RESPOSTA A IMPUGNAÇÃO AO EDITAL

PREGÃO: PREGÃO ELETRÔNICO 034/2018

OBJETO: AQUISIÇÃO DE MATERIAIS MÉDICOS (TIRAS REAGENTES E LANCETAS).

ASSUNTO: Resposta a impugnação apresentada pela empresa MEDLEVENSOHN COMÉRCIO E REPRESENTAÇÕES DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA.

I. RELATORIO

Trata-se de impugnação movida pela empresa MEDLEVENSOHN COMÉRCIO E REPRESENTAÇÕES DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA, contra o Edital inerente ao Pregão Eletrônico para n° 034/2018, do Fundo Municipal de Saúde de São Mateus/ES.

A empresa alega em síntese, restrição a competitividade com direcionamento do certame, tendo em vista que na descrição do item 01 - Tiras Reagentes, requer que o produto possua "Metodologia de leitura eletroquímica (**amperométrica ou fotométrica**) por enzima glicose **desidrogenase**".

É o relatório.

II. FUNDAMENTOS

2.1. DA IMPUGNAÇAO REFERENTE A DESCRIÇÃO DO ITEM

Inicialmente apresentou-se questionamento quanto a exigência da "glicose desidrogenase", alegando o mesmo que "não há razões plausíveis de quaisquer naturezas, sobretudo, técnicas, capazes de justificar a escolha por somente a glicose

desidrogenase, como claramente expresso no descritivo". Sendo que, com isso, restringe a competição a cerca de três fabricantes apenas.

As razões de impugnação vão em caminho contrário aos entendimentos técnicos e científicos que embasaram a definição e descrição do item, como se fundamentará abaixo. Ressaltando que a definição do item atende ao interesse público, tendo em vista um produto de qualidade superior, sem restrições de competitividade, visto que há no mercado diversos fabricantes, além de distribuidores e revendedores aptas a concorrerem ao certame.

2.1. DA FUNDAMENTAÇÃO TÉCNICA E CIENTÍFICA PARA DESCRIÇÃO DO ITEM

- **QUANTO A ESCOLHA DA ENZIMA DESIDROGENASE**

No Brasil temos quase 100 sistemas registrados na ANVISA, divididos em 2 das 3 químicas reagentes existentes, ou seja, temos vários sistemas com cada química, a saber:

Glicose oxidase (GOD): que é uma enzima representativa da família glicose / metanol / colina (GMC) oxidoredutase. Esta grande e diversa família inclui muitas enzimas de importância industrial, especialmente na área de diagnóstico, tais como colesterol oxidase, oxidase de álcool, oxidase de aminoácido e piranose oxidase. O alto grau de especificidade de GOD para a glicose e a aplicação da enzima para a medição da glicose na presença de outros açúcares foi documentada na década de 1940.

A essência da reação enzimática da glicose oxidase é primordialmente utilizar GLICOSE e OXIGENIO e converter em GLUCONOLACTONA e PEROXIDO DE HIDROGENIO, para depois seguir adiante com os demais sistemas (mediador e eletrodo/indicador. É sabido que, para minimizar a dependência de oxigênio, os biossensores geralmente contêm um aceitador de elétrons inorgânicos (mediador), como ferroceno, ferricianeto ou um sal orgânico condutor (1). ENTRETANTO, ELE MINIMIZA MAS NÃO EXCLUI ESTA POSSIVEL INTERFERENCIA.

Em um estudo, verificou-se que o impacto de diferentes níveis de pO2 em medidas de glicemia capilar se varia

consideravelmente entre os sistemas que utilizam reagente GOD. Neste estudo, investigou-se, se os sistemas GOD, que, segundo o fabricante, não são sensíveis ao oxigênio, são afetados pelo valor de pO2 da amostra de sangue. Para este propósito, avaliou-se a influência de diferentes níveis de pO2 em medidas de glicose com três desses sistemas GOD em comparação com dois sistemas GOD que são rotulados como sensíveis ao aumento do teor de oxigênio no sangue e um sistema GDH.

Os resultados deste estudo indicaram que as medidas de glicemia capilar com sistemas GOD foram afetadas pelo valor de pO2 das amostras de sangue. Apenas um dos três sistemas GOD que foram rotulados como não sensíveis ao oxigênio apresentou desvio de medida <± 10% quando os níveis de pO2 foram alterados. Em geral, os valores aumentados de pO2 levaram a resultados de medição subestimados e valores de pO2 diminuídos levaram a resultados de medição consideravelmente superestimados. Esses dados sugerem que as variações de pO2 de sangue capilar levam a desvios de medição de glicemia capilar clinicamente relevantes nos sistemas GOD, mesmo em sistemas GOD que não são rotulados como sensíveis ao oxigênio (9).

No dia a dia, por exemplo, durante vôos de longa distância (pressurização e altitude), permanência em altitude elevada, ou em doentes com doença respiratória, as medições com sistemas sensíveis ao oxigénio podem ocasionar o risco de que os eventos hiper ou hipoglicêmicos não sejam detectados a tempo, ou pior faça-se correções com doses de insulina errôneas levando a hipoglicemias severas. Então, a fim de garantir um uso adequado dos sistemas GOD nas condições de vida diária das pessoas com diabetes, seria desejável que os pacientes estejam suficientemente informados sobre potenciais interferências de oxigênio em sistemas sensíveis ao oxigênio, levando em consideração condições com pO2 sanguínea consideravelmente alterados. (9,10,11)

Desidrogenase: esta química possui variantes, a saber:

- Pirroloquinolina Quinona Glicose Desidrogenase (PQQ)

A quinolina de pirroloquinolina (PQQ) foi descoberta no final da década de 1970 como o terceiro co-fator de redução (redox) encontrado em enzimas. As desidrogenases (GDH) que abrigam PQQ são amplamente distribuídas, tais como GDH, álcool desidrogenase e sorbitol desidrogenase.

A Quinoproteína GDH não representa uma enzima mas em vez disso refere-se a pelo menos dois grupos distintos de GDHs que

abrigam PQQ como o co-factor redox: PQQ GDH-A ligado à membrana e PQQ GDH-B solúvel em água. As PQQ GDH A foram relatados a partir de uma variedade de bactérias Gram-negativas, e a sua especificidade de substrato, estabilidade e outras características são específicas da estirpe.

Entre várias enzimas portadoras de PQQ, as GDH PQQ são as mais atraentes industrialmente. Devido às suas várias propriedades atrativas. GDH PQQ tem alta eficiência catalítica (mais de 5-10.000 unidades / mg de proteína), mais de 25 vezes maior atividade do que GOD, permitindo assim a rápida detecção de glicose. Além disso, devido ao carácter inerente da desidrogenase da enzima, a sua atividade não é afetada pelas variações do teor de oxigénio nas amostras de sangue, proporcionando assim uma maior precisão. Como PQQ está fortemente ligado a GDH, não é necessário fornecer cofactor adicional à reação, como é o caso com GDH NAD.

GDH PQQ tem algumas limitações para aplicações de detecção de glicose. A limitação mais significativa está na sua ampla especificidade de substrato, que pode levar a erros fatais na detecção de glicose, na não identificação de maltose e outros açucares. Estudos de engenharia de proteínas têm conseguido melhorar a sua especificidade de substrato e estabilidade. Houve também melhorias na preparação recombinante de PQQ, criando o PQQ A, tal como facilitar a sua purificação, o que o torna não só mais especifico a glicose, reduzindo os erros de leitura com outros açucares como "maltose", este é o caso da química MUT GDH. 10

- **MUTANTE Pirroloquinolina Quinona Glicose Desidrogenase (MUT GDH)**

Evoluções tecnológicas e bioquímicas foram capazes de criar uma "enzima" PQQ mutante, ou seja GDH PQQ A, que mantem os aspectos positivos da química e reduzem ou zeram os aspectos negativos ou seja, estudos de engenharia bioquímica de proteínas conseguiram melhorar a especificidade do substrato e estabilidade. Houve também melhorias na preparação recombinante de PQQ, tal como facilitar a sua purificação, o que o torna não só mais especifico a glicose, reduzindo os erros de leitura com outros açucares como "maltose" e ampliando a margem de não interferência com hematócrito, além de reduzir os interferentes e limitantes. Este é o caso da química MUT GDH).10

- **Nicotina adenina dinucleótido - Glucose desidrogenase dependente - NAD**

Ao contrário do GOD ou de outros GDHs, o co-fator redox desta enzima [NAD] não está ligado à enzima. Os GDHs de dinucleótido de adenina de nicotina (fosfato) são essencialmente proteínas citosólicas solúveis em água com estruturas homooligoméricas. Alguns NAD (P) GDHs também estão ativos, ou seja interferem com Galactose, xilose e frutose, assim como dissacáridos (por exemplo, maltose) e oligossacáridos (10)

- **Glucose Desidrogenases dependentes de flavina-adenina-dinucleótido - FAD**

Os GDH dependentes de FAD (FAD GDH, EC 1.1.99.10) receberam muita atenção para as suas potenciais aplicações em monitores. Este grupo compreende oxidorredutases que catalisam o primeiro grupo hidroxilo de glicose e outras moléculas de açúcar, utilizando FAD como o aceitador primário de eletrons. GDH FAD utilizam uma variedade de receptores de elétrons externos (**mas não de oxigênio**).

Uma comparação do sítio ativo do GOD com um modelo estrutural do sítio ativo dos GDH FAD derivados de fungos revelou que a sua especificidade semelhante para a glicose era compatível com as suas configurações quase idênticas ao redor do local de ligação ao substrato. Ou seja, possui uma especificidade a glicose, similar a GOD, sem apresentar os seus limitantes e interferentes (1,8,10).

Em conclusão: a evolução de monitores de glicose da primeira geração à geração atual testemunhou o aparecimento de diversas químicas muito diferentes, que variam enormemente em termos de origem, estrutura, especificidade de substrato, aceitador de eletron etc. Estas enzimas pertencem a quatro categorias principais GOD, GDH PQQ, MUT GDH, GDH NAD e GDH FAD, cada uma com suas próprias características especiais. No entanto, as propriedades de qualquer enzima particular também variam dependendo da engenharia de proteínas ou modificações pós-tradicionais. Algumas enzimas foram engendradas com sucesso para **eliminar certas limitações encontradas nas enzimas nativas**. Estes são pontos importantes a serem considerados quando se avalia uma enzima para aplicações em monitoramento de glicose.

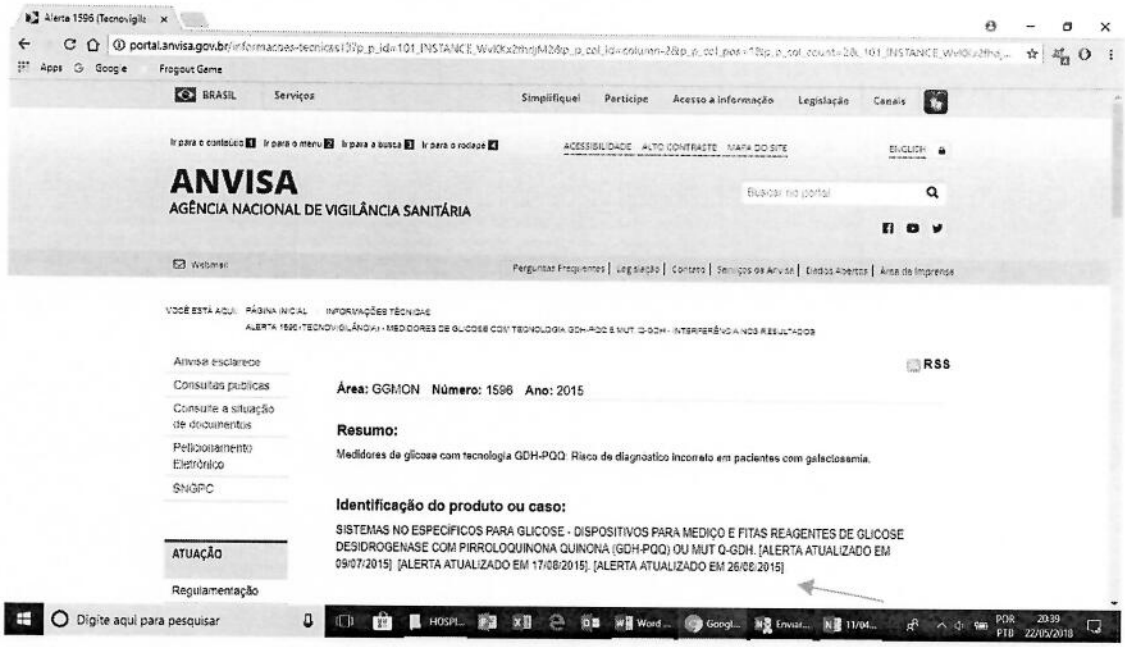
De particular importância para os monitores de glicose é a especificidade do substrato da enzima. Várias substancias exógenas e endógenas levam a interferências, algumas comuns no

dia a dia dos pacientes, tais como acido úrico, colesterol, triglicerides, bilirrubina, ácido ascórbico (Vitamina C), paracetamol, etc. Pacientes submetidos a diálise peritoneal ou outros tratamentos podem ter quantidades significativas de maltose em seu sangue. 10

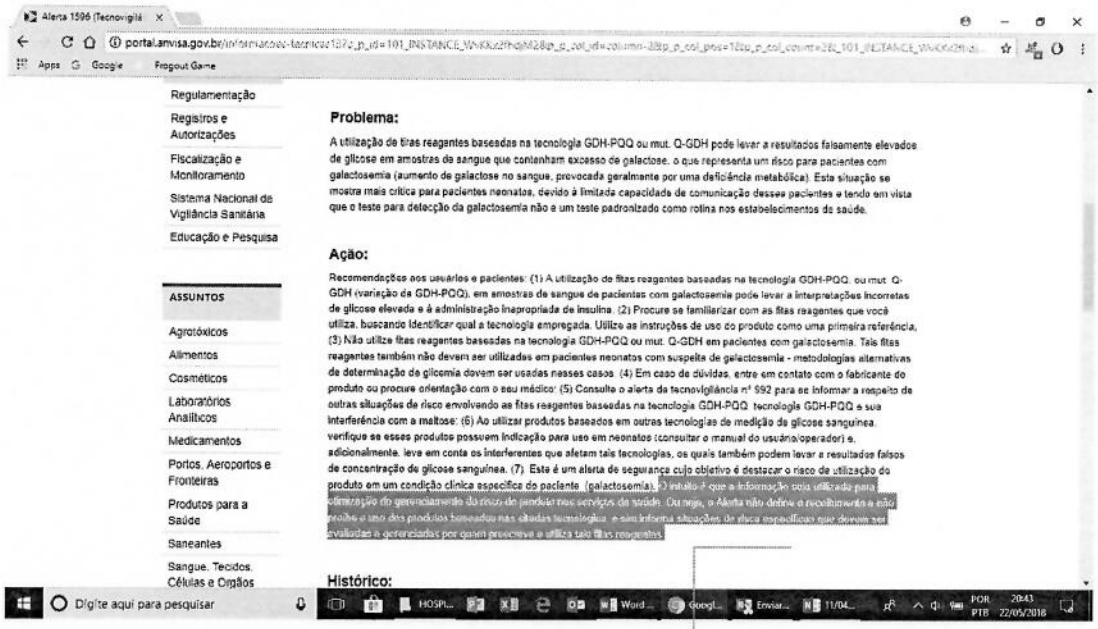
No Brasil temos vários sistemas com cada uma das químicas, portanto é fundamental compreender as propriedades e limitações básicas das enzimas empregadas e os princípios subjacentes à sua atividade catalítica para evitar perigos potenciais. Ao considerar a possível adequação de uma enzima para uma aplicação em particular, deve-se considerar não só a principal categoria da enzima ou o nome convencional, em resumo, deve-se sempre avaliar as instruções do fabricante para compreender as limitações e interferentes comparando com a real utilização. 8,9,10

Notem, então, que o que há de melhor no mercado e que, confere maior segurança em relação aos possíveis interferentes*, chama-se Glicose Desidrogenase. Tal conclusão fundamenta-se em Medicina Baseada em Evidência, sob forma de vários artigos científicos, de reconhecimento nacional e internacional, citados no decorrer e referenciados ao final deste documento. Não se tratando de notícias sensacionalistas ou alertas emitidos pela ANVISA, já resolvidos.

QUANTO AO ALERTA DA TECNOVIGILANCIA 1596- ANVISA



Note: a última atualização do alerta data de 2015! Ou seja, o problema foi resolvido.



O intuito é que a informação seja utilizada para otimização do gerenciamento do risco do produto nos serviços de saúde. Ou seja, o Alerta não define o recolhimento e não proíbe o uso dos produtos baseados nas citadas tecnologias, e sim informa situações de risco específicas que devem ser avaliadas e gerenciadas por quem prescreve e utiliza tais fitas reagentes.

Ou seja: O Alerta apenas solicita que, avalie-se a utilização do Monitor de Glicemia Capilar contendo a tecnologia GDH-PQQ ou MUT Q-GDH em NEONATOS com galactosemia. Lembrando que tal Patologia é Genética e corresponde a proporção de 1:20.000 Neonatos, sendo inexpressivo diante do **N** de pacientes que fazem uso de OXIGENIOTERAPIA, ou ainda portadores de DPOC (Patologia esta que altera a proporção de Oxigênio Biodisponível e representa hoje, no Brasil, cerca de 7 milhoes de pessoas), situação em que a Glicose Oxidade representa um Risco muito maior de alteração dos níveis de Glicose com substancial risco de administração inapropriada de insulina e ou hipoglicemiantes orais.

SOBRE A GALACTOSEMIA

Niveis de referência da Galactose sérica (laboratorial):

- Normal: até 7,19mg/dl
- "Borderline": de 7,20 a 9,70mg/dl
- Alterado: acima de 9,70mg/dl

Os Monitores de Glicemia existentes no mercado, que trabalham com tecnologia GDH-PQQ ou MUT Q-GDH, em sua instrução de uso, descreve valores de interferência para Galactose a partir de 15mg/dl.

Cabe ressaltar que, uma vez em investigação de galactosemia ou de qualquer outro "distúrbio metabólico" (EIM - Erro Inato do Metabolismo), o neonato é colocado em dieta alternativa até a completa confirmação do diagnóstico. Esta dieta é isenta de galactose, portanto não haverá alteração de seus níveis. A investigação se inicia a qualquer sintoma que possa indicar risco de EIM.

Ainda, existem outros sistemas de monitorização (Glicose Oxidase), que possuem as seguintes interferências: Paracetamol, Oxigênio, Bilirrubina (especialmente importantes em Neonatos), Anticogulantes, Ácido ascórbico (vitamina C), Faixa de não interferência dos valores de hematócrito (item especialmente importante em neonatos).

- **Paracetamol**: Uma vez que a utilização do paracetamol é muito prevalente na população e não são feitos testes/triagens para verificação dos níveis séricos de seus metabólitos, este é um fator interferente muito importante e com grande ocorrência.

- **Oxigênio:** O teor total de oxigênio de uma amostra de sangue é a soma das concentrações de hemoglobina ligadas a O2 e de O2 dissolvido no plasma (que se correlaciona para a pressão parcial de O2 (pO2). Não obstante, as variações de pO2 no sangue capilar podem levar a desvios relevantes na medição e glicose no sangue em sistemas baseados na enzima GLICOSE OXIDASE. As possíveis razões para hiperóxia (aumento da concentração de oxigênio no sangue), são a respiração intensificada, esporte intenso e administração de oxigênio em ambiente hospitalar e ou domiciliar, por exemplo. No caso de Hipóxia (diminuição da concentração de oxigênio no sangue), destaca-se elevadas altitudes, ventilação pulmonar inadequada (chamando a atenção para os pacientes portadores de DPOC e Fumantes no município) difusão, anemia, atividades físicas ou aumento de demanda de O2 por motivos fisiológicos. Assim, considerando que grande parte dos indivíduos hospitalizados se encontram sob algum tratamento de "oxigenioterapia", este interferente é mais importante do que a galactose, com risco de ocorrência bem maior e de maior impacto quando ocorre em pacientes severamente enfermos.
- **Bilirrubina:** é um pigmento derivado da quebra das células vermelhas do sangue, sendo 85% produzidas no fígado, baço e medula óssea. Esta condição pode aumentar a concentração de componentes celulares na amostra de sangue resultar em falsos resultados baixos de glicose. Esta interferência tem grande relevância na utilização destes sistemas para a neonatologia, visto que esta faixa etária é naturalmente afetada devido à elevada incidência de "icterícia clínica).
- **Àcido ascórbico (Vitamina C):** Em pacientes hospitalizados com quadro de desnutrição, como em geriatria, oncologia, doenças degenerativas ou quadros de sepse, o uso de reposição de imunomoduladores é comum. Desta forma, pacientes que recebem complementação de Vitamina C, tornam-se de alto riso para este tipo de interferência. Usando monitores a base de GLICOSE OXIDASE, **o ácido ascórbico**, pode consumir o hidrogênio e o peróxido de hidrogênio, resultando no desenvolvimento de reação incompleta e assim, leituras de glicose mais baixas.
- **Faixa de Hematócrito:** O hematócrito é a medida da proporção entre o volume ocupado pelas células do sangue e o volume do sangue total numa amostra capilar ou sangue Venoso. Expresso em percentuais, ele se comporta da seguinte maneira: homens (40%-53%); mulheres (34%-47%);

recém-nascidos (44%-65%); 10 a 12 meses de vida (35%-43%); 10 aos 13 anos (34%-44%). Este interferente faz parte do grupo de interferentes clínicos e tem um papel especial, visto que afeta todos os sistemas. A interferência negativa é normalmente observada com amostras de um hematócrito elevado como normalmente visto com recém-nascidos e em pacientes com determinadas patologias. Além disso, uma maior flutuação de hematócrito é vista em pacientes cirúrgicos e onde a hidratação está comprometida, em comparação com pacientes não hospitalizados e saudáveis, e, assim, estes pacientes são os de maior risco de erros nas medidas. (1,2,6,12, 10).

Conclui-se que: o risco de interferência pela Galactosemia em neonatos é associado a uma prevalência baixa com alta detectabilidade. A escolha do sistema deve ser criteriosa, visto que, várias interferências, mais preocupantes que a Galactose, podem ocorrer, conforme citado acima.

QUANTO A CEFTRIAXONA

A ceftriaxona é uma antibiótico (Cefalosporina) de terceira geração, que pode somente ser administrado por via Intramuscular (IM) ou endovenosa (EV) por profissional de saúde habilitado. Assim sendo, pacientes em terapia podem apresentar resultados falsamente baixos. Porém é importante saber que esta situação pode ser identificada antes da interferência ocorrer, visto que, pacientes afetados são monitorados por profissionais de saúde no ambiente hospitalar e centros de saúde. A interferência somente ocorrerá se a ceftriaxona for administrada, EV, nas seguintes doses:

1G = interferência pode ocorrer, 01h após administração.

2G = interferência pode ocorrer, 04h após administração.

Em comparação com o número total de pacientes com diabetes, a interferência com ceftriaxona poderia afetar apenas (0,1-1%) de todos os pacientes adultos com diabetes, em ambientes profissionais de cuidados, onde são acompanhados de perto por profissionais de saúde. Em contrapartida, os usuários se beneficiam de uma tecnologia de ponta (MUT Q-GDH), segura e com resultados precisos e confiáveis.

REFERENCIAS CIENTÍFICAS

1. Tonyushkina k, Nichols J H. Glucose Meters: A Review of Technical Challenges to Obtaining Accurate Results. Journal of Diabetes Science and Technology. Volume 3, Issue 4, July 2009.

2. Bergenstal RM. Evaluating the accuracy of modern glucose meters. Insulin. 2008;3(1):5-14.

3. Dungan K, Chapman J, Braithwaite SS, Buse J. Glucose measurement: confounding issues in setting targets for inpatient management. Diabetes Care. 2007;30(2):403-9.

4. Kristensen GB, Nerhus K, Thue G, Sandberg S. Standardized evaluation of instruments for self-monitoring of blood glucose by patients and a technologist. Clin Chem. 2004;50(6):1068-71.

5. Erbach M, Freckmann G, Hinzmann R, Kulzer B, Ziegler R, Heinemann L, Schnell O. Interferences and Limitations in Blood Glucose Self-Testing: An Overview of the Current Knowledge. J Diabetes Sci Technol. 2016 Aug 22;10(5):1161-8.

6. Moore K, Vizzard N, Coleman C, McMahon J, Hayes R, Thompson CJ. Extreme altitude mountaineering and type 1 diabetes; the Diabetes Federation of Ireland Kilimanjaro Expedition. Diabet Med. 2001;18:749-755.

7. Tang Z, Du X, Louie RF, Kost GJ. Effects of drugs on glucose measurements with handheld glucose meters and a portable glucose analyzer. Am J Clin Pathol. 2000;113:75-86.

8. Mirrakhimov AE. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bitter sweet symphony. Cardiovasc Diabetol. 2012;11:132.

9. Baumstark A, Schmid C, Pleus S, Haug C, M.D., and Freckmann G. Influence of Partial Pressure of Oxygen in Blood Samples on Measurement Performance in Glucose-Oxidase-Based Systems for Self-Monitoring of Blood Glucose . Journal of Diabetes Science and Technology. Volume 7, Issue 6, November 2013

10. Ferri S, Kojima K, Sode k. Review of Glucose Oxidases and Glucose Dehydrogenases: A Bird's Eye View of Glucose Sensing Enzymes. Journal of Diabetes Science and Technology. 2011

11. Yoo EH, Lee SY. Glucose biosensors: an overview of use in clinical practice. Sensors (Basel). 2010;10(5):4558-76.

12. Chaubey A, Malhotra BD. Mediated biosensors. Biosens Bioelectron. 2002;17(67):441.56

13. Hönes J, Müller P, Surridge N. The technology behind glucose meters: test strips. Diabetes Technol Ther. 2008;10 Suppl 1:S10-26.

III. RESULTADO DA ANÁLISE

Isto posto, a impugnação apresentada pela empresa MEDLEVENSOHN COMÉRCIO E REPRESENTAÇÕES DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA deve ser conhecida, **para, no mérito, negar-lhe provimento, conforme fundamentação acima.**

São Mateus, ES, 31 de agosto de 2018.

FABIANA MARTINS OLIVEIRA
Referência Técnica do Fundo Municipal de Saúde

DEFINIÇÃO DA AUTORIDADE COMPETENTE

I. CONCLUSÃO

Considerando o exposto na resposta a impugnação, devidamente fundamentada, técnica e cientificamente, pela Referência Técnica do Fundo Municipal de Saúde, Sra. FABIANA MARTINS;

Considerando que a definição da especificação técnica do produto traz vantajosidade para a Administração, visto que o objetivo maior é o bem público e não o particular, visando o melhor preço associado a qualidade do produto, promovendo um atendimento de qualidade e humanitário aos usuários do SUS;

Considerando que não se vê qualquer violação ao princípio da igualdade e competitividade, conforme destaca o ora impugnante, mas sim especificações básicas que atendem a demanda e necessidade do Município e suas características, sendo plenamente possível a participação ampla de qualquer empresa que as atenda, ofertando produtos de qualidade comprovada técnica e

cientificamente, sem qualquer margem de restrição e/ou direcionamentos.

Por todo o exposto, defini-se por conhecer a impugnação apresentada pela empresa MEDLEVENSOHN COMÉRCIO E REPRESENTAÇÕES DE PRODUTOS HOSPITALARES LTDA, **para, no mérito, negar-lhe provimento, nos termos da legislação pertinente, determinando-se o regular prosseguimento ao procedimento licitatório.**

São Mateus, ES, 31 de Agosto de 2018.

EDUARDO RIBEIRO MORAIS
Secretário Municipal de Saúde