resistentes foram ESBL-negativo, mas 7/27 apresentaram resistência a pelo menos um dos betalactâmicos testados (Quadro 1), o que sugere a presença de outros mecanismos de resistência a esses fármacos circulando no ambiente

estudado. Além disso, dentre todos os antimicrobianos, amoxicilina/ácido clavulânico foi o betalactâmico para o qual os isolados ESBL-negativos apresentaram o maior perfil de resistência ou sensibilidade intermediária (07/31, 22,5%). Possivelmente, esse fato se deve ao seu uso indiscriminado a longo prazo e descarte incorreto deste antimicrobiano, gerando pressão seletiva na comunidade bacteriana (ZAGUI, 2019).

Um dado importante deste trabalho foi o achado que todos os isolados ESBL-negativo apresentaram sensibilidade ao aztreonam. Esse antimicrobiano é uma importante opção terapêutica, sobretudo para o tratamento de infecções causadas por bactérias produtoras de carbapenemases do tipo metalobetalactamase, uma vez que não é hidrolisado por estas enzimas (TAN *et al.*, 2021).

Importantemente, isolados bacterianos multirresistentes (MDR), ou seja, apresentando perfil de resistência a um antimicrobiano de pelo menos três classes diferentes (MAGIORAKOS *et al.*, 2012) foram detectados neste estudo (10/31), incluindo todas as espécies identificadas. O Quadro 2 mostra os fenótipos de resistência encontrados. Ainda, foi observada também a presença de isolados (29/31) com resistência a pelo menos dois antimicrobianos simultaneamente (Quadro 1), sendo mais frequente isolados resistentes a sulfametoxazol-trimetoprima e ciprofloxacina (20 *E. coli* e quatro não *E. coli*). Considerando que os antimicrobianos testados são opções terapêuticas de ITU, é possível observar um cenário desafiador no manejo destas infecções, com limitações importantes das opções terapêuticas.



Quadro 2: Fenótipos de multirresistência identificados entre os isolados de Enterobacteriales a partir do esgoto doméstico.

FENÓTIPO DE RESISTÊNCIA	BACTÉRIAS (IDENTIFICAÇÃO/N)
CIP/SUT/Betalactâmico	<i>E. coli</i> (05), <i>K. pneumoniae</i> (01)
CIP/FOS/ Betalactâmico	<i>E. coli</i> (02)
CIP/FOS/SUT	<i>E. coli</i> (03), <i>K. oxytoca</i> (01), <i>P. agglomerans</i> (01)
CIP-ciprofloxacina, SUT- sulfametoxazol-trimetoprima, FOS-fosfomicina	

Voigt *et al.* (2019) relatam que há associação entre resíduos de antimicrobianos e a presença de bactérias portadoras de genes de resistência a antimicrobianos em águas residuais. Nesta direção, destaca-se a ciprofloxacina cujos resíduos permanecem em água de esgoto ou em instalações sanitárias, exercendo pressão seletiva sobre a população microbiana aquática (ARSAND *et al.*, 2020; SAVIN *et al.*, 2020).

No Brasil, investigação de resíduos de antimicrobianos em ambientes aquáticos ainda é pouco realizada. Arsand *et al.* (2020) demonstraram a presença de resíduos de ciprofloxacina e sulfametoxazol, dentre outros, em altas concentrações em vários pontos do rio Dilúvio, Porto Alegre-RS. Além disso, bactérias portadoras de genes de resistência a quinolonas foram detectadas, certamente como consequência da exposição a estes compostos.

Todo este cenário aponta mais uma vez para a necessidade de observar o uso racional de antimicrobianos, além de repensar a liberação do uso destes compostos como promotores de crescimento na criação de animais. Especificamente sobre quinolonas, existe uma sugestão à Organização Mundial de Saúde para priorizar a proibição do seu uso neste setor, apoiado sobre o fato de que a proibição na Austrália resultou em diminuição dos níveis da resistência bacteriana as quinolonas (SAVIN *et al.*, 2020).

De nota, o Brasil é considerado como um dos maiores mercados farmacêuticos do mundo na produção de medicamentos de uso humano e veterinário, e na contramão, apenas cerca de 40% do esgoto gerado é tratado, fato alarmante e que tem forte impacto com o desenvolvimento da resistência bacteriana (ARSAND *et al.*, 2020).

Por fim, bactérias gram-negativas, tanto de origem clínica quanto ambiental, têm apresentado alto perfil de resistência a antimicrobianos de importância clínica, o que requer uma atenção especial, pois isso causa um estreitamento nas opções de antimicrobianos para o tratamento das infecções, tornando uma real ameaça para a saúde pública.

Este trabalho apresenta limitações. Um maior número amostral poderia reforçar os achados e ou trazer mais informações a respeito da diversidade de Enterobacteriales ciprofloxacina-resistente em esgotos domésticos. Além disso, a utilização de abordagem molecular poderia evidenciar maior número de isolados produtores de ESBL, os quais podem não estar expressando os genes e, por tanto, não exibindo tal fenótipo.

CONCLUSÃO

Os achados deste estudo alertam para a presença de bactérias resistentes a ciprofloxacina no esgoto doméstico e que têm potencial de causar infecções em seres humanos, sobretudo no trato urinário.

Além disso, evidencia a resistência, ainda que em baixas proporções, a fosfomicina e sulfametoxazol-trimetoprima entre os isolados ambientais, o que é de grande relevância na elaboração de protocolos de tratamento empírico e alerta para a necessidade de mais pesquisas em isolados bacterianos desta origem.

A produção de ESBL entre os isolados recuperados, apesar da relativa baixa prevalência em esgotos, deve ser monitorada considerando a facilidade de disseminação a ambiente diversos, incluindo não clínico



e para preservar os antimicrobianos betalactâmicos que são de grande relevância clínica. Mais pesquisas nesta área devem ser conduzidas para monitorar e conter a disseminação da resistência antimicrobiana entre bactérias gram-negativas.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

R.C.M.A., S.R.C. e B.O.G. realizaram os testes para recuperação e identificação das espécies bacterianas além de realizarem dos testes de atividade aos antimicrobianos e de detecção de mecanismos de resistência enzimática aos betalactâmicos. D.C.S. auxiliou na manutenção/ crescimento dos microrganismos, interpretação dos dados, formatação e revisão crítica do manuscrito. W.G.L. realizou a revisão crítica do manuscrito. M.C.P. participou no desenho do estudo, desenvolvimento do conteúdo intelectual, e revisão crítica do manuscrito.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não existe qualquer conflito de interesse com instituições públicas ou privadas.

Este trabalho está devidamente cadastrado no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado – SisGen, sob o número AB47537.

AGRADECIMENTOS

R.C.M.A. e D.C.S. agradecem a PROPE/UFSJ pela bolsa de iniciação científica.

Os autores agradecem a Sabrina Pereira pelo fornecimento da linhagem clínica de *K. pneumoniae* ESBL-positiva.

REFERÊNCIAS

ALIAGA, F.C.; ANDRADE, C.S.; ESCALANTE, E.G. Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en muestras fecales en el Instituto Nacional de Salud del Niño, Perú. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica**, v. 32, n. 1, p.

26-32, 2015.

ARSAND, B.J.; HOFF, B.R.; JANK, L.; BUSSAMARA, R.; DALLEGRAVE, A.; BENTO, M.F.; KMETZSCH, L.; FALÇÃO, A.D.; PERALBA, R.C.M.; GOMES, A.A.; PIZZOLATO, M.T. Presence of antibiotic resistance genes and its association with antibiotic occurrence in Dilúvio River in Southern Brazil. **Science of the Total Environment**, v. 10, n. 738: 139781, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139781>

BADER, M.S.; LOEB, M.; BROOKS, A. A. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance, **Postgraduate Medicine**, v. 129, n. 2, p. 242-258, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1080/00325481.2017.1246055>

BATT, A.L.; BRUCE, B.; AGA, D.S. Evaluating the vulnerability of surface waters to antibiotic contamination from varying wastewater treatment plant discharges. **Environmental Pollution**, v. 142, n. 2, p. 295-302, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2005.10.010>

CANAL, N. **Caracterização de resistência a antimicrobianos e diversidade genética em Escherichia coli isoladas de amostras de água da Lagoa dos Patos, RS**. 2010. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Agrícola e do Ambiente). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

CASTANHEIRA, M.; PEREIRA, A.S.; NICOLETTI, A.G.; PIGNATARI, A.C.C.; BARTH, A.L.; GALES, A.C. First report of plasmid-mediated *qnrA1* in a ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* strain in Latin America. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 51, n. 4, p. 1527-1529, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.00780-06>

CHAGAS, T.P.G. **Detecção de bactérias multirresistentes aos antimicrobianos em esgoto hospitalar no Rio de Janeiro**. 2011. Tese (Doutorado em Medicina Tropical) Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.



CHALE-MATSAU, J.R.; SNYMAN, H.G. The survival of pathogens in soil treated with wastewater sludge and in potatoes grown in such soil. **Water Science and Technology**, v. 54, n. 5, p. 163-168, 2006. DOI: <https://doi.org/10.2166/wst.2006.559>

CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute. **Performance for antimicrobial disk susceptibility tests**. M100 S28, 2018.

CONTE, D.; PALMEIRO, K.J.; NOGUEIRA, S.K.; LIMA, R.M.T.; CARDOSO, A.M.; PONTAROLO, R.; PONTESE, D.L.F.; COSTA, D.M.L. Characterization of CTX-M enzymes, quinolone resistance determinants, and antimicrobial residues from hospital sewage, wastewater treatment plant, and river water. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 136, p. 62-69, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2016.10.031>

CORNAGLIA, G.; BAZAJ, A.; MAZZARIOL, A. Multi-drug-resistant Gram-negative bacteria causing urinary tract infections: a review. **Journal of Chemotherapy**, v. 29, p. 2-9, 2017.

DIAB, M.; HAMZE, M.; BONNET, R.; SARAS, E.; MADEC, J-Y.; HAENNI, M. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)- and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in water sources in Lebanon. **Veterinary Microbiology**, v. 217, p. 97-103, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2018.03.007>

DIAS, M.T.; SANTOS, P.C.R.F.; OLIVEIRA, L.A.T.; MARIN, V.A. Avaliação da sensibilidade de cepas de *Escherichia coli* isoladas de mexilhões (*Perna perna* Linnaeus, 1758) à antimicrobianos. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 30, n. 2, p. 319-324, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0101-20612010000200005>

DROPA, M. **Disseminação da resistência a antimicrobianos em cepas clínicas e ambientais de Enterobacteriaceae: identificação e mapeamento do ambiente genético de genes codificadores de ESBL**. 2012. Tese (Doutorado em Saúde Pública). Universidade de São Paulo, São Paulo.

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Infecção do trato urinário. (Protocolos FEBRASGO-Ginecologia, n. 49/ Comissão Nacional Especializada em Uroginecologia e Cirurgia Vaginal). São Paulo; 2021. Disponível em: <https://sogirgs.org.br/area-do-associado/Infeccao-do-trato-urinario-2021.pdf> Acesso em: 19/10/2023.

FERREIRA, C.J. **Bactérias potencialmente resistentes a antibióticos, desinfetantes e radiação ultravioleta, isoladas de esgoto hospitalar e esgoto sanitário**. 2015. Dissertação (Mestrado em Engenharia Ambiental). Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Londrina.

FONTES, LC.; NEVES, P.R.; OLIVEIRA, S.; SILVA, K.C.; HACHICH, E.M.; SATO, M.I.Z.; LINCOPAN, N. Isolation of *Pseudomonas aeruginosa* co-producing metallo- β -lactamase SPM-1 and 16S rRNA methylase RmtD-1 in an urban river. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 55, n. 6, p. 3063-3064, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.00138-11>

HARA, H.; YUSAIMI, Y. A.; ZULKEFLLE, S. N. M.; SUGIURA, N.; IWAMOTO, K.; GOTO, M.; UTSUMI, M.; OTHMAN, N. B.; ZAKARIA, Z. Molecular characterization of multi-drug resistant *Escherichia coli* isolates from tropical environments in Southeast Asia. **The Journal of general and applied microbiology**, v. 64, n. 6, p. 284-292, 2018. DOI: <https://doi.org/10.2323/jgam.2018.02.003>

HASSEN, B.; ABBASSI, S.M.; BENLABIDI, S.; RIPA, R.L.; MAMA, M.O.; IBRAHIM, C.; HASSEN, A.; HAMMAMMI, S.; TORRES, C. Genetic characterization of ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from wastewater and river water in Tunisia: predominance of CTX-M-15 and high genetic diversity. **Environmental Science and Pollution Research International**, v. 27, n. 35, p. 44368–44377, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-020-10326-w>

HEILBERG, I.P.; SCHOR, N. Abordagem diagnóstica e



terapêutica na infecção trato urinário- ITU. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 49, n. 1, p. 109-116, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0104-42302003000100043>

HERNÁNDEZ, A.; SÁNCHEZ, M.B.; MARTINÉZ, J. Quinolone resistance: much more than predicted. **Frontiers in microbiology**, v. 2, n. 22, 2011. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00022>

HUTCHINGS, M.; TRUMAN, A.W.; WILKINSON, B. Antibiotics: past, present and future. **Current Opinion in Microbiology**, v. 51, p. 72-80, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>

ISHIGURO, F.; KYOTA, Y.; MOCHIZUKI, M.; FUSEDA, T.; OMOVA, S.; IZUMIYA, H.; WATANABE, H. Comparison of multidrug-resistant *Salmonella* enterica serovar Newport isolates from a patient and sewages in Fukui Prefecture. *Kansenshogaku zasshi*. **The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases**. v. 79, n. 4, p. 270-275, 2005. DOI: <https://doi.org/10.11150/kansenshogakuzasshi1970.79.270>

JIA, A.; WAN, Y.; XIAO, Y.; HU, J. Occurrence and fate of quinolone and fluoroquinolone antibiotics in a municipal sewage treatment plant. **Water Research**, v. 46, n. 2, p. 387-394, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2011.10.055>

KIM, D.W.; CHA, C.J. Antibiotic resistome from the One-Health perspective: understanding and controlling antimicrobial resistance transmission. **Experimental Molecular Medicine**, v. 53, n. 3, p. 301-309, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00569-z>

KOLONTAREV, B. K.; ZAITSEV, V.A. The role of fosfomycin in the management of urinary tract infections. **Urologia**, n. 4, p. 91-96, 2017. DOI: <https://doi.org/10.18565/urol.2017.4.91-96>

KONEMAN, E.; WINN JR, W.; STEPHEN, A.; JANDA, W.; PROCOP, G.; SCHRECKENBERBER, P.; WOODS, G. **Koneman. Diagnóstico microbiológico: texto e atlas**

colorido. 6^a-ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

KORZENIEWSKA, E.; KORZENIEWSKA, A.; HARNISZ, M. Antibiotic resistant *Escherichia coli* in hospital and municipal sewage and their emission to the environment. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 91, p. 96-102, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2013.01.014>

LAGO, A.; FUENTEFRIA, S.R.; FUENTEFRIA, D.B. Enterobactérias produtoras de ESBL em Passo Fundo, estado do Rio Grande do Sul, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 4, p. 430-434, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822010000400019>

LEONARD, A. F.; ZHANG, L.; BALFOUR, A.J.; GARSIDE, R.; GAZE, W.H. Human recreational exposure to antibiotic resistant bacteria in coastal bathing waters. **Environment International**, v. 82, p. 92-100, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.02.013>

LI, Y.; ZHENG, B.; LI, Y.; SAINAN, Z.; XUE, F.; LIU, J. Antimicrobial susceptibility and molecular mechanisms of fosfomycin resistance in clinical *Escherichia coli* isolates in Mainland China. **Plos One**, v. 10, n. 8, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135269>

MACHADO, A.D.; ARAUJO, R.L.; SOUSA, O.V.; VIEIRA, R.H.S.F. Resistência antimicrobiana em cepas de *Escherichia coli* isoladas de pescado marinho comercializado na feira livre do Mucuripe-Fortaleza-CE, Brasil, **Boletim do Instituto da Pesca**, v. 41, p. 931-943, 2015.

MAGIORAKOS, P.A.; SRINIVASAN, A.; CAREY, B.R.; CARMELI, Y.; FALAGAS, E.M.; GISKE, G.C.; HARBARTH, S.; HINDLER, F.J.; KAHLMETER, G.; LILJEQUIST, O.B.; PATERSON, L.D. RICE, B.L.; STELLING, J.; STRUELENS, J.M.; VATOPOULOS, A.; WEBER, T.J.; MONNET, L.D. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired



resistance. **Clinical microbiology and infection**, v. 18, p. 268–281, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>

MARTINEZ-MARTINEZ, L.; GARCIA, I.; BALLESTA, S.; BENEDI, V.J.; HERNÁNDEZ-ALLÉS, S.; PASCUAL, A. Energy dependent accumulation of fluoroquinolones in quinolone resistant *Klebsiella pneumoniae* strains. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**; v. 42, n. 7, p. 1850-1852, 1998. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.42.7.1850>

MICHALOPOULOS, A.S.; LIVADITIS, I.G.; GOUGOUTAS, V. The revival of fosfomycin. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 15, n. 11, p. 732-739, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.07.007>

MINARINI, L.A.R.; POIREL, L.; CATTOIR, V.; DARINI, A.L.C.; NORDMANN, P. Plasmid-mediated quinolone resistance determinants among enterobacterial isolates from outpatients in Brazil. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 62, n. 3, p. 474-478, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkn237>

MORETTO, V.T. **Avaliação Microbiológica Da Água E O Perfil De Resistência Antimicrobiana Em Enterobactérias De Coleções Hídricas De Salvador E Área Rural Da Bahia**. 2018. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa). Fundação Oswaldo Cruz, Salvador.

NAIDOO, S.; OLANIRAN, A. O. Treated wastewater effluent as a source of microbial pollution of surface water resources. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 11, n. 1, p. 249–270, 2014. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph110100249>

NEYESTANI, Z.; KHADEMI, F.; TEIMOURPOUR, R.; AMANI, M.; ARZANLOU, M. Prevalence and mechanisms of ciprofloxacin resistance in *Escherichia coli* isolated from hospitalized patients, healthy carriers, and wastewaters in Iran. **BMC Microbiology**, v. 23, n. 1: 191, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-023-02940-8>

NIU, X.; HOU, B.; YANG, L.; WANG, W.; YU, Q.; MAO, M.; SHEN, W. Patterns of Drug Resistance and Bacterial Pathogen Distribution in Patients with Urinary Tract Infections in the Jiaying Region from 2020 to 2022. **Infection and Drug Resistance**, v. 6, n. 16, p. 5911-5921, 2023. DOI: <https://doi.org/10.2147/IDR.S424158>

NUNES, A.A.T. **Resistência A Antimicrobianos E Fatores De Virulência Em *Klebsiella sp.* Isoladas Da Laguna De Tramandaí**. 2017. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Agrícola e do Ambiente). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

OLIVEIRA, S.R. **Densidade e diversidade de fenótipos de resistência a antimicrobianos de *Enterococcus sp.*, *Escherichia coli* e *Aeromonas sp* isoladas de água, sedimento e mexilhão coletados em Santos e Itanhaém**. 2016. Dissertação (Mestrado em Biodiversidade Aquática). Universidade Estadual Paulista / UNESP. São Paulo.

PAIVA, M.C.; NASCIMENTO, A.M.A.; CAMARGO, I.L.B.C.; LIMA-BITTENCOURT, C.I.; NARDI, R.M.D. The first report of the *qnrB19*, *qnrS1* and *aac(6')Ib-cr* genes in urinary isolates of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 107, n. 5, p. 687-689, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0074-02762012000500018>

PAIVA, M.C.; REIS, M.P.; COSTA, P.S.; DIAS, M.F.; BLEICHER, L.; SCHOLTE, L.L.S.; NARDI, R.M.D.; NASCIMENTO, A.M.A. Identification of new bacteria harboring *qnrS* and *aac(6')Ib-cr* and mutations possibly involved in fluoroquinolone resistance in raw sewage and activated sludge samples from a full-scale WWTP. **Water Research**, v. 110, p. 27-37, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2016.11.056>

PAIVA, M.C.; ÁVILA, M.P.; REIS, M.P.; COSTA, P.S.; NARDI, R.M.; NASCIMENTO, A.M. The Microbiota and Abundance of the Class 1 Integron-Integrase Gene in Tropical Sewage Treatment Plant Influent and Activated



Sludge. **PLoS One**, v. 10, n; 6, e0131532, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131532>

PARIKH, S.F. Fosfomycin: A Revisited Antibiotic for Urinary Tract Infections. **The Journal of the Association of Physicians of India**, v. 65, p. 9-11, 2017.

PASCHOAL, J.A.R.; REYES, F.G.R.; RATH, S. Quantitation and identity confirmation of residues of quinolones in tilapia fillets by LC-ESI-MS-MS QToF. **Analytical and bioanalytical chemistry**, v. 394, n. 8, p. 2213-2221, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-009-2900-z>

ROBICSEK, A.; STRAHILEVITZ, J.; JACOBY, G. A.; MACIELAG, M.; ABBANAT, D.; PARK, C. H.; BUSH, K.; HOOPER, D. C. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. **Nature Medicine**, v. 12, n. 1, p. 83-88, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm1347>

RUIZ, L.G.P. **Resistência aos beta-lactâmicos e detecção dos genes *bla*_{SHV}, *bla*_{TEM}, *bla*_{CTX-M} e *bla*_{GES} em Enterobacteriaceae isoladas de efluentes hospitalar e comunitário em um município do noroeste paulista**. 2010. São José do Rio Preto. 92p. Dissertação (Mestrado em Microbiologia). Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, São José do Rio Preto.

SAVIN, M.; BIERBAUM, G.; HAMMER, J.A.; HEINEMANN, C.; PARCINA, M.; SIB, E.; VOIGT, A.; KREYENSCHMIDTA, J. ESKAPE Bacteria and Extended-Spectrum-Lactamase Producing *Escherichia coli* Isolated from Wastewater and Process Water from German Poultry Slaughterhouses. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 86, n. 8, e02748-19, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1128/AEM.02748-19>

SCHWARTZ, L.; DEDIOSRUIZ-ROSADO, J.; STONEBROOK, E.; BECKNELL, B.; SPENCER, J.D. Uropathogen and host responses in pyelonephritis. **Nature Reviews Nephrology**, v. 19, n. 10, p. 658-671, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00737-6>

SHARIATI, A.; ARSHADI, M.; KHOSROJERDI, M.A.;

ABEDINZADEH, M.; GANJALISHAHI, M.; MALEKI, A.; HEIDARY, M.; KHOSHNOOD, S. The resistance mechanisms of bacteria against ciprofloxacin and new approaches for enhancing the efficacy of this antibiotic. **Frontiers in Public Health**, v. 10:1025633, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1025633>

SILVA, J.B. **Análise do perfil de sensibilidade a antimicrobianos, similaridade genética e adequação da terapia antimicrobiana em amostras de *Enterobacter* spp. resistentes à cefalosporina de quarta geração isoladas em hemoculturas no Hospital São Paulo**. 2005. Dissertação (Mestrado em Ciências Básicas em Doenças Infecciosas e Parasitárias). Universidade Federal de São Paulo, São Paulo.

SOUSA, R.R.F. **Pesquisa de genes de resistência a quinolonas em bacilos Gram negativos de origem clínica e ambiental**. 2014. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública). Universidade de São Paulo, São Paulo.

SPENCER, A.C.; PANDA, S.S. DNA Gyrase as a Target for Quinolones. **Biomedicines**, v. 11, n. 2:371, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020371>

STALDER, T.; ALRHMOUN, M.; CASELLAS, M.; MAFTAH, C.; CARRION, C.; PONS, M. N.; PAHL, O.; PLOY, M. C.; DAGOT, C. Dynamic assessment of the floc morphology, bacterial diversity, and integron content of an activated sludge reactor processing hospital effluent. **Environmental Science and Technology**, v. 47, n. 14, p. 7909-7917, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1021/es4008646>

TAN, X.; KIM, H.S.; BAUGH, K.; HUANG, Y.; KADIYALA, N.; WENCES, M.; SINGH, N.; WENZLER, E.; BULMAN, Z.P. Therapeutic Options for Metallo- β -Lactamase-Producing Enterobacterales. **Infection and Drug Resistance**, v. 14, p. 125-142, 2021.

TOLUN, V.; KÜÇÜKBASMACI, O.; TÖRÜMKÜNEY-AKBULUT, D.; CATAL, C.; ANĞ-KÜÇÜKER, M.; ANĞ, O. Relationship between ciprofloxacin resistance and extended-spectrum β -lactamase production in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*



strains. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 10, n. 1, p.72-75, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00723.x>

TORNIAINEN, K.; MATTINEN, J.; ASKOLIN, C.; TAMMILEHTO, S. Structure elucidation of a photodegradation product of ciprofloxacin. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 15, n. 7, p. 887-894, 1997. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0731-7085\(96\)01921-8](https://doi.org/10.1016/s0731-7085(96)01921-8)

VIANA, A.L.; CAYO, R.; AVELINO, C.C; GALES, A. C.; FRANCO, M. C.; MINARINI, L. A. R. Extended-spectrum betalactamases in Enterobacteriaceae isolated in Brazil carry distinct types of plasmid mediated quinolone resistance genes. **Journal of Medical Microbiology**, v. 62, p. 1326–1331, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.055970-0>

VOIGT, A.M.; ZACHARIAS, N.; TIMM, C.; WASSER, F.; SIB, E.; SKUTLAREK, D.; PARCINA, M.; SCHMITHAUSEN, R.M.; SCHWARTZ, T.; HEMBACH, N.; TIEHM, A.; STANGE, C.; ENGELHART, S.; BIERBAUM, G.; KISTEMANN, T.; EXNER, M.; FAERBER, H.A.; SCHREIBER, C. Association between antibiotic residues, antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes in anthropogenic wastewater – An evaluation of clinical influences. **Chemosphere**, v. 241, n. 125032, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125032>

XIE, Y. F.; LI, X. W.; WANG, J. F.; CHRISTAKOS, G.; HU, M. G.; AN, L. H.; LI, F. S. Spatial estimation of antibiotic residues in surface soils in a typical intensive vegetable cultivation area in China. **The Science of the Total Environment**, v. 430, p. 126-131, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2012.04.071>

ZAGUI, G.S. **Avaliação da mutirresistência a antibióticos e produção de ESBL e carbapenemases em bacilos gram-negativos de efluente hospitalar e urbano**. 2019. Dissertação (Mestrado em Enfermagem em Saúde Pública). Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

ZAHEER, R.; LAKIN, S.M.; POLO, R.O.; COOK, S.R.; LARNEY, F.J.; MORLEY, P.S.; BOOKER, C.W.; HANNON, S.J.; DOMSELAAR, G.V.; READ, R.; ALLISTER, T.A. Comparative diversity of microbiomes and resistomes in beef feedlots, downstream environments and urban sewage influente. **BMC Microbiology**, v. 19, n. 1, p. 197, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1548-x>

ZOWAWI, H. M.; HARRIS, P. N.; ROBERTS, M. J.; TAMBYAH, P. A.; SCHEMBRI, M. A.; PEZZANI, M. D.; WILLIAMSON, D. A.; PATERSON, D. L. The emerging threat of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in urology. **Nature Reviews Urology**. v. 12, n. 10, p. 570-584, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrurol.2015.199>



Pandemia de COVID-19: Síndrome de burnout em profissionais de saúde em hospital de campanha no sul de Minas Gerais

COVID-19 pandemic: Burnout syndrome in health professionals in a field hospital in the south of Minas Gerais

Renata Maria Leal de Souza¹; Karina Batista Gonçalves¹; Danielle Aparecida Ferreira de Oliveira Marrafon¹; Ana Paula Assunção Quirino²; Natália da Silva Martins Fonseca³; Carlos Marcelo de Barros²; Márcia Helena Miranda Cardoso Podestá¹; Alessandra Oliveira Silva^{1*}

¹ Universidade Federal de Alfenas, Departamento de Alimentos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Alfenas, Brasil.

² Santa Casa de Alfenas, Departamento de Anestesiologia, Dor e Cuidados Paliativos, Alfenas, Brasil.

³ Universidade Federal de Alfenas, Departamento de Estatística, Alfenas, Brasil.

***Autora Correspondente:** Alessandra Oliveira Silva. Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700, Prédio D, sala 308. (ORCID: 0000-0002-7844-7430)
E-mail: alessandra.silva@sou.unifal-mg.edu.br

Data de Submissão: 09/11/2023; Data do Aceite: 18/04/2024

Citar: SOUZA, R.M.L.; GONÇALVES, K.B.; MARRAFON, D.A.F.O.; QUIRINO, A.P.A.; FONSECA, N.S.M.; BARROS, C.M.; PODESTÁ, M.H.M.C.; SILVA, A.O. Pandemia de COVID-19: Síndrome de burnout em profissionais de saúde em hospital de campanha no sul de Minas Gerais. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 6, n. 1, p. 36-50, 2024. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.6.1-3>

RESUMO

O ambiente hospitalar expõe os profissionais de saúde a pacientes hostis, limitações de insumos e sobrecarga de trabalho, fatores que contribuem para o aumento do estresse nos mesmos. Ainda, com a pandemia de COVID-19, esses fatores se intensificaram e diversos profissionais apresentaram problemas relacionados à saúde mental, como o desenvolvimento da Síndrome de *Burnout*. Esta síndrome é caracterizada pelo esgotamento físico e mental, sendo constituída por três dimensões: exaustão emocional, despersonalização e baixa realização profissional. Diante deste cenário, realizou-se um estudo quantitativo, prospectivo, descritivo e transversal com o objetivo de determinar a caracterização sociodemográfica e a presença de Síndrome de *Burnout* entre os profissionais de saúde da Santa Casa de Alfenas-MG (Minas Gerais) através da aplicação de questionários incluindo caracterização sociodemográfica (sexo, idade, estado civil, raça, profissão, setor em que trabalha, tempo de profissão, horas de trabalhos semanais, escolaridade e se teve que se isolar da família no período da pandemia) e o *Maslach Burnout Inventory* (composto por 9 questões sobre exaustão emocional, 5 sobre despersonalização e 8 sobre realização profissional). Para avaliar a associação entre as variáveis de interesse foi realizado o teste Exato de Fisher, considerando um nível de significância de 5%. A população do estudo foi composta por 57 voluntários. Destes, 54,5% eram solteiros, 64,9% de cor branca, idade média de 35 anos, 42,1% eram técnicos em enfermagem e 56,1% com carga semanal de 30 a 50 horas. Quanto à pandemia, 78,9% dos indivíduos não precisaram mudar-se de casa para proteger seus familiares e 52,6% trabalharam na linha de frente da pandemia de COVID-19. Ainda, observou-se nos profissionais uma média exaustão emocional, alta despersonalização e alta realização pessoal. Os achados do presente estudo apontam um alto risco para o estado da Síndrome de *Burnout* em 19% dos indivíduos. Portanto, sugere-se o desenvolvimento de programas de promoção à saúde para estes profissionais, juntamente com atividades que proporcionam a melhora da qualidade de vida.

Palavras-chave: Burnout; Profissionais de saúde; COVID19; Saúde mental.



ABSTRACT

The hospital environment exposes health professionals to hostile patients, limited supplies and work overload, factors that contribute to increased stress in them. Furthermore, with the COVID-19 pandemic, these factors intensified and several professionals presented problems related to mental health, such as the development of Burnout Syndrome. This syndrome is characterized by physical and mental exhaustion, consisting of three dimensions: emotional exhaustion, depersonalization and low professional achievement. Given this scenario, a quantitative, descriptive and cross-sectional study was carried out with the objective of determining the sociodemographic characterization and the presence of Burnout Syndrome among health professionals at Santa Casa de Alfenas-MG (Minas Gerais) through the application of questionnaires. including sociodemographic characterization and the Maslach Burnout Inventory. The study population consisted of 57 volunteers. Of these, 54.5% were single, 64.9% were white, with an average age of 35 years, 42.1% were nursing technicians and 56.1% worked 30 to 50 hours a week. Regarding the pandemic, 78.9% of individuals did not need to move home to protect their family members and 52.6% worked on the front line of the COVID-19 pandemic. Furthermore, professionals were observed to have a medium level of emotional exhaustion, high depersonalization and high personal fulfillment. The findings of the present study indicate a high risk of Burnout Syndrome in 19% of individuals. Therefore, it is suggested the development of health promotion programs for these professionals, together with activities that improve quality of life.

Keywords: Burnout syndrome; Health professionals; Coronavirus; Mental health.

INTRODUÇÃO

No Brasil, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o primeiro caso da doença por Coronavírus (COVID-19) foi confirmado em janeiro de 2020 e, até março de 2024, foram mais de 38 milhões de casos confirmados (BRASIL, 2024) da doença. Durante a pandemia, março de 2020 a maio de 2023 (OMS, 2023), os profissionais de saúde foram extremamente atingidos (VARELA *et al.*, 2023). O medo e a insegurança foram atrelados ao estresse físico e à falta de estrutura do sistema de saúde. O crescimento exponencial de casos confirmados proporcionou uma superlotação de hospitais e unidades de tratamento intensivo e sobrecarga de trabalho, causando aumento na duração dos turnos e falta de infraestrutura e medicamentos (HUMEREZ, 2020). Adicionalmente, houve uma maior ameaça de exposição ao vírus, interrupção dos padrões de sono e negligência de necessidades pessoais (RAUDENSKÁ *et al.*, 2020). A associação desses fatores é considerada gatilho para o estresse e esgotamento, podendo culminar no desenvolvimento da Síndrome de *Burnout* (SB) (RAUDENSKÁ *et al.*, 2020).

A SB, descrita em 1970 pelo psicanalista Herbert Freudenberger, é uma resposta crônica aos estressores

emocionais e interpessoais associados ao ambiente de trabalho (FREUDENBERGER, 1974; VIEIRA *et al.*, 2019; SOTO-RUBIO *et al.*, 2020), sendo constituída por três dimensões: exaustão emocional, despersonalização e baixa realização profissional (MASLACH, JACKSON, 1981; FERREIRA *et al.*, 2015). Os sintomas dessa síndrome manifestam-se através de fadiga constante, distúrbio do sono, falta de atenção, alterações da memória, ansiedade, frustração, negligência no trabalho, aumento das relações conflitivas com os colegas, longas pausas para o descanso, cumprimento irregular do horário de trabalho, tendência ao isolamento, sentimento de onipotência, empobrecimento da qualidade do trabalho, atitude cínica, entre outros (GUIMARÃES *et al.*, 2004; JODAS *et al.*, 2009).

As profissões da área de saúde, de acordo com estudos (ALHARBI *et al.*, 2020), são as que mais frequentemente apresentam casos de desenvolvimento da SB e, durante a pandemia do COVID-19, isso intensificou-se ainda mais (WAHLSTER *et al.*, 2021; DOUGLAS *et al.*, 2022). Nesse sentido, pesquisas conduzidas na Índia com 2026 profissionais (médicos, enfermeiros, nutricionistas, fisioterapeutas, farmacêuticos, equipe de administração e técnicos de enfermagem)



(KHASNE *et al.*, 2020), no Irã com 245 enfermeiros (HOSEINABADI *et al.*, 2020) e na África com 1.264 indivíduos (médicos, enfermeiros, farmacêuticos, biomédicos, fonoaudiólogos, fisioterapeutas, dentistas, radiologistas e não clínicos) (KONLAN *et al.*, 2022) evidenciaram uma maior prevalência de SB durante a pandemia de COVID-19 entre estes profissionais. Observou-se que os enfermeiros que atuavam diretamente na linha de frente foram mais afetados pela síndrome do que os que não estavam atuando diretamente, sendo o estresse no ambiente de trabalho o fator mais proeminente (HOSEINABADI *et al.*, 2020). Ainda, médicos e equipes de apoio têm sido consistentemente identificados em vários estudos como grupos com um nível mais elevado de SB (KHASNE *et al.*, 2020; APPIANI *et al.*, 2021; TUNG *et al.*, 2023).

Assim, o objetivo desse trabalho foi traçar o perfil sociodemográfico dos profissionais de saúde de uma unidade amostral hospitalar de campanha de uma cidade do sul de Minas Gerais, verificar a presença de SB entre eles e comparar os que estão na linha de frente do COVID-19 com os profissionais de outras áreas, além de observar possíveis associações entre variáveis demográficas e fatores de estresse percebidos no trabalho.

METODOLOGIA

Desenho experimental

Trata-se de um estudo quantitativo, prospectivo, descritivo e de corte transversal sobre a presença de SB entre os profissionais de saúde dos diversos setores da Casa de Caridade Nossa Senhora do Perpétuo Socorro (Santa Casa de Alfenas), realizado no período de 01/07/2021 a 01/09/2021.

A coleta de dados foi feita utilizando o aplicativo *Google Forms*. Os profissionais de saúde foram convidados via *e-mail*, sendo o convite enviado individualmente, com um remetente e um destinatário. O convite incluiu a

apresentação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e, após a aceitação, os questionários foram disponibilizados. É fundamental destacar que a escolha do ambiente virtual foi feita para garantir a conformidade com as medidas restritivas implementadas em resposta à pandemia de COVID-19.

A população de estudo foi composta por médicos, enfermeiros, técnicos de enfermagem, psicólogos, nutricionistas e fisioterapeutas.

Os critérios de exclusão foram os profissionais que não concordaram em participar do estudo ou em assinar o termo de consentimento informado, participantes que tinham menos de 18 anos de idade, profissionais de saúde que estavam em licença médica ou afastados do trabalho no período da pesquisa, indivíduos que não conseguiram compreender ou responder ao questionário devido às limitações cognitivas ou de idioma.

O estudo implementou uma estratégia proativa para alcançar os profissionais que não responderam inicialmente ao convite. Após o convite inicial, foram enviados mais dois convites, totalizando três tentativas de comunicação. Essas medidas foram tomadas com o objetivo de maximizar a participação e garantir uma representação abrangente dos profissionais envolvidos.

Questionário de caracterização demográfica

Com a finalidade de coletar dados abrangentes e adquirir uma compreensão mais detalhada do público-alvo, os pesquisadores elaboraram um questionário que investigou as características demográficas e socioeconômicas de cada profissional. Este questionário incluiu informações sobre gênero, idade, estado civil, etnia, profissão, setor de atuação, tempo de experiência na profissão, carga horária semanal, nível de escolaridade e se houve necessidade de isolamento da família durante a pandemia.



Questionário *Maslach Burnout Inventory* (MBI)

Para avaliar a SB, empregou-se o questionário *Maslach Burnout Inventory* (MBI-HSS), validado no Brasil por Benevides-Pereira em 2001. Este inventário é de autoaplicação e examina a percepção do indivíduo em relação ao seu trabalho, englobando 22 questões que se dividem em três dimensões: nove questões sobre exaustão emocional (EE), cinco sobre despersonalização (DE) e oito sobre realização profissional (RP).

Empregou-se a escala *Likert*, na qual o indivíduo teve seis opções de resposta: (0) nunca, (1) uma vez ao ano

ou menos, (2) uma vez ao mês ou menos, (3) algumas vezes no mês, (4) uma vez por semana, (5) algumas vezes por semana e (6) todos os dias.

De acordo com Maslach-Jackson (1981), a obtenção de nível alto para exaustão emocional e despersonalização, associados à baixa realização profissional, caracteriza a presença da SB. Os valores obtidos no presente estudo foram comparados com os valores de referência do Núcleo de Estudos Avançados sobre a SB (NEPASB), apresentado no quadro 1.

Quadro 1: Valores da escala do MBI desenvolvidos pelo Núcleo de Estudos Avançados sobre a Síndrome de Burnout, 2001.

DIMENSÕES	PONTOS DE CORTE		
	Baixo	Médio	Alto
Exaustão emocional (EE)	< 19	19 a 26	≥27
Despersonalização (DE)	< 6	6 a 9	≥10
Realização profissional (RP)	≥40	34 a 39	≤33

Fonte: BENEVIDES-PEREIRA, 2001.

Para avaliar o risco de desenvolvimento da SB, adotou-se a análise de cada dimensão separadamente após a avaliação de todas as dimensões. Com base nas pontuações obtidas, os profissionais foram classificados em três categorias de risco, conforme proposto por Ebisui (2008): Elevado risco: ocorre quando há alta pontuação em EE, alta pontuação em DE e alta pontuação em RP, ou alta pontuação em EE e baixa pontuação em DE e RP, ou baixa pontuação em EE e alta pontuação em DE e baixa pontuação em RP. Moderado risco: quando há alta pontuação em qualquer uma das dimensões: EE, DE ou baixa pontuação em RP.

Reduzido risco: quando há baixa pontuação em EE, baixa pontuação em DE e alta pontuação em RP.

Essa abordagem permite a categorização dos profissionais em diferentes níveis de risco com base nas pontuações das dimensões de SB.

Análise estatística

Para avaliar a associação entre as variáveis de interesse foi realizado o teste Exato de Fisher, considerando um nível de significância de 5% e as análises foram realizadas no *software R*, versão 4.1.2.



Ética

A pesquisa atendeu a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde/ Ministério da Saúde (BRASIL, 2012). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG) (número do parecer: 4.717.416).

RESULTADOS

Caracterização sociodemográfica

A população de estudo foi composta por 462 profissionais, sendo que, deste apenas 57 aceitaram participar da pesquisa (12,34%). Houve predomínio do sexo feminino (77,2%), de solteiros (54,4%), cor branca (64,9%) e com idade média de 35 anos. Em relação à escolaridade, a maioria era pós-graduada (57,9%) (Tabela 1).

A Tabela 2 mostra as características laborais dos profissionais. Com relação ao cargo ocupado pelos participantes da pesquisa dentro da instituição, a maioria era técnico(a) de enfermagem (42,1%), seguidos pelos fisioterapeutas (28,1%). O tempo de profissão predominante foi maior que 10 até 20 anos (22,8%) e horas semanais de trabalho maior que 30 a 50 (56,1%). Em relação à pandemia, a maioria dos participantes não precisou deslocar-se para outro município durante o período pandêmico (78,9%) e 52,6% trabalharam na linha de frente do COVID-19.

Determinação dos níveis de SB

A Tabela 3 apresenta os valores médios obtidos nas três dimensões: exaustão emocional, despersonalização e realização profissional. De acordo com os resultados do MBI, a maioria dos profissionais estudados demonstrou grau médio de exaustão emocional ($22,09 \pm 8,05$), grau alto de despersonalização ($12,39 \pm 4,41$) e grau alto de realização profissional ($20,96 \pm 4,45$).

Ao analisar os níveis individuais de cada dimensão, no que diz respeito à exaustão emocional, 38,6% pontuaram baixo, 42,1% apresentaram nível

médio e 19,3% tiveram um alto nível. Em relação à despersonalização, 5,3% obtiveram pontuação baixa, 22,8% nível médio e 71,9% pontuaram alto. No caso da realização profissional, as pontuações foram de 0% para baixo, 1,8% para nível médio e 91,2% para alto.

Para determinar a prevalência da SB nos profissionais de saúde analisados, foram utilizados os critérios estabelecidos por Maslach-Jackson (1981). Esses critérios requerem um nível alto para exaustão emocional/despersonalização e um nível baixo para a realização profissional a fim de diagnosticar a SB. Os resultados obtidos com o MBI-HSS indicaram que não foi manifestada a presença da SB com as três dimensões alteradas, uma vez que os profissionais de saúde não apresentaram um baixo nível de realização profissional.

Avaliação do risco de desenvolvimento da SB

No que diz respeito à frequência de risco de SB, observou-se que 11 indivíduos (19,3%) apresentaram níveis elevados de exaustão emocional e despersonalização. Dentre esses, a maioria era do sexo feminino (70%) e não estava na linha de frente do combate ao COVID-19 (70%). É importante destacar que ter uma ou duas dimensões alteradas indica a ocorrência em andamento do processo da síndrome, o que implica um elevado risco de manifestação da SB para esses profissionais, um risco moderado para 53% deles e um risco baixo para 28% dos profissionais (EBISUI, 2008) (Tabela 4).

Comparações entre SB e sexo/linha de frente

Ao considerar a relação entre os domínios do MBI e as características sociodemográficas (Tabela 5), notou-se uma diferença significativa apenas na dimensão de despersonalização em relação ao sexo. Diante dessa observação, realizou-se uma comparação entre as diferentes dimensões do MBI e o sexo (Tabela 6). Nesta análise, constatou-se que os homens demonstraram um grau de despersonalização mais elevado em



comparação com as mulheres, com pontuações de $13,46 \pm 4,14$ e $12,09 \pm 4,4$, respectivamente, o que revela uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,0207$). Ao analisar os níveis individuais de despersonalização, nota-se que, embora ambos os sexos apresentem um alto grau dessa dimensão, esse valor é mais acentuado nos homens, com 85%, em comparação com as mulheres (77%).

A Tabela 7 apresenta uma comparação das diferentes dimensões do MBI entre os profissionais que estavam na linha de frente do combate ao COVID-19 e os profissionais de outras áreas. Notou-se que os profissionais que não estavam na linha de frente da pandemia apresentaram um grau mais elevado de despersonalização em comparação com aqueles que trabalhavam na linha de frente, com pontuações de $13,0 \pm 4,14$ e $11,83 \pm 4,40$, respectivamente. Além disso, os resultados na Tabela 8 indicam uma associação entre a variável sexo e a dimensão de despersonalização ($p=0,0162$) ao comparar profissionais que estavam na linha de frente do COVID-19 com aqueles de outras áreas ($p=0,0162$). No entanto, é importante observar que não foi possível realizar o teste estatístico devido ao fato de que todos os entrevistados se enquadravam na categoria "Alto" em relação à despersonalização.

DISCUSSÃO

De acordo com os resultados apresentados, nenhum dos profissionais de saúde da Santa Casa de Alfenas-MG que participou da pesquisa atendia aos critérios do questionário Maslach Burnout Inventory (MBI) para a SB. No entanto, é importante destacar que, ao avaliar a frequência de risco de síndrome, com base na presença de uma ou duas dimensões com pontuações elevadas, foi identificado que 19,3% dos indivíduos apresentaram níveis elevados tanto em exaustão emocional quanto em despersonalização. Desse grupo, a maioria era do sexo feminino e não estava na linha de frente do combate ao COVID-19 (70%).

É importante ressaltar que estudos indicam um

aumento no número de mulheres em ocupação na área da saúde (WERMELINGER *et al.*, 2010; ALOBAID *et al.*, 2020; KARAKCHEYEVA *et al.*, 2024), e isso provavelmente refletiu no presente estudo. No entanto, não dispomos do número exato de profissionais femininos presente na Instituição onde o presente trabalho foi desenvolvido. Além disso, existem outros fatores relevantes a serem considerados, a maior proporção de profissionais do sexo feminino que responderam ao questionário pode ser atribuída a uma combinação de fatores, incluindo a disposição das mulheres em expressar emoções e compartilhar experiências, sua empatia e preocupação com os outros, diferenças culturais na importância atribuída à relevância de uma pesquisa para a população em geral podem ter influenciado a maior participação das mulheres na presente pesquisa (DORRIS *et al.*, 2022).

Em adição, o risco significativamente elevado de SB encontrado no sexo feminino neste estudo está alinhado com pesquisas anteriores. Essas investigações identificaram uma maior prevalência de sintomas como estresse, ansiedade, depressão, distúrbios do sono e SB entre profissionais de saúde do sexo feminino que trabalharam durante o período da pandemia de COVID-19 (DANET, 2021; ALRAWASHDEH *et al.*, 2021; OLIVEIRA *et al.*, 2022).

Além disso, pesquisas conduzidas na Itália (LASALVIA *et al.*, 2021) e no Brasil (FARIA *et al.*, 2021; BUFFON *et al.*, 2023), observaram que os profissionais de saúde diretamente envolvidos no tratamento de pacientes com COVID-19 apresentaram níveis mais elevados de exaustão emocional e despersonalização em comparação àqueles que atuavam em enfermarias não destinadas ao COVID-19. Este resultado vai de encontro aos achados do presente estudo, no qual a maioria dos profissionais que apresentou níveis elevados de exaustão emocional e despersonalização não estava na linha de frente do combate ao COVID-19. Acredita-se que este resultado surpreendente possa estar relacionado ao medo que esses profissionais teriam de



trabalhar em hospitais de campanha durante o surto da pandemia de COVID-19, mesmo que em setores diferentes da linha de frente.

Adicionalmente, a alta despersonalização identificada na presente pesquisa corrobora aos resultados de estudos anteriores (AFULANI *et al.*, 2021; MEDEIROS *et al.*, 2022; YANG *et al.*, 2023). Esse nível significativo de despersonalização é motivo de preocupação, pois é caracterizado por uma mudança negativa nas atitudes, irritabilidade e desmotivação no ambiente de trabalho (PARRA *et al.*, 2021).

No entanto, é importante destacar que, mesmo diante desses resultados, a satisfação profissional permaneceu em níveis significativos na maioria dos 57 profissionais de saúde que foram objeto de análise. Segundo Rosa *et al.* (2005), essa dimensão parece surgir como um mecanismo de autorregulação, visando à restauração do bem-estar psicológico. Isso sugere que os elevados índices de satisfação no presente trabalho podem ser uma consequência de um ambiente de trabalho saudável, possivelmente atuando como um fator protetor contra o desenvolvimento da SB.

Com base na literatura, os principais fatores associados à SB entre os profissionais de saúde que trabalharam durante a pandemia provavelmente estão relacionados à organização, estrutura do trabalho e capacidade de enfrentamento (SILVA-GOMES *et al.*, 2021). Embora a SB não tenha sido diagnosticada no presente estudo, os resultados demonstraram que os profissionais estão em risco de desenvolvê-la. Isso ressalta que a SB é um problema multifacetado, com potencial para causar sérias consequências para a saúde. Sendo assim, deve-se ter cautela com os resultados alcançados nesta pesquisa, uma vez que eles se referem a uma instituição específica e não são facilmente aplicáveis a outras instituições ou outros profissionais.

As limitações encontradas neste estudo foram a realização do trabalho em apenas uma instituição e a baixa adesão dos profissionais devido ao formato

virtual do questionário. É possível que parte da população elegível ao estudo não possuísse o conhecimento tecnológico necessário para participar do mesmo, bem como não ter acesso a um endereço de *e-mail*. Além disso, embora a *internet* tenha facilitado a comunicação entre grupos distintos, ela também demanda tempo, o que representa outra limitação a ser considerada, pois, alguns desses profissionais estavam sobrecarregados de trabalho, especialmente durante o pico da pandemia.

CONCLUSÃO

O presente estudo não identificou mudanças significativas na SB da população estudada, mas detectou um risco elevado de desenvolvimento da síndrome devido à alta exaustão emocional e despersonalização, possivelmente relacionado à rápida transformação do ambiente de trabalho devido ao contexto da pandemia de COVID-19.

Em virtude da urgência da situação, a rápida transformação do ambiente de trabalho e a sobrecarga tiveram um impacto negativo. As constantes pressões enfrentadas pelos profissionais de saúde em hospitais de campanha durante a pandemia de COVID-19 podem ser fatores determinantes no surgimento da SB nesses indivíduos.

Sugere-se, portanto, o desenvolvimento de programas de promoção à saúde para conscientizar os profissionais de saúde sobre os fatores que aumentam o estresse e oferecer atividades para melhorar a qualidade de vida. Essas medidas não se aplicam apenas à pandemia do COVID-19, mas também a qualquer situação de risco semelhante. O objetivo é garantir o bem-estar dos profissionais e prevenir o desenvolvimento da SB.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO INSTITUCIONAL

Este estudo foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) por meio do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC).



DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

AFULANI, P. A.; GYAMERAH, A. O.; NUTOR, J. J.; LAAR, A.; ABORIGO, R. A.; MALECHI, H.; STERLING, M.; AWOONOR-WILLIAMS, J. K. Inadequate preparedness for response to COVID-19 is associated with stress and burnout among healthcare workers in Ghana. **PloS one**, v. 16, n. 4, p. 0250294, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250294>.

ALOBID, A. M., MCR GOSLING, C; KHASAWNEH, E.; MCKENNA, L.; WILLIAMS, B. Challenges faced by female healthcare professionals in the workforce: a scoping review. **Journal of multidisciplinary healthcare**, v. 13, p. 681-691, 2020. DOI: [10.2147/JMDH.S254922](https://doi.org/10.2147/JMDH.S254922).

ALHARBI, J.; JACKSON, D. J.; USHER, K. The potential for COVID-19 to contribute to compassion fatigue in critical care nurses. **Journal of clinical nursing**, v. 29, n. 15-16, p. 2762, 2020. DOI: [10.1111/jocn.15314](https://doi.org/10.1111/jocn.15314).

APPIANI, F. J.; CAIROLI, F. R.; SAROTTO, L.; YARYOUR, C.; BASILE, M. E.; DUARTE, J. M. Prevalence of stress, burnout syndrome, anxiety and depression among physicians of a teaching hospital during the COVID-19 pandemic. **Arch Argent Pediatr**, p. 317-324, 2021. DOI: [10.5546/aap.2021.eng.317](https://doi.org/10.5546/aap.2021.eng.317).

BENEVIDES-PEREIRA, A. M. T. **MBI – Maslach Burnout Interventory e suas adaptações para o Brasil [resumo]**. In: Anais da 32ª Reunião Anual de Psicologia, Rio de Janeiro, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coronavírus. **Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde**. Brasília, 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466/2012 - Dispõe sobre pesquisa envolvendo seres humanos**. Brasília, 2012.

BUFFON, V. A.; ROEDER, B. L.; BARROS, L. L.; SOBRAL,

A. C. L.; SIMM, E. B.; BARK, G. D.; BARK, S. A. Prevalência da síndrome de burnout em profissionais de saúde durante a pandemia de COVID-19. **BioSCIENCE**, v. 81, n. 2, p. 3-3, 2023. DOI: <https://doi.org/10.55684/81.2.3>.

DOUGLAS, D. R.; CHOI, D.; MARCUS, H. J.; MUIRHEAD, W.; REDDY, U.; STEWART, T.; LUOMA, A. M. V. Wellbeing of frontline health care workers after the first SARS-CoV-2 pandemic surge at a neuroscience centre: a cross-sectional survey. **Journal of Neurosurgical Anesthesiology**, v. 34, n. 3, p. 333, 2022. DOI: [10.1097/ANA.0000000000000767](https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000767).

DORRIS, L.; YOUNG, D.; BARLOW, J.; BYRNE, K.; HOYLE, R. Cognitive empathy across the lifespan. **Dev Med Child Neurol**, n. 64, v. 12, p. 1524 – 1531, 2022. DOI: [10.1111/dmcn.15263](https://doi.org/10.1111/dmcn.15263).

FARIA, A. R. Q. P.; COELHO, H. F. C.; SILVA, A. B.; DAMASCENA, L. C. L.; CARNEIRO, R. R., LOPES, M. T.; ARAÚJO, K. D. T.; LIMA, C. M. B. L. Impact of the COVID-19 pandemic on the development of burnout syndrome in frontline physicians: prevalence and associated factors. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 67, p. 942-949, 2021. DOI: [10.1590/1806-9282.20210244](https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210244).

FERREIRA, N. N.; LUCCA, S. R. Síndrome de burnout em técnicos de enfermagem de um hospital público do Estado de São Paulo. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 18, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-5497201500010006>.

FREUDENBERGER, H. J. Staff burnout. **J. Soc. Issues**, v. 30, p. 159-165, 1974. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1540-4560.1974.tb00706.x>.

GUIMARÃES, L. A. M.; CARDOSO, W. L. C. D. Atualizações da síndrome de burnout. **Casa do Psicólogo**, São Paulo, 2004. HOSEINABADI, T. S.; KAKHKI, S.; TEIMORI, G.; NAYYERI, S. Burnout and its influencing factors between frontline nurses and nurses from other wards during the outbreak of Coronavirus Disease-COVID-19 in Iran. **Investigacion y educacion en enfermeria**, v.



38, n. 2, 2020. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23518.

HUMEREZ, D. C.; OHL, R. I. B.; SILVA, M. C. N. Saúde mental dos profissionais de enfermagem do Brasil no contexto da pandemia COVID-19: ação do Conselho Federal de Enfermagem. **Cogitare Enfermagem**, v. 25, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.5380/ce.v25i0.74115>.

JODAS, D. A.; HADDAD, M. C. L. Síndrome de Burnout em trabalhadores de enfermagem de um pronto socorro de hospital universitário. **Acta Paul. Enferm.**, São Paulo, v. 22, n. 2, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-21002009000200012>.

KARAKCHEYEVA, V.; WILLIS-JOHNSON, H.; CORR, P. G.; FRAME, L. A. The well-being of women in healthcare professions: A comprehensive review. **Systematic review and meta-analyses**, v. 13, p. 1-10, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1177/27536130241232929>.

KHASNE, R. W.; DHAKULKAR, B. S.; MAHAJAN, H. C.; KULKARNI, A. P. Burnout among healthcare workers during COVID-19 pandemic in India: results of a questionnaire-based survey. **Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine**, v. 24, n. 8, p. 664, 2020. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23518.

KONLAN, K. D.; ASAMPONG, E.; DAKI-GYEKE, P.; GLOZAH, F. N. Burnout syndrome among healthcare workers during COVID-19 pandemic in Accra, Ghana. **PloS one**, v. 17, n. 6, p. 0268404, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268404>.

LASALVIA, A.; AMADDEO, F.; PORRU, S.; CARTA, A.; TARDIVO, S.; BOVO, C.; RUGGERI, M.; BONETTO, C. Levels of burn-out among healthcare workers during the COVID-19 pandemic and their associated factors: a cross-sectional study in a tertiary hospital of a highly burdened area of north-east Italy. **BMJ open**, v. 11, n. 1, p. 045127, 2021. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-045127.

MASLACH, C. JACKSON, S. E. The measurement of experienced burnout. **Journal of organizational**

behavior, v. 2, n. 2, p. 99-113, 1981. DOI: <https://doi.org/10.1002/job.4030020205>.

MEDEIROS, A. I. C. MESQUITA, R. B.; MACÊDO, F. S.; MATOS, A. G. C.; PEREIRA, E. D. Prevalence of burnout among healthcare workers in six public referral hospitals in northeastern Brazil during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study. **São Paulo Medical Journal**, v. 140, p. 553-558, 2022. DOI: 10.1590/1516-3180.2021.0287.R1.291021.

OLIVEIRA, G. M. M.; LEMKE, V. G.; PAIVA, M. S. M. O.; MARIANO, G. Z.; SILVA, E. R. G. A.; SILVA, S. C. T. F.; SANTOS, M. A.; BARBOSA, I. C. Q.; LANTIERI, C. J. B.; DUARTE, E. R.; IZAR, M. C. O.; ANZOLCH, K. J.; GEREZ, M. A. E.; RAMOS, M. V. O.; LOPES, M. A. A. A. M.; NASCIMENTO, E. M.; WENGER, N. K. Mulheres Médicas: Burnout durante a Pandemia de COVID-19 no Brasil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 119, p. 307-316, 2022. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210938>

OPAS/OMS. **OMS declara fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional referente à COVID-19**. Organização Pan-Americana da Saúde. 2024.

PARRA, G. V. L.; SALAS, Y. S. G. Síndrome de burnout enfermedad invisible entre los profesionales de la salud. **Atención primaria**, v. 53, n. 5, 2021.

RAUDENSKÁ, J.; STEONEROVÁ, V.; JAVURKOVÁ, A.; URITS, I.; KAYE, A. D.; VISWANATH, O.; VARRASSI, G. Occupational burnout syndrome and post-traumatic stress among healthcare professionals during the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 34, n. 3, p. 553-560, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.07.008>.

ROSA, C.; CARLOTTO, M. S. Síndrome de Burnout e a satisfação no trabalho em profissionais de uma instituição hospitalar. **Revista SBPHV**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 2, 2005.



SAIDEL, M. G. B.; LIMA, M. H. M.; CAMPOS, C. J. G.; LOYOLA, C. M. D.; ESPIRIDIÃO, E.; RODRIGUES, J. Intervenções em saúde mental para profissionais de saúde frente a pandemia de Coronavírus. **Revista Enfermagem**, Rio de Janeiro, v. 28, p.49923, 2020. DOI: <https://doi.org/10.12957/reuerj.2020.49923>.

SILVA-GOMES, R. N.; SILVA-GOMES, V. T. S. Pandemia de la COVID-19: síndrome de Burnout en profesionales sanitarios que trabajan en hospitales de campaña en Brasil. **Enfermería clínica**, v. 31, n. 2, p. 128, 2021. DOI: [10.1016/j.enfcli.2020.10.011](https://doi.org/10.1016/j.enfcli.2020.10.011).

SOTO-RUBIO, A.; GIMÉNEZ-ESPERT, M. C.; PRADO-GASCÒ, V. Effect of emotional intelligence and psychosocial risks on burnout, job satisfaction, and nurses' health during the covid-19 pandemic. **International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 21, p. 7998, 2020. DOI: [10.3390/ijerph17217998](https://doi.org/10.3390/ijerph17217998).

TUNG, T. H.; YANG, Y. P.; ZHANG, M. X.; CHEN, H. X.; PAN, J. P. Evaluation of Coronavirus Disease 2019 Burnout Syndrome Among Healthcare Workers in Taizhou, China. **International Journal of Public Health**, v. 68, p. 1605539, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/ijph.2023.1605539>.

VARELA, C.; MONTERO, M.; SERRANO-IBÁÑEZ, E. R.; VEGA, A., PULIDO, M. A. G. Psychological interventions for healthcare professionals during the COVID-19

pandemic: A systematic review. **Stress and Health**, v. 39, n. 5, p. 944-955, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1002/smi.3246>.

VIEIRA, I.; RUSSO, J. A. Burnout and stress: between medicalization and psychologization. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-73312019290206>.

WAHLSTER, S.; SHARMA, M.; LEWIS, A. K.; PATEL, P. V.; HARTOG, C. S.; JANNOTTA, G.; BLISSITT, P.; KROSS, E. K.; KASSEBAUM, N. J.; GREER, D. M.; CURTIS, J. R.; CREUTZFELDT, C. J. The coronavirus disease 2019 pandemic's effect on critical care resources and health-care providers: a global survey. **Chest**, v. 159, n. 2, p. 619-633, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.070>.

WEMELINGER, M.; MACHADO, M. H.; TAVARES, M. F. L.; OLIVEIRA, E. S.; MOYSÉS, N. M. N. Workforce at the health sector in Brasil: Focusing on Feminization. **Divulgação em Saúde para Debate**, n 45, p. 54-70, 2010.

YANG, C.; WANG, X. Burnout and associative emotional status and coping style of healthcare workers in COVID-19 epidemic control: A cross-sectional study. **Frontiers in Public Health**, v. 11, p. 1079383, 2023. DOI: [10.3389/fpubh.2023.1079383](https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1079383).



Tabela 1: Características sociodemográficas dos profissionais de saúde da Santa Casa de Alfenas, voluntários deste estudo, durante o período de pandemia do COVID-19, jul-set/2021 (n=57).

VARIÁVEIS	N	%
Sexo		
Masculino	13	22,8
Feminino	44	77,2
Média de idade (em anos)		
	35	
Cor da pele ou raça		
Branca	37	64,9
Preta	5	8,8
Parda	13	22,8
Amarela	1	1,8
Ignorado/em branco	1	1,8
Estado civil		
Solteiro	31	54,4
Casado	15	26,3
Viúvo	2	3,5
Divorciado	4	7
União estável	5	8,8
Escolaridade		
Técnico	9	15,8
Superior completo	15	26,3
Pós-graduado	33	57,9

Tabela 2: Características laboriais dos profissionais de saúde da Santa Casa de Alfenas, voluntários deste estudo, durante o período de pandemia do COVID-19, jul-set/2021 (n=57).

VARIÁVEIS	N	%
Profissão		
Enfermeiro	7	12,3
Fisioterapeuta	16	28,1
Médico	6	10,5
Nutricionista	1	1,8
Psicólogo	3	5,3
Técnico em enfermagem	24	42,1
Tempo de profissão (em anos)		
< 1 até 2	12	21,1
> 2 até 5	10	17,5
> 5 até 10	11	19,3
> 10 até 20	13	22,8
> 20	4	7,0
Ignorado/em branco	7	12,3
Horas de trabalho (por semana)		
< 5 a 10	3	5,3
> 10 a 30	12	21,1
> 30 a 50	32	56,1
> 50	7	12,3
Ignorado/em branco	3	5,3
Precisou sair de casa durante pandemia		
Sim	11	19,3
Não	45	78,9
Ignorado/em branco	1	1,8
Setor em que trabalha		
Linha de frente COVID-19	30	52,6
Não linha de frente	27	47,4



Tabela 3: Distribuição dos profissionais de saúde, voluntários deste estudo, por nível em cada dimensão da Síndrome de Burnout (n=57).

FATORES MBI	N (%)	MÉDIA ± DP	NÍVEIS		
			Baixo	Médio	Alto
Exaustão emocional		22,09 ± 8,05	< 19	19 a 26	≥ 27
Baixa	22 (38,6)				
Média	24 (42,1)				
Alta	11 (19,3)				
Despersonalização		12,39 ± 4,41	< 6	6 a 9	≥ 10
Baixa	3 (5,3)				
Média	13 (22,8)				
Alta	41 (71,9)				
Realização profissional		20,96 ± 4,45	≥ 40	34 a 39	≤ 33
Baixa	0 (0)				
Média	1 (1,8)				
Alta	56 (91,2)				

Tabela 4: Frequência de risco de Síndrome de Burnout em profissionais da Santa Casa de Alfenas, voluntários deste estudo (n=57).

RISCO	N	%
Alto	11	19
Moderado	30	53
Baixo	16	28

Elevado risco: alta EE + alta DE + alta RP ou alta EE + Baixa DE + baixa RP ou baixa EE + alta DE + baixa RP;

Moderado risco: alta EE ou alta DE ou baixa RP; Reduzido risco: baixa EE + baixa DE + alta RP



Tabela 5: Valores de p das associações entre as variáveis sociodemográficas e profissionais, e as dimensões da Síndrome de Burnout em profissionais da Santa Casa de Alfenas, voluntários deste estudo (n=57).

VARIÁVEIS		VALOR P
Sexo	Exaustão emocional	0,3221
	Despersonalização	0,0207*
	Realização profissional	1
Cor	Exaustão emocional	0,7572
	Despersonalização	0,8986
	Realização profissional	1
Estado civil	Exaustão emocional	0,5963
	Despersonalização	0,8682
	Realização profissional	1
Profissão	Exaustão emocional	0,2543
	Despersonalização	0,131
	Realização profissional	0,1754
Escolaridade	Exaustão emocional	0,4298
	Despersonalização	0,8487
	Realização profissional	1
Tempo	Exaustão emocional	0,4667
	Despersonalização	0,1258
	Realização profissional	0,5
Horas	Exaustão emocional	0,5836
	Despersonalização	0,3297
	Realização profissional	1
Residência	Exaustão emocional	0,232
	Despersonalização	0,4768
	Realização profissional	0,1964

*Teste Exato de Fisher



Tabela 6: Comparação entre as diferentes dimensões do MBI e o sexo em profissionais da Santa Casa de Alfenas, voluntários deste estudo (n=57).

FATORES MBI	FEMININO		MASCULINO		NÍVEIS		
	n=44		n=13		Baixo	Médio	Alto
	n (%)	Média ± DP	n (%)	Média ± DP			
Exaustão emocional		21,43 ± 8,04		24,3 ± 7,6	< 19	19 a 26	≥ 27
Baixa	19 (43)		3 (23)				
Média	14 (32)		5 (38)				
Alta	11 (25)		5 (38)				
Despersonalização		12,07 ± 4,40		13,46 ± 4,14	< 6	6 a 9	≥ 10
Baixa	1 (2)		2 (15)				
Média	7 (16)		0 (0)				
Alta	34 (77)		11 (85)				
Realização profissional		20,86 ± 5,27		21,3 ± 3,94	≥ 40	34 a 39	≤ 33
Baixa	44 (100)		0 (0)				
Média	0 (0)		0 (0)				
Alta	0 (0)		13 (100)				

Tabela 7: Comparação entre as diferentes dimensões do MBI dos profissionais que estão na linha de frente do COVID-19 com os profissionais de outras áreas, voluntários deste estudo (n=57).

FATORES MBI	LINHA DE FRENTE COVID-19		NÃO LINHA DE FRENTE		NÍVEIS		
	n=30		n=27		Baixo	Médio	Alto
	n (%)	Média ± DP	n (%)	Média ± DP			
Exaustão emocional		21,6 ± 8,04		22,63 ± 7,6	< 19	19 a 26	≥ 27
Baixa	11 (36,7)		11 (40,7)				
Média	15 (50,0)		9 (33,3)				
Alta	4 (13,3)		7 (25,9)				
Despersonalização		11,83 ± 4,40		13,0 ± 4,14	< 6	6 a 9	≥ 10
Baixa	2 (6,7)		1 (3,7)				
Média	5 (16,7)		8 (29,6)				
Alta	23 (76,7)		18 (66,7)				
Realização profissional		20,27 ± 5,27		21,74 ± 3,94	≥ 40	34 a 39	≤ 33
Baixa	0		0 (0)				
Média	0		1 (3,7)				
Alta	30 (100)		26 (96,3)				



Tabela 8: Valores de p das associações entre as variáveis sociodemográfica e profissionais e as dimensões da Síndrome de Burnout dos profissionais de saúde que estão na linha de frente do COVID-19 (n=30) com os profissionais de outras áreas (n=27) da Santa Casa de Alfenas, voluntários deste estudo.

	VARIÁVEIS	VALOR P	
		COVID-19	Não COVID-19
Sexo	Exaustão emocional	0,4368	0,6014
	Despersonalização	1	0,0162*
	Realização profissional	*	1
Cor	Exaustão emocional	0,9721	0,5738
	Despersonalização	0,8846	1
	Realização profissional	*	1
Estado civil	Exaustão emocional	0,0884	0,5737
	Despersonalização	0,4842	0,4617
	Realização profissional	*	1
Profissão	Exaustão emocional	0,0544	0,3048
	Despersonalização	0,1868	0,1365
	Realização profissional	*	0,7407
Escolaridade	Exaustão emocional	0,355	0,0955
	Despersonalização	0,9256	0,3807
	Realização profissional	*	1
Tempo	Exaustão emocional	0,5305	0,8055
	Despersonalização	0,7081	0,0562
	Realização profissional	*	0,7273
Horas	Exaustão emocional	0,8861	0,606
	Despersonalização	1	0,2469
	Realização profissional	*	1
Residência	Exaustão emocional	0,8525	0,0919
	Despersonalização	0,7284	0,6759
	Realização profissional	*	0,1538

#Teste Exato de Fisher

*Não foi possível realizar o teste



Avaliação da qualidade de websites brasileiros que disponibilizam informações sobre contracepção de emergência

Quality evaluation of brazilian websites that provide information on emergency contraception

Haidelucia Rodrigues Vieira Javarini^{1*}; Luiz Felipe Vieira dos Santos Amorim²; Kérlin Stancine Santos Rocha¹; Dyego Carlos Araújo¹

1. Laboratório de Inovação para o Cuidado em Saúde (LINC), Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória, Espírito Santo, Brasil.

2. Farmacêutico, Vitória, Espírito Santo, Brasil

***Autor Correspondente:** Dyego Carlos Araújo. Endereço: Avenida Marechal Campos, 1468, Maruípe, Vitória, Espírito Santo, Brasil, CEP: 29047-105. (ORCID: 0000-0001-6631-465X). E-mail: dyego.araujo@ufes.br.

Data de Submissão: 24/01/2024. Data do Aceite: 23/04/2024.

Citar: JAVARINI, H.R.V.; AMORIM, L.F.V.S; ROCHA, K.S.S.; ARAÚJO, D.C. Avaliação da qualidade de websites brasileiros que disponibilizam informações sobre contracepção de emergência. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v.6, n. 1, p. 51-61, 2024.

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.6.1-4>

RESUMO

Uma das principais fontes de informação sobre contracepção de emergência é a internet. Pouco se sabe sobre a qualidade dos *websites* que veiculam essas informações. Este estudo avaliou a qualidade dos *websites* brasileiros que disponibilizam informações sobre contracepção de emergência. Trata-se de um estudo infodemiológico, descritivo e transversal. A busca dos *websites* foi realizada no Google, no dia 19 de maio de 2022, utilizando o buscador “pílula do dia seguinte”. Dentre os 100 primeiros *websites* que apareceram em resposta à busca, foram incluídos aqueles que objetivavam informar sobre contracepção de emergência. A avaliação dos *websites* foi realizada de forma independente, por dois pesquisadores. Os *websites* foram avaliados quanto às seguintes dimensões: “informações sobre o medicamento”, “acurácia do conteúdo”, “aspectos técnicos do *website*” e “design do *website*”. A legibilidade foi avaliada por meio do Índice Flesch. Após a avaliação dos critérios de inclusão, 34 *websites* foram incluídos no estudo. Quanto à dimensão “informações sobre o medicamento”, as interações medicamentosas, os principais riscos e a não proteção contra infecções sexualmente transmissíveis foram os conteúdos menos abordados. Foi observado que, na dimensão acurácia do conteúdo, não havia fundamentação científica na maioria dos sites. As datas da criação e de atualização do *website* e a certificação, que integram o domínio aspectos técnicos, estavam pouco presentes nos *websites*. Os *websites* estavam adequados quanto aos critérios de design. O nível de legibilidade foi considerado “difícil”. Os resultados mostram que a qualidade dos *websites* é preocupante e há necessidade da validação por um órgão regulador, de modo a garantir a qualidade das informações e a segurança de seus usuários.

Palavras-chave: Infodemiologia; Anticoncepcionais pós coito; Uso da Internet; Fonte de informação; Certificação.

ABSTRACT

One of the main sources of information about emergency contraception is the Internet. Little is known about the quality of the websites that convey this information. This study evaluated the quality of Brazilian websites that provide information on emergency contraception. This is an infodemiological, descriptive and cross-sectional study. The sites were searched on Google, on May 19, 2022, using the search engine “morning-after pill”. Among the first 100 websites that appeared in response to the search, those that aimed to provide information on emergency contraception were included. The evaluation



of the websites was carried out independently, by two researchers. The websites were evaluated according to the following dimensions: "information about the medicine", "content accuracy", "technical aspects of the website" and "website design". Readability was assessed using the Flesch Index. After evaluating the inclusion criteria, 34 websites were included in the study. As for the "information about the medicine" dimension, drug interactions, the main risks and lack of protection against sexually transmitted infections were the least competitive content. It was observed that, in the content accuracy dimension, there was no scientific basis in most websites. Website creation and update data and certification, which integrate the domain's technical aspects, were barely present on the websites. The websites were adequate in terms of design criteria. The readability level was considered "difficult". The results show that the quality of the websites is worrying and there is a need for validation by a regulatory body, in order to guarantee the quality of the information and the safety of its users.

Keywords: Infodemiology; contraception, postcoital; internet use; source of information; certification.

INTRODUÇÃO

Os medicamentos contraceptivos de emergência, conhecidos popularmente como "pílula do dia seguinte", têm por objetivo prevenir a gravidez indesejada após uma relação sexual desprotegida ou falha na anticoncepção de rotina (SALCEDO *et al.*, 2023). A literatura tem demonstrado um aumento significativo na procura e uso da contracepção de emergência entre mulheres jovens no Brasil (BRASIL, 2008; OLSEN *et al.*, 2018; BORGES *et al.*, 2021; DA SILVA *et al.*, 2023). Apesar da alta frequência de uso desse medicamento, estudos têm demonstrado que as mulheres ainda sentem vergonha de adquiri-lo nas farmácias e serem orientadas pelo farmacêutico, utilizando da internet como principal meio para obtenção de informações (BRANDÃO, 2016; BRANDÃO, 2017; PAIVA; BRANDÃO, 2017).

A internet é considerada, mundialmente, a maior biblioteca acessível sobre saúde (BUJNOWSKA-FEDAK *et al.*, 2019). Entretanto, seus usuários estão susceptíveis a conteúdo sem fundamentação científica, de baixa credibilidade e precisão, escrito por indivíduos sem *expertise* na área (FERNANDES, 2018; SOARES *et al.*, 2021; SUN *et al.*, 2021; PETERSON *et al.*, 2022). A preocupação com a qualidade das informações sobre saúde disponíveis na internet resultou na criação de critérios e de instituições internacionais que avaliam a qualidade de *websites* (EYSENBACH *et al.*, 2002; BOYER *et al.*, 2007; GONDIM *et al.*, 2012; MENDONÇA, PEREIRA-

NETO, 2022).

Na década de 1990, a Fundação Health On the Net (HON) uma organização não-governamental da Suíça, desenvolveu o HONcode, um método de certificação que avaliava a qualidade de *websites* de saúde, com base em sete princípios: autoria, complementaridade, confidencialidade, atribuições, justificativas, transparência e honestidade na publicidade. Os *websites* interessados, independente do país, passavam por uma avaliação detalhada e, se aprovados, recebiam o selo HONcode para exibir em suas páginas. A certificação era válida por um ano e os sites certificados eram monitorados regularmente para garantir conformidade contínua (BOYER *et al.*, 2017). Embora não seja mais atualizado e tenha descontinuado em 15 de dezembro de 2022, o HONcode foi o marcador de qualidade mais antigo e mais valorizado para informações de saúde na *web* (TAN *et al.*, 2023).

Além do HONcode, outras metodologias podem ser utilizadas para avaliar e promover a qualidade das informações de saúde online. O *Discern Questionnaire*, criado pela Universidade de Oxford, utiliza um questionário com 16 itens para avaliar informações sobre tratamentos de saúde (CHARNOCK *et al.*, 1999). O *JAMA benchmark* estabelece critérios específicos para a avaliação de *websites* com o objetivo de mensurar a credibilidade, razoabilidade e utilidade das informações médicas disponíveis na internet. Para isso,



estabeleceu quatro categorias de avaliação: "Autoria", "Atribuição", "Divulgação" e "Última atualização". Cada site é avaliado nessas categorias por especialistas, recebendo uma pontuação de 0 ou 1 em cada uma, o que possibilita uma pontuação cumulativa que varia de 0 a 4. Uma pontuação mais elevada no índice JAMA indica um conteúdo de qualidade superior (SILBERG *et al.*, 1997; KUTER, 2022).

No Brasil, apesar de cerca de 90% das pessoas utilizarem a internet como uma das principais fontes de pesquisa sobre saúde, não existe uma instituição que regule a qualidade dos *websites* no país (IBGE, 2022). Estudos brasileiros avaliaram a qualidade de *websites* que disponibilizam informações sobre transplante de órgãos (WESTIN; ZEM-MASCARENHAS, 2014), benzodiazepínicos (RAMOS *et al.*, 2020), tratamento farmacológico da obesidade (SILVA *et al.*, 2010), papilomavírus humano (HPV) (GARCIA *et al.*, 2018) e dengue (PEREIRA-NETO *et al.*, 2017), e observaram que a qualidade de *websites* brasileiros que veiculam essas informações é considerada de moderada a baixa. Esses estudos também mostraram que a adequação de critérios para obtenção de certificação por instituições credenciadoras contribui para aumentar o nível de qualidade dos *websites*.

Mais recentemente, estudos realizados por Almeida (2020) e Marcinkow *et al.* (2019) avaliaram a qualidade das informações sobre anticoncepcionais em *websites* do Brasil e do Canadá. Esses estudos observaram que os esses *websites* possuíam, em sua maioria, importantes lacunas em relação às informações disponibilizadas, sendo elas incompletas e sem fundamentação científica. Entretanto, nenhum desses estudos explorou com maior detalhamento os contraceptivos de emergência. Nesse contexto, considerando que a internet é uma importante fonte de informação, este estudo foi realizado com o objetivo de avaliar a qualidade de *websites* brasileiros que disponibilizam informações sobre a contracepção de emergência.

METODOLOGIA

Design

Trata-se de estudo infodemiológico, descritivo e transversal, realizado entre os meses de maio a julho de 2022, com o objetivo de avaliar a qualidade dos *websites* que disponibilizam informações sobre contracepção de emergência.

Definição do termo de busca

A definição do termo de busca foi realizada por meio do Google Trends (2022), uma ferramenta que tem por objetivo analisar uma parte das três bilhões de pesquisas diárias realizadas no Google, fornecendo volume e métricas de pesquisa para regiões geográficas específicas em todo o mundo, de acordo com período e categorias de assunto. A partir dessa ferramenta, foi comparado o volume de buscas no Google nos últimos cinco anos (2017-2022) para os termos "pílula do dia seguinte", "contracepção de emergência", "levonorgestrel" e "diad", termos mais comumente utilizados para se referir à temática do estudo. De acordo com os resultados do Google Trends, observou-se que o termo "pílula do dia seguinte" tem sido o termo mais utilizado por usuários de internet no Brasil e, por isso, foi utilizado como palavra-chave deste estudo.

Identificação dos *websites* para análise

A identificação dos *websites* foi realizada por meio do buscador "Google" (www.google.com.br) utilizando o termo "pílula do dia seguinte", definido da etapa anterior. A pesquisa foi realizada no dia 19 de maio de 2022. Antes de proceder com a identificação dos *websites*, foi realizada uma limpeza no histórico de buscas do Google, objetivando eliminar a presença de filtros invisíveis e, conseqüentemente, evitar que os resultados fossem enviesados pelo padrão de buscas do usuário do computador.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram selecionados os 100 primeiros *websites* que



apareceram como resultado para o buscador “pílula do dia seguinte”, cujos links foram armazenados em uma planilha do *software* Microsoft Excel 2013. Foram incluídos apenas *websites* que tinham como objetivo informar sobre contracepção de emergência. Foram excluídos links de vídeos, *websites* governamentais, institucionais, *websites* de anúncio e/ou comércio, *websites* inacessíveis, links como PDF (*Adobe Acrobat*) ou doc (*Microsoft Word*), páginas de notícias e matérias de jornais, revistas científicas, revistas eletrônicas, *websites* duplicados dentro dos selecionados, outros assuntos que não se encaixa na temática do estudo.

Avaliação da qualidade dos *websites*

A avaliação da qualidade dos *websites* foi realizada, de forma independente, por dois pesquisadores, e as divergências foram resolvidas por um terceiro pesquisador. O instrumento para avaliação da qualidade dos *websites* foi desenvolvido a partir das publicações realizadas por Pereira-Neto *et al.* (2017), Almeida (2020) e Ramos *et al.* (2020), sendo constituído por vinte e seis critérios, distribuídos em quatro dimensões de avaliação: informações sobre o medicamento, aspectos técnicos do *website*, acurácia do conteúdo, *design* do *website*.

A dimensão “informações sobre o medicamento” possui nove critérios, que avaliam a presença das seguintes informações sobre a contracepção de emergência: mecanismo de ação, dados de eficácia, instrução de uso, principal efeito, riscos, efeitos adversos, contraindicações, interações medicamentosas e não proteção contra Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST’s).

A dimensão “acurácia do conteúdo” avalia o grau de concordância entre a informação disponível online e a evidência científica existente. Esta dimensão é constituída por três critérios, no qual verifica se as orientações são realizadas por profissionais habilitados (profissionais da saúde), se há a indicação de acompanhamento profissional e se esse conteúdo cita referências científicas (estudos, pesquisas, protocolos ou consensos).

A dimensão “aspectos técnicos do *website*” é composta por nove critérios e avalia a credibilidade dos *websites* por meio dos seguintes itens: identificação e disponibilização de informações sobre o responsável pelo *website*, data da criação e atualização dos *websites* e do conteúdo, presença de propaganda, menção a apoio financeiro, selo de instituição credenciadora de qualidade de *websites* e objetivo claro do *websites*.

A dimensão “*design* do *website*” avalia a interatividade e usabilidade dos *websites* com os usuários. Esta dimensão analisou quatro critérios: a existência de algum elemento de distração (vídeos, músicas, luzes ou imagens animadas), existência de menu principal, disponibilidade de campo para pesquisas e disponibilidade de contato como e-mail ou “fale conosco” na primeira página.

Avaliação da complexidade textual dos *websites*

Os textos foram submetidos à avaliação de leitura por meio da ferramenta NILC-Metrix (www.nilc.icmc.usp.br) que também faz correlação com níveis de escolaridade dos leitores. Essa avaliação foi realizada por meio do índice Flesch (IF), que calcula de forma automatizada o nível da leitura, considerando o comprimento médio das sentenças e o número médio de sílabas. A métrica é expressa de 0-100 e, quanto maior o resultado, menor a complexidade textual (Tabela 1). Os resultados foram apresentados de forma descritiva.

Tabela 1: Interpretação do Índice Flesch.

ÍNDICE	RESULTADO
75-100	Muito fácil. Adequado para leitores que tenham até a quarta série do ensino fundamental.
50-75	Fácil. Adequado para pessoas com escolaridade até o nono ano do ensino fundamental.
25 -50	Difícil. Adequado para públicos que estejam cursando o ensino médio ou superior.
0- 25	Muito difícil. Adequado para áreas acadêmicas especialistas.

Fonte: Nilc- Metrix (<http://www.nilc.icmc.usp.br/nilc/download/Reltec28.pdf>)

RESULTADOS

Após a análise dos critérios de elegibilidade, foram incluídos 34 *websites* no estudo (Figura 1).

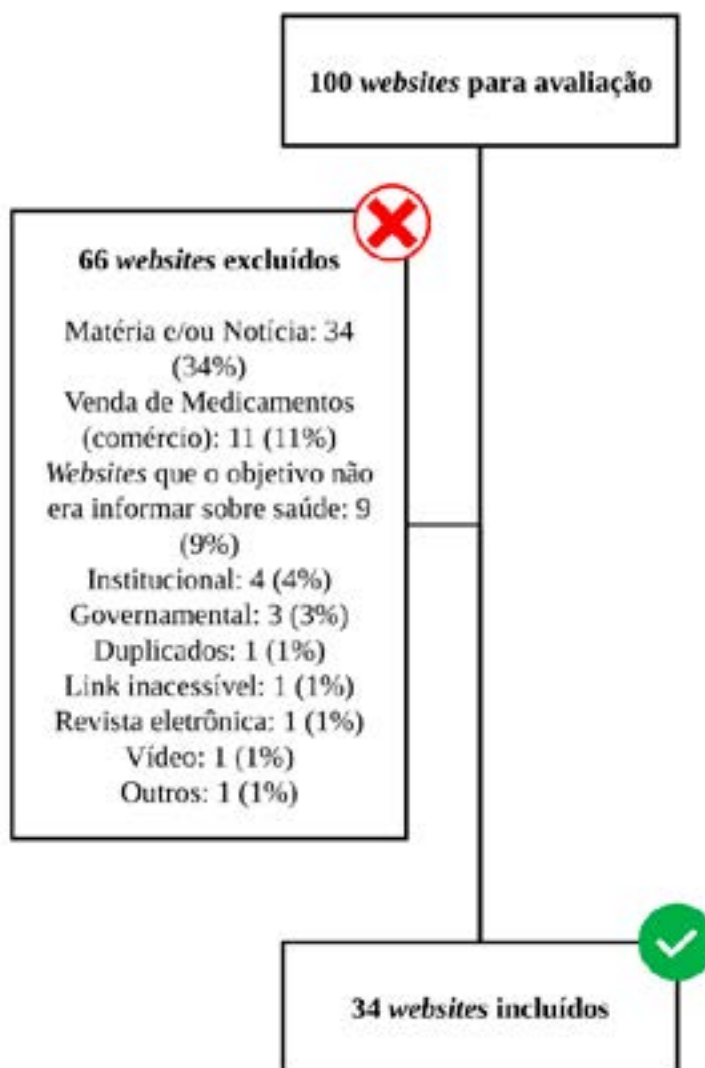


Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos websites.

Dentre os *websites* analisados, observou-se que, na dimensão “informações sobre o medicamento”, apenas 16% dos sites apresentaram possíveis interações medicamentosas ($n=6$), 26,5% apresentaram os principais riscos ($n=9$) e 32,3% apresentaram alerta sobre a não proteção contra IST’s ($n=11$). As informações sobre o principal efeito do medicamento estavam presentes em 97,1% ($n=33$), enquanto as contraindicações estavam presentes em apenas em 52,9% ($n=18$) dos *websites* (Tabela 2).



Tabela 2: Avaliação de websites sobre contracepção de emergência, 2022.

DIMENSÕES	CRITÉRIOS	N	%
INFORMAÇÕES SOBRE MEDICAMENTOS	O <i>website</i> possui informação sobre mecanismo de ação do medicamento?	26	76,5
	O <i>website</i> informa sobre a eficácia no uso correto do medicamento?	29	85,3
	O <i>website</i> disponibiliza com clareza as instruções de uso do medicamento?	22	64,7
	O <i>website</i> disponibiliza informações sobre o principal efeito (Prevenção da gravidez)?	33	97,1
	O <i>website</i> disponibiliza informações sobre os principais efeitos adversos do medicamento?	28	82,9
	O <i>website</i> disponibiliza informações sobre os principais riscos?	9	26,5
	O <i>website</i> disponibiliza informações sobre as contraindicações?	18	52,9
	O <i>website</i> disponibiliza as principais interações medicamentosas do medicamento?	6	17,6
	O <i>website</i> disponibiliza de forma clara a não proteção contra infecções sexualmente transmissíveis do medicamento?	11	32,3
ACURÁCIA DO CONTEÚDO	As orientações em saúde são prestadas por profissionais habilitados (Profissionais de saúde)?	21	61,8
	Indicação da necessidade de acompanhamento profissional?	23	67,6
	O conteúdo está cientificamente fundamentado com base em estudos, pesquisas, protocolos ou consensos?	7	20,6
DESIGN	Existe algum elemento de distração (vídeos, músicas, luzes ou imagens animadas)?	15	44,1
	Existe um menu principal?	33	97,1
	O <i>website</i> apresenta a ferramenta de pesquisa?	19	55,9
	Tem e-mail ou fale conosco para contato na primeira página?	30	88,2
ASPECTOS TÉCNICO	O <i>website</i> apresenta o responsável?	18	53,0
	Constam informações sobre o responsável?	12	35,3
	Consta a data da criação do <i>website</i> ?	4	11,8
	Consta a data da última atualização do <i>website</i> ?	4	11,8
	Consta a data da última atualização do conteúdo?	24	70,6
	O <i>website</i> tem alguma propaganda comercial?	16	47,1
	O apoio e parceria financeira é mencionado	2	5,9
	O <i>website</i> foi certificado por alguma instituição credenciadora?	1	2,9
	O objetivo do <i>website</i> está claro?	32	94,1



Na dimensão “acurácia do conteúdo”, notou-se que, apesar de 61,8% das orientações presentes nos *websites* terem sido realizadas por profissionais qualificados (n=21), apenas 20,6% apresentaram referências científicas (n=7). Importante destacar que 67,6% (n=23) dos *websites* relataram sobre a necessidade de acompanhamento profissional.

o avaliar a dimensão “*design do website*”, 44,1% (n=15) das páginas possuíam algum elemento de distração, sendo, em sua maioria, vídeos ou imagens animadas de anúncios publicitários. Também foi observado que a maioria dos *websites* forneciam elementos que facilitam a interatividade, como menu principal (97,1%; n=33), recurso para pesquisar (55,9%; n=19) e 88,2% (n=30) apresentavam formas de contato, como e-mail ou telefone na página principal.

De modo geral, na dimensão “aspectos técnicos”, observou-se que apenas 35,3% (n=12) apresentaram informações sobre o responsável e 11,8% (n=4) apresentaram a data da criação e da atualização do *website*. Além disso, apenas 2,9% (n=1) era certificado por alguma instituição credenciadora.

A análise da complexidade textual, realizada por meio do índice de Flesch, evidenciou que 79,4% (n= 27) apresentaram nível de leiturabilidade difícil, 2,9% (n= 1) muito difícil e 17,6% (n= 6) fácil.

DISCUSSÃO

Atualmente, a internet é uma das principais fontes de informação em saúde e, na perspectiva de promover a segurança dos usuários dessas informações, é indispensável avaliar a qualidade dos *websites*. Neste estudo, ao avaliar a qualidade de *websites* brasileiros que disponibilizam informações sobre contracepção de emergência, observou-se a não adequação a critérios essenciais. Essa problemática pode comprometer a qualidade da informação e colocar em risco a confiabilidade, transparência, responsabilidade e credibilidade das informações disponíveis, podendo

induzir a tomada de decisões perigosas sobre a própria saúde, como o uso irracional dos medicamentos.

Os resultados encontrados neste estudo são semelhantes aos resultados obtidos por Almeida (2020) e Marcinkow *et al.* (2019), que avaliaram a qualidade de *websites* que informam sobre anticoncepcionais orais. Esses autores observaram que a maioria dos *websites* também apresentavam lacunas significativas em relação às informações disponibilizadas, as quais eram, frequentemente, incompletas e careciam de fundamentação científica adequada.

Os riscos, as interações medicamentosas e as contraindicações relacionadas ao uso de medicamentos contraceptivos de emergência foram pouco abordados nos *websites*. Pesquisas que avaliam a qualidade das informações sobre medicamentos mostram que, geralmente, esses *websites* tendem a focar nos benefícios, o que pode induzir à automedicação e ao uso irracional (MARCINKOW *et al.*, 2019; ALMEIDA, 2020; RAMOS *et al.*, 2020). Por isso, é importante que os *websites* que veiculam informações em saúde, especialmente sobre medicamentos, sejam imparciais, apresentem as informações de forma completa e destaquem os riscos associados ao uso, conscientizando a população sobre riscos e benefícios.

A ausência de alertas nos *websites* sobre a não proteção contra IST's pelos contraceptivos de emergência também é preocupante. Estudos têm demonstrado que o principal motivo para o uso desse método contraceptivo tem sido a ausência de uso de preservativo no momento da relação sexual, o que geralmente tem ocorrido por parte de mulheres jovens (ALANO *et al.*, 2012; CAVALCANTE *et al.*, 2016; VIEIRA *et al.*, 2016; OLSEN, *et al.*, 2018). Considerando que esse público faz uso frequente da internet como fonte informação, é preciso destacar que, apesar da contracepção de emergência impedir uma gravidez indesejada, o indivíduo estar suscetível à aquisição de IST's.



A dimensão "acurácia do conteúdo" se mostrou comprometida. Apesar de um grande percentual das orientações serem prestadas por profissionais da saúde, o conteúdo não realizou a citação de referências científicas. Fernandes (2018), ao analisar a qualidade das informações sobre o tratamento farmacológico da insônia em *websites*, também observou que apenas 18% deles forneciam as referências utilizadas na construção do texto. A ausência da referência impossibilita o usuário de conhecer a qualidade do conteúdo que está consumindo ou conferir a veracidade da informação em sua fonte original. Com o crescimento de buscas por informações sobre saúde e medicamentos, a transparência aumenta a segurança e confiabilidade do *website*, além de promover informações corretas.

A certificação por instituições credenciadoras internacionais apresentou uma baixa adesão pelos *websites* brasileiros. No Brasil, não existem instituições credenciadoras ou incentivos para obtenção de certificações por *websites* que veiculam informações em saúde. Estudos têm demonstrado que a baixa adesão à certificação impacta negativamente na qualidade dos *websites* (FERNANDES, 2018; MARCINKOW *et al.*, 2019; RAMOS *et al.*, 2020; SOARES *et al.*, 2021). Dessa forma, é importante que o Brasil estabeleça regulamentações para *websites* e incentive os usuários a consumir informações de *websites* certificados.

Por fim, ao avaliar a complexidade textual, observou-se que a maioria dos *websites* apresentaram nível de leitura difícil, o que exige escolaridade igual ou superior ao ensino médio, dificultando o entendimento das informações por usuários de baixa escolaridade. No Brasil, apenas 12% dos brasileiros são considerados proficientes em leitura (INDICADOR DE ALFABETISMO FUNCIONAL, 2018). Essa condição reforça a necessidade de os *websites* também se preocuparem com a linguagem utilizada ao disponibilizar informações sobre saúde, pois é necessário que o usuário compreenda a informação disponibilizada.

Este estudo apresentou um panorama geral dos *websites* que veiculam informações sobre medicamentos contraceptivos de emergência, mas o fato de ter usado somente uma palavra-chave para realizar a seleção dos *websites* pode ter limitado os achados. O uso de outros termos de busca poderia identificar outros *websites* não incluídos nesta análise.

CONCLUSÃO

O resultado desse estudo demonstrou que existem lacunas na qualidade dos *websites* brasileiros que veiculam informações sobre contracepção de emergência. Considerando que informações sobre saúde na internet tendem a crescer a cada dia, torna-se indispensável a validação desses *websites* por instituições credenciadoras, de modo a garantir a qualidade das informações e a segurança de seus usuários.

CONFLITO DE INTERESSE

Nada a declarar

REFERÊNCIAS

ALANO, G.M. MIRANDA, L.R., COSTA, L.N., GALATO, D. Conhecimento, consumo e acesso à contracepção de emergência entre mulheres universitárias no sul do Estado de Santa Catarina. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, p. 2397-2404, 2012. DOI: 10.1590/S1413-81232012000900020.

ALMEIDA, M.F.P. DE. **Avaliação da qualidade da informação sobre medicamentos anticoncepcionais nos sítios eletrônicos do Brasil**. 2020. Dissertação (Mestrado em Assistência Farmacêutica) - Universidade Federal Fluminense, Niterói.

BOYER, C.; GAUDINAT, A.; BAUJARD, V; GEISSBÜHLER, A. Health on the Net Foundation: assessing the quality of health web pages all over the world. **Studies in health technology and informatics**, v. 129, n. 2, p. 1017-1021, 2007.



BOYER, C.; FROSSARD, C.; GAUDINAT, A.; HANBURY, A.; FALQUETD, G. How to sort trustworthy health online information? Improvements of the automated detection of HONcode criteria. **Procedia computer science**, v.121, p. 940-949, 2017.

BRANDÃO, E.R.; CABRAL, C.S.; VENTURA, M.; PAIVA, S.P., BASTOS, L.L; OLIVEIRA, N.V; SZABO, I. " Bomba hormonal": os riscos da contracepção de emergência na perspectiva dos balconistas de farmácias no Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 9, p. e00136615, 2016. DOI: 10.1590/0102-311X00136615.

BRANDÃO, E.R. O atendimento farmacêutico às consumidoras da contracepção de emergência. **Saúde e Sociedade**, v. 26, n. 4, p. 1122-1135, 2017. DOI: 10.1590/S0104 12902017000003

BORGES, A. L. V.; GONÇALVES, R. F. S.; CHOFAKIAN, C. B. D. N.; NASCIMENTO, N. D. C.; FIGUEIREDO, R. M. M. D. D.; FUJIMORI, E.; DIVINO, E. D. A. Uso da anticoncepção de emergência entre mulheres usuárias de Unidades Básicas de Saúde em três capitais Brasileiras. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, n. 2, p 3671-3682, 2021. DOI: 10.1590/1413-81232021269.2.32772019

BUJNOWSKA-FEDAK, M.M.; WALIGÓRA, J; MASTALERZ-MIGAS, A. The internet as a source of health information and services. **Advancements and Innovations in Health Sciences**, v. 1211, p. 1-16, 2019. DOI: 10.1007/5584_2019_396.

CAVALCANTE, M. D. S.; SOARES, M. A.; FEIJÓ, C. M.; DE FRANÇA FONTELES, M. M. Perfil de utilização de anticoncepcional de emergência em serviços de atendimento farmacêutico de uma rede de farmácias comunitárias. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 13, n. 3, p. 131-139, 2016. DOI: 10.5216/ref.v13i3.37756.

CHARNOCK, D.; SHEPPERD, S.; NEEDHAM, G.; GANN, R. DISCERN: an instrument for judging the quality of written consumer health information on treatment choices. **Journal of Epidemiology & Community Health**, v. 53, n. 2, p. 105-111, 1999.

DA SILVA, V. W. P.; SILVA, E. H. V.; DOS SANTOS, D.S; MESCHUDE, M. S. C.; DA SILVA, F. G. Perfil de mulheres que utilizaram contraceptivo de emergência em Unidades Básicas de Saúde no interior da Amazônia, Pará, Brasil. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 23, n. 3, p. e12276-e12276, 2023.

EYSENBACH, G.; POWELL, J.; KUSS, O.; SA, E.R. Empirical studies evaluating the quality of health information for consumers on the world wide web: a systematic review. **The Journal of the American Medical Association (JAMA)**, v.287, n.20, p, 2691-2700, 2002. DOI: 10.1001/jama.287.20.2691.

FERNANDES, S.M.A. **Tratamento farmacológico da insônia**: avaliação da qualidade de sites de saúde brasileiros. 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências aplicadas a produtos para saúde). Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2018.

GARCIA, R. I.; MATIAS, M.; BASTOS, L. C.; BASTOS, R. C.; SANTOS KOEHLER, F. DOS. Qualidade da informação em saúde: um estudo sobre o vírus do papiloma humano (HPV) em websites brasileiros. **Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde (RECIIS)**, v. 12, n. 1, pág. 43-57, 2018. DOI: <https://doi.org/10.29397/reciis.v12i1.1361>.

GOOGLE TRENDS. **Explorar**. Disponível em: https://support.google.com/trends/answer/4365533?hl=pt&ref_topic=6248052. Acesso em 20 jun 2022.

GONDIM, A.P.S.; WEYNE, D.P.; FERREIRA, B.S.P. Qualidade das informações de saúde e medicamentos nos sítios brasileiros. **Einstein (São Paulo)**, v. 10, n. 3, p. 335-341, 2012. DOI: 10.1590/S1679-45082012000300014.

HEALTH ON THE NET (HON). **The health on the net foundation code of conduct (HONcode) for medical and health Websites**. Suíça [1995] Disponível em: <https://www.hon.ch/en/guidelines-honcode.html>. Acesso em: 04 jul 2022.



- INDICADOR DE ALFABETISMO FUNCIONAL (INAF). **Alfabestimo no Brasil**. 2018. Disponível em: <https://alfabetismofuncional.org.br/alfabetismo-no-brasil/>. Acesso em: 07 jul 2022.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **PNAD Contínua 2022**. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv102040_informativo.pdf. Acesso em: 15 abr 2024.
- KUTER, B. Evaluation of the quality and reliability of internet information on fissure sealants using JAMA benchmark and HONcode seal. **Journal of Oral Health and Oral Epidemiology**, v. 11, n. 3, p. 151-155, 2022.
- MARCINKOW, A.; PARKHOMCHIK, P.; SCHMODE, A.; YUKSEL, N. The quality of information on combined oral contraceptives available on the internet. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, v. 41, n. 11, p. 1599-1607, 2019. DOI: 10.1016/j.jogc.2019.01.024.
- MENDONÇA, A. P. B.; PEREIRA NETO, A. F. Critérios de avaliação da qualidade da informação em sites de saúde: uma proposta. **Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde (RECIIS)**, v. 9, n. 1, pág. 1-15, 2015. DOI: <https://doi.org/10.29397/reciis.v9i1.930>.
- OLSEN, J.M.; LAGO T.D.G.; KALCKMANN, S.; ALVES, M.C.G.P.; ESCUDER, MML. Práticas contraceptivas de mulheres jovens: inquérito domiciliar no Município de São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 34, p. e00019617, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00019617>.
- PAIVA, S.P.; BRANDÃO, E.R. Silêncio e vergonha: contracepção de emergência em drogaria do Rio de Janeiro. **Revista Estudos Feministas**, v. 25, n. 2, p. 617-636, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-9584.2017v25n2p617>.
- PEREIRA NETO, A.; PAOLUCCI, R.; DAUMAS, R.P; SOUZA, R.V. Avaliação participativa da qualidade da informação de saúde na internet: O caso de sites de dengue **Ciencia & saude coletiva**, v. 22 n. 6, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232017226.04412016>.
- PETERSON, S.; RAINEY, N.; WEIBLE, K. Who writes this stuff? Musculoskeletal information quality and authorship of popular health websites: A systematic review. **Musculoskeletal Science and Practice**, v. 60, p. 102563, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msksp.2022.102563>
- RAMOS, T.B.; BOKEHI, L.C.; OLIVEIRA, E.B.; GOMES, M.S.A; BOKEHI, J.R.; CASTILHO, S.R. Informação sobre benzodiazepínicos: o que a internet nos oferece?. **Ciencia & saude coletiva**, v. 25, n. 11, p. 4351-4360, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-812320202511.09632019>
- SILVA, E.V. DA; CASTRO, L.L.C. DE; CYMROT, R. Informação sobre o tratamento farmacológico da obesidade em sítios da Internet: avaliação da qualidade. **Tempus-Actas de Saúde Coletiva**, v. 4, n. 3, p. 95-111, 2010. Disponível em: <https://tempus.unb.br/index.php/tempus/article/view/882>. Acesso em: 25 jun 2022.
- SALCEDO, J.; CLELAND, K.; BARTZ, D.; THOMPSON, I. Society of Family Planning clinical recommendation: emergency contraception. **Contraception**, v. 121, p. 109958, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2023.109958>
- SOARES, F.C.; RAMOS, T.B.; BOKEHI, R.C.; BOKEHI, J.R.; CASTILHO, S.R. Qualidade da informação disponível na internet sobre depressão e antidepressivos. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 10, p. e38101018509 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i10.18509.
- SUN, W.; LUO, A.; BIAN, Z.; ZHAO, B.; LIU, P.; WANG, K.; LIU, Y., XIE, W., WANG, F. Assessing the Quality of Online Health Information About Breast Cancer from Chinese Language Websites: Quality Assessment Survey. **Journal of medical internet research (JMIR) cancer**, v. 7, n. 4, p. e25783, 2021. DOI: <https://doi.org/10.2196/25783>.



TAN, D.J.Y.; KO, T.K.; FAN, K.S. The Readability and Quality of Web-Based Patient Information on Nasopharyngeal Carcinoma: Quantitative Content Analysis. **Journal of medical internet research (JMIR) publications**, v. 7, p. e47762, 2023. DOI: 10.2196/47762.

VIEIRA, E. L.; PESSOA, G. R. S.; VIEIRA, L. L.; CARVALHO, W. R. C.; FIRMO, W. D. C. A. Uso e conhecimento sobre métodos contraceptivos de estudantes da rede de ensino pública e privada do município de Bacabal-MA. **Revista Científica ITPAC**, v. 9, n. 2, p. 88-106, 2016.

WESTIN, U. M.; ZEM-MASCARENHAS, S.H. Infodemiologia: análise das informações sobre doação e transplante de órgãos. **Ciência, Cuidado e Saúde**, v. 13, n. 2, p. 381-387, 2014. DOI: <https://doi.org/10.4025/ciencucuidsaude.v13i2.18967>.

SILBERG, W. M.; LUNDBERG, G. D.; MUSACCHIO, R. A. Assessing, controlling, and assuring the quality of medical information on the Internet. **New England Journal of Medicine Boston (JAMA)**, v. 277, n. 15, p. 1244-1245, 1997.

Brazilian Journal of ———
**HEALTH AND
PHARMACY**

Volume 6, número 1, 2024

Rua Rodrigues Caldas, 493 - Santo Agostinho
CEP 30190-120 | Belo Horizonte/MG
www.crfmg.org.br

 **CRFMG** | Conselho Regional de Farmácia
do Estado de Minas Gerais