ISSN 2448-3877

SBAC

RBAC

Revista Brasileira de Análises Clínicas

Brazilian Journal of Clinical Analyses

Volume 50 - Nº 04 | Ano 2018





PNCQ GESTOR 2019

Melhorar a Gestão e o Controle de Qualidade no seu laboratório só traz resultados positivos para seu negócio!

O curso e software PNCQ Gestor têm a finalidade de auxiliar o laboratório clínico a implantar um Sistema de Gestão da Qualidade a fim de solicitar a Auditoria de Acreditação pelo SNA-DICQ.

O PNCQ Gestor é uma ferramenta de fácil operação que auxilia a elaborar, organizar e controlar toda a documentação de um SGQ. São mais de 80 modelos de documentos desenvolvidos para um laboratório hipotético, que devem ser utilizados como modelos e adaptados à sua realidade. Os documentos atendem aos requisitos do SNA/DICQ, da ISO 15.189:2015 e da RDC 302:2005 da ANVISA.

Confira a agenda de Cursos PNCQ Gestor 2019 em nosso site:

PNCQ®
Programa Nacional de Controle de Qualidade

Patrocinado pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas

Nossas Certificações:

Provedor de Ensaio de Proficiência acreditado pela Cgcre do INMETRO de acordo com a norma ABNT NBR ISO/IEC 17043 sob o número PEP 0013

Habilitação ANVISA REBLAS 069 Provedor de Ensaio de Proficiência

BPF Certificado ANVISA Boas Práticas de Fabricação

Empresa certificada pela ABNT em conformidade com a ABNT NBR ISO 9001:2015 sob o número 23.008/04

Rua Vicente Licínio, 193 - Tijuca - Rio de Janeiro | RJ | CEP: 20270-340
Tel/Fax: 55 (21) 2569 - 6867 | e-mail: pncq@pncq.org.br | Site: www.pncq.org.br

Editor-chefe/*Editor-in-Chief*
Paulo Murillo Neufeld (RJ)

Editor Emérito/*Honorary Editor*
Mateus Mandu de Souza (RJ)

Editores Associados/*Associate Editors*
Mauren Isfer Anghebem Oliveira (PR)
Paulo Jaconi Saraiva (RS)

RBAC
Revista Brasileira de Análises Clínicas
Brazilian Journal of Clinical Analyses

Publicação oficial da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas – SBAC
Official Publication of Brazilian Society of Clinical Analyses

Volume 50 - Nº 4 - 2018
Edição online - ISSN 2448-3877

Produção Editorial/*Publisher*
Trasso Comunicação Ltda
www.trasso.com.br

SBAC
Sociedade Brasileira de Análises Clínicas

DIRETORIA EXECUTIVA/*EXECUTIVE BOARD*

Luiz Fernando Barcelos (RS)
Presidente/*President*

Maria Elizabeth Menezes (SC)
Vice-Presidente/*Vice-President*

Lenira da Silva Costa (RN)
Secretária-Geral/*General Secretary*

Mauren Isfer Anghebem (PR)
Secretária/*Secretary*

André Valpassos Pacifici Guimarães (RJ)
Tesoureiro/*Treasurer*

Paulo Aparecido Brandão Pinto (SP)
Tesoureiro Adjunto/*Assistent Treasurer*

Conselho Fiscal/*Fiscal Board*
Titulares/Holders
Vanderlei Eustáquio Machado (MG)
Alverne Passos Barbosa (GO)
Jurandi David da Silva (PE)

Suplentes/*Alternates*
Nilson Lima Lopes (BA)
Tereza Neuma de Souza Brito (RN)
Paulo Roberto Hatschbach (PR)

Endereço para correspondência/*Editorial Office*
Rua Vicente Licínio, 99 - Tijuca
Rio de Janeiro, RJ - Brasil
20270-902 – Fone: 21 2187-0800 – Fax: 21 2187-0805 E-mail: rbac@sbac.org.br

Afiliações/*Affiliations*

ISQua · IFCC · Clinical and Laboratory Standards Institute · Confederation Latinoamericana de Bioquímica Clínica · Asociación Mercosur de Normalización · ONA · ABNT Associação Brasileira de Normas Técnicas

Comitê Editorial/*Editorial Board*

Bioquímica Clínica/*Clinical Biochemistry*
Álvaro Largura (PR), Marcelo Quintão Mendes (MG), Geraldo Picheth (PR), Marileia Scartezini (PR), Aricio Treitinger (SC), Paolo Mocarelli (ITA), Dulcineia Saes Parra Abdalla (SP), Ary Henrique Filho (GO), Daniel Mazziota (AR), Antenor Henrique Pinto Pedrazzi (SP), Jane Maciel Almeida Baptista (MG), Marinez Oliveira Sousa (MG), José Edson P. da Silva (RS), Rafael Noal Maresco (RS)

Citologia Clínica/*Clinical Citology*
Rita Maria Amparo Bacelar Palhano (MA), Celso Rubens Loques Mendonça (RJ), André Valpassos Pacifici Guimarães (RJ), Carlos Eduardo de Queiroz Lima (PE), Rita Gorete Amaral (GO), Alexandre Sherlley Casimiro Onofre (SE), Silvia Helena Rabelo Guimarães (GO)

Controle de Qualidade/*Quality Control*
José Abol Corrêa (RJ), Luiz Fernando Barcelos (RS), Mateus Mandu de Souza (RJ), Celso Rubens Loques Mendonça (RJ), Gabriel de Souza Lima Oliveira (SP)

Endocrinologia/*Endocrinology*
Carlos Alberto Camargo (SP), Ana Maria Menezes (SP)

Toxicologia/*Toxicology*
Regina Helena Queiroz (SP), Maria da Graça Almeida (RN)

Microbiologia Clínica/*Clinical Microbiology*
Antônio Márcio Lopes (MG), Raimundo Diogo Machado (RJ), Estevão José Colnago (RJ), Amauri Braga Simonetti (RS), Cássia Maria Zoccoli (SC), Carmen Paz Oplusti (SP), Raissa Mayer R. Catão (PB)

Imunologia Clínica/*Clinical Immunology*
Mateus Mandu de Souza (RJ), Paulo Jaconi Saraiva (RS), Antônio Walter Ferreira (SP), Adelaide José Vaz (SP), Silvia Fernandes R. da Silva (CE), Manuela Berto Pucca (SP)

Parasitologia Clínica/*Clinical Parasitology*
Antônio Pedro Soares (MG), Geraldo Atilio de Carli (RS), Jerolino Lopes Aquino (MT), Alverne Passos Barbosa (GO), Mauren Isfer Anghebem Oliveira (PR)

Micologia Clínica/*Clinical Micology*
Paulo Murillo Neufeld (RJ), Maria José Gianini (SP), Regina Célia Candido (SP), Rosane Rhan (MT)

Biologia Molecular/*Molecular Biology*
Mario Hiroyuki Hirata (SP), Rosário Dominguez Crespo Hirata (SP), Marcelo Ávilla Mascarenhas (RS), Kelly Melo (SP), Maria Elizabeth Menezes (SC)

Hematologia Clínica/*Clinical Hematology*
Jorge Fernando Teixeira Soares (RJ), Marcos Kneip Fleury (RJ), Celso Spada (SC), Paulo César Naoum (SP), Julio Cezar Merlin (PR), Paulo Henrique da Silva (PR), Robson Ferreira Ferraz Santos (RJ), José Edson Paz da Silva (RS)

Entidades mantidas pela SBAC
Entities maintained by the SBAC

PNCQ – Programa Nacional de Controle de Qualidade/*National Program of Quality Control*
Coordenador/*Coordinator:*
Francisco Edison Pacifici Guimarães (RJ)

SNA / DICQ – Sistema Nacional de Acreditação/ *National System of Acreditation*
Coordenador/*Coordinator:*
André Valpassos Pacifici Guimarães (RJ)

CEPAC – Centro de Ensino e Pesquisa em Análises Clínicas
Post Graduation Center
Coordenadora/*Coordinator:*
Maria Elizabeth Menezes (SC)

CB-36 – ABNT
Superintendente/*Superintendent:*
Humberto Marques Tiburcio (MG)

CSM-20
Coordenador Técnico/*Technical Coordinator*
Luiz Fernando Barcelos (RS)

Comissões Institucionais/
Institutional Comissions

Coordenador Geral/*General Coordinator*
Luiz Fernando Barcelos (RS

Comissão de Congressos/*Congress Comission*
Coordenador Geral de Congressos/
General Congress Coordinator: Irineu K. Grinberg (RS)
Assessoria Científica/*Scientific Advice:*
Jerolino Lopes Aquino (MT); Luiz Fernando Barcelos (RS), Marcos Kneip Fleury (RJ)

Normas e Habilitação/*Norms and Qualification*
Coordenação/*Coordination:*
Celso Rubens Loques Mendonça (RJ)
Membros/*Members:* Elvira Maria Loureiro Colnago (RJ), Mateus Mandu de Souza (RJ), Estevão José Colnago (RJ), Luiz Fernando Barcelos (RS)

Ensino/*Education*
Paulo Murillo Neufeld (RJ), Celso Rubens Loques Mendonça (RJ), Marcos Kneip Fleury (RJ), Mateus Mandu de Souza (RJ)

Ética/*Ethics*
Henrique Tommasi Netto (ES), Francisco Einstein do Nascimento (CE), Maria da Conceição L. Oliveira (SE)

Volume 50/*Volume 50*

RBAC
SBAC Revista Brasileira de Análises Clínicas
Brazilian Journal of Clinical Analyses

Número 4/*Number 4*

Sumário/*Contents*

CARTA DO PRESIDENTE/*LETTER FROM THE PRESIDENTE*

304 As mudanças e o laboratório
The changes and the laboratory
Barcelos LF

EDITORIAL/*EDITORIAL*

305 Personagem da História da Saúde IV: Raymond Sabouraud
Personalities of the History of Health IV: Raymond Sabouraud
Neufeld PM

ARTIGO DE REVISÃO/*REVIEW*

309 Eumicetoma e actinomicetoma: uma breve revisão da literatura
Eumycetoma and actinomycetoma: a brief review of the literature
Pereira ACSF, Silva Júnior PP, Milan EP

315 O diagnóstico das síndromes mielodisplásicas: revisão da literatura
The diagnosis of myelodysplastic syndromes: literature review
Silva EB, Nascimento JA

321 Segurança transfusional no Brasil: dos primórdios ao NAT
Transfusion security in Brazil: from the beginnings to NAT
Martins TS, Nóbrega JOT

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO/*UPDATE*

327 Meningite bacteriana: uma atualização
Bacterial meningitis: an update
Teixeira AB, Cavalcante JCV, Moreno IC, Soares IA, Holanda FOA

330 Métodos de diagnóstico para a doença de Chagas: revisão da literatura
Diagnostic methods of Chagas disease: literature review
Alves DF, Muniz ASC, Abrel CDR, Freitas NR, Teixeira AB, Ferreira ES

ARTIGO ORIGINAL/*ORIGINAL ARTICLE*

334 Perfil dos pacientes com câncer de próstata em hospital de referência no estado de Pernambuco
Profile of prostate cancer patients in the reference hospital in the Pernambuco state
Barros DPO, Mota TR

339 Prevalência de anticorpos para o *Treponema pallidum* em uma clínica de hemodiálise do sul do Brasil
The prevalence of antibodies for the Treponema pallidum *in a hemodialysis clinic in south of Brazil*
Cardoso EK, Tartari DO, Nascimento DSF

Volume 50/*Volume 50*

RBAC
Revista Brasileira de Análises Clínicas
Brazilian Journal of Clinical Analyses

Número 4/*Number 4*

Sumário/*Contents*

345 Avaliação de isolados de *Staphylococcus aureus* provenientes de carne bovina moída comercializada no oeste de Santa Catarina
Evaluation of Staphylococcus aureus *isolates from bovine meat marketed west in Santa Catarina*
Costa GA, Fernandes BP

351 Avaliação microbiológica de sorvetes comercializados em Goiânia-GO
Microbiological evaluation of ice creams commercialized in Goiânia-GO
Hamú JRPN, Cardoso AM

358 Correlação entre valores de glicemia média estimada e glicemia em jejum
Relationship between values of estimated average glucose and fasting glucose
Anghebem MI, Oliveira AS, Greidanus CA, Mariano FS, Tomazi RM, Jahnel M, Lopes RJ, Picheth G

COMUNICAÇÃO BREVE/*SHORT COMMUNICATION*

365 Projeto de implantação da gestão da qualidade com base na norma PALC e metodologia ONA em um laboratório de análises clínicas
Project of quality management implementation based on the PALC standard and ONA methodology in a clinical analysis laboratory
Barbosa LO, Mansour SN

RELATO DE CASO/*CASE REPORT*

371 Ceratite micótica por *Acremonium* spp.: Relato de caso
Mycotic keratitis by Acremonium *spp.: Case report*
Zoppas BCA, Dedéa J, Pissaia C, Vieira JAM, Conzatti LP, Souza OE, Giustina ED

375 INSTRUÇÕES AOS AUTORES / *INSTRUCTIONS FOR AUTHORS*



Luiz Fernando Barcelos

As mudanças e o laboratório

The changes and the laboratory

Heráclito de Éfeso, pensador grego, disse em 540 AC que "*nada é permanente, exceto a mudança*". Não existe nenhuma novidade no fato de mudar; no entanto, o que caracteriza os dias de hoje é a grande velocidade com que as mudanças ocorrem.

É fundamental ser participativo tentando sempre contribuir na construção das mudanças enquanto elas estão acontecendo. Afinal, depois que essas mudanças são feitas o mercado não costuma mais perguntar nossa opinião sobre elas. Assim, criticar as novas tecnologias, os novos processos, as novas estratégias, etc., é o mesmo que perder tempo. O importante é buscar o melhor espaço para nos integrarmos às inovações.

A área laboratorial está convivendo, como nunca, com uma imensa quantidade de novas metodologias, equipamentos, conhecimentos, conceitos de qualidade e exigências regulatórias, o que a obriga a se manter em contínua transformação. O laboratório de hoje não é igual ao de ontem e o laboratório de amanhã não será igual ao de hoje. Por isso, apesar do diploma universitário se tratar de uma habilitação legal que não necessita ser renovado, os conhecimentos adquiridos à época da diplomação precisam ser constantemente atualizados.

Charles Darwin dizia: *"Não é o mais forte da espécie que sobrevive, nem o mais inteligente. É aquele que melhor se adapta a mudanças"*. Da mesma forma, podemos inferir que a atualização de uma instituição depende de sua capacidade de se transformar continuamente, absorvendo e incorporando inovações. E, para tanto, precisa contar com um quadro de pessoas comprometidas com as mudanças.

O mercado não tem mais espaço para empresas defasadas em relação ao novo e amarradas ao "sempre fiz assim e deu certo". Muito se diz que as pessoas resistem às mudanças, o que é uma verdade – afinal, fazer sempre igual dá mais segurança e tranquilidade. No entanto, quando estas pessoas percebem que fazer diferente é o melhor para elas e para a instituição na qual trabalham, se tornam grandes aliadas das mudanças. Inovações não indicam que o que se faz está errado, mas que é possível fazer melhor.

"Ninguém sabe tudo", assim como "ninguém sabe nada": todos sabem alguma coisa. O grande desafio de um bom gestor é identificar o que cada um sabe de melhor, treinar os colaboradores e, por fim, colocar as pessoas certas nos lugares certos.

As melhores equipes não são as formadas por pessoas iguais, mas as compostas por pessoas diferentes que possuem objetivos iguais. Com o campeonato do mercado em realização, precisamos formar nossas melhores equipes.

Dr. Luiz Fernando Barcelos

Presidente da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC)

Personagem da História da Saúde IV: Raymond Sabouraud

Personalities of the History of Health IV: Raymond Sabouraud

"Sabouraud era capaz de falar sobre seu caráter moral,
sobre sua renda anual e sobre o que você tomou de café da manhã,
apenas olhando a raiz de seu cabelo"

Ralph Leroy Thompson
Glimpses of Medical Europe

Raymond Jacques Adrien Sabouraud foi um médico dermatologista cuja contribuição à micologia médica foi inestimável. Ele também contribuiu, de maneira importante, para o desenvolvimento da bacteriologia e da própria dermatologia como ciência médica.

Sabouraud nasceu em Nantes, na França, em 24 de novembro de 1864. Era filho de um pintor, apesar de sua família ter uma longa tradição de médicos. Em sua cidade natal, deu início aos estudos regulares, terminando, todavia, o secundário em Paris. Na cidade de Nantes, Sabouraud ingressou na Faculdade de Medicina, indo depois também para Paris concluir o curso médico. Em 1884, iniciou um estágio no serviço de Benjamin Ball (1834-1893), no Hospital Laënnec. No ano de 1885, ele se voluntariou para o serviço militar na região de Lille. Em 1887, foi para o hospital Cochin, em Paris, para estudar com Georges Saintford Octave Dujardin-Beaumetz (1833-1895), que havia inaugurado, naquela época, um laboratório de química e microbiologia em seu serviço.


RAYMOND SABOURAD, M.D.
1864-1838

Em 1889, ainda como estudante, iniciou sua especialização em dermatologia, após uma rápida passagem pelo serviço de Louis Anne Jean Brocq (1856-1928). Nesse serviço, Sabouraud teve revelada, definitivamente, sua vocação para a dermatologia. Em 1890, ele começou a trabalhar como estagiário com Jean Baptiste Emile Vidal (1825-1893) e Ernest Henri Besnier (1831-1909), no Hospital Sant Louis, e com Edouard Francis Kirmisson (1848-1927), no Hospital des Enfants-Assistés. No Hospital Saint Louis, trabalhou, inicialmente, com sífilis, mas, por influência de Besnier, voltou suas atenções para as dermatofitoses. Sabouraud, nesse ano de 1890, matriculou-se no curso básico de bacteriologia do Instituto Pasteur, coordenado por Pierre Paul Emile Roux (1853-1933), um dos cofundadores dessa instituição. Nesse tempo, Louis Pasteur (1822-1895), apesar da idade, ainda frequentava cotidianamente os laboratórios e as aulas de microbiologia de seu instituto.

Em 1891, começou um trabalho no Hospital Saint Antonie, onde, incentivado por Roux, criou um modesto laboratório de bacteriologia e aí, entre outras pesquisas, trabalhou com sífilis. Em 1892, Sabouraud tornou-se interno no serviço

Recebido em 18/02/2019
Aprovado em 18/02/2019
DOI: 10.21877/2448-3877.201900824

de Besnier, que, juntamente com Brocq, foram seus grandes professores na área da dermatologia. Contudo, Roux e Élie Metchnikoff (1845-1916) foram seus maiores incentivadores no campo da microbiologia.

Nesse mesmo ano de 1892, Sabouraud desenvolveu um meio de cultura padrão para isolamento e identificação de fungos dermatófitos e outros fungos patogênicos, que ficou mundialmente conhecido como ágar de Sabouraud e cuja formulação inclui, até os dias atuais, peptona, glicose, ágar-ágar e água. Aplicando rigorosamente os métodos pasteurianos (exame clínico minucioso, redação detalhada das observações feitas a partir das lesões superficiais, exame microscópico do pelo e das escamas de pele acometidos, criação de uma coleção de preparações teciduais permanentes para comparações futuras, realização de cultura das amostras clínicas de cada caso estudado e preservação e estocagem dos isolados clínicos no laboratório), Sabouraud conduziu extensa investigação acerca dos agentes etiológicos fúngicos e seu papel nas dermatofitoses, bem como em relação ao aspecto clínico e patológico e forma de contágio dessas infecções superficiais.

Com sua peculiar técnica de trabalho, empregando clínica, microscopia e cultura, Sabouraud foi capaz de distinguir duas formas de *Tinea capitis* infantil, a partir de avaliações da sintomatologia e da observação microscópica da presença de esporos pequenos e grandes nos pelos, em diferentes lesões. Esses estudos redundaram numa publicação (*Contribution à l'étude de la trichophytie humaine*), na qual Sabouraud definiu a etiologia de alguns casos clínicos investigados como sendo *Trichophyton microsporum*. Importa mencionar que, ao preparar sua tese de doutorado, Sabouraud se deparou com os estudos publicados pelo húngaro David Gruby (1810-1898) que, 50 anos antes, tinha relatado achados microscópicos semelhantes. Desse modo, Sabouraud percebeu que seu *T. microsporum* apresentava as mesmas características micromorfológicas do *Microsporum audouinii* que fora identificado e classificado por Gruby e associado à contagiosa *Tinea Sycosis*, fazendo-o crer que se tratava do mesmo microrganismo. Em função disso, Sabouraud deu todos os créditos à descoberta de Gruby, que denominara o agente fúngico investigado com o nome de um famoso botânico francês, Jean Victor Audouin (1797-1841).

Em 1893, associou-se a Eugène Bodin, no laboratório Alibert, publicando diversos trabalhos sobre dermatófitos e dermatofitoses. Nesse ano de 1893, Sabouraud apresentou à sociedade francesa de dermatologia mais de 50 espécies fúngicas envolvidas em infecções de pele e pelos estudadas e caracterizadas morfológica e clinicamente por ele e pelo seu grupo de pesquisa. Em decorrência de todo esse trabalho com os fungos patogênicos, ainda no ano de 1893, Sabouraud foi convidado, por Roux, a integrar o corpo de professores do Instituto Pasteur, lecionando micologia médica.

Em 1894, Sabouraud defendeu sua tese de doutorado intitulada *Les trichophyties humaines*, que continha também um atlas de ilustrações e fotografias em micologia médica. Nesse mesmo ano, foi nomeado chefe do laboratório de Jean Alfred Fournier (1832-1914), no Hospital Saint Louis, ficando no cargo até 1897. Em 1896, Sabouraud foi designado relator/consultor para questões sanitárias relacionadas à *Tinea trichophytica*. Em 1897, foi convidado pelo Conselho Municipal da Cidade de Paris a dirigir a Escola Lailer do Hospital Saint Louis e o laboratório de *tineas.* Essa escola estava associada ao Hospital Saint Louis e era um misto de educandário e hospital com uma capacidade para 300 leitos reservados para o tratamento de jovens enfermos com dermatofitoses. De fato, foi nessa escola e no Hospital Saint Louis que Sabouraud realizou a maior parte de suas pesquisas sobre doenças fúngicas, elucidando muitos dos aspectos ligados à

etiologia, patologia, parasitologia e tratamento desses processos. Como consequência de sua presença nessas instituições, muitas comunicações em congressos, artigos originais, monografias e livros foram publicados por Sabouraud, no decorrer de sua vida profissional.

Em 1904, em colaboração com Henri Noiré (1878-1937), desenvolveu um método físico de epilação completa para tratamento da *Tinea capitis*, empregando raio X, o que reduziu sensivelmente o tempo necessário para o tratamento dessa enfermidade, além de revolucionar a terapia antifúngica das dermatofitoses e diminuir sua incidência na França. A radiação era aplicada no local da lesão, através de um equipamento de grandes dimensões. Sabouraud também desenvolveu um método para monitorar a quantidade de radiação aplicada no paciente, utilizando pastilhas de platinocianeto de bário, chamadas de Pastilhas de Sabouraud-Noiré, que mudavam de cor com a exposição à radiação. Uma escala padrão era utilizada para comparação da cor obtida e possuía três cores básicas: uma correspondente à cor do platinocianeto de bário, sem exposição à radiação, outra correspondente à dose 4H (Unidades de Holznecht), necessária para que se verificassem os primeiros sinais de reação dermatológica, e a última correspondente à dose máxima permitida sem causar dermatite, apenas efeito depilatório (5H). Além do estudo sobre as dermatofitoses, Sabouraud também se interessou pela investigação sobre a microbiota cutânea, sífilis, infecções superficiais por *Streptococcus*, impetigo e suas formas, líquen plano e corpos de Civatte, degeneração coloidal das células da camada de Malpighi e dermatoses seborreicas, alopécias, eczematoides por pitiríases, entre outras. Sabouraud ainda estudou a fisiopatologia da calvice, estabelecendo, em Paris, uma famosa clínica para seu tratamento.



Sua produção bibliográfica foi considerável e cobriu uma extensa área de estudo e pesquisa em dermatologia e micologia. Entre artigos, livros, coleções e enciclopédias, podem ser citados: *Diagnostic et traitement de la pelade et des teignes de l'enfant* (1895), *Les maladies séborrhéques: séborhée, Acné, Calvitie* (1902), *Traité des maladies du cuir chevely - 5 volumes* (1902-1929), *Les maladies desquamatives: pityriasis et alopécies pelliculaires* (1904), *Les maladies cryptogamiques* (1910), *Les teignes* (1910), *Pyodermites et eczema* (1928) e *Pelade* (1930). Particularmente, *Les teignes* foi uma das mais importantes contribuições ao desenvolvimento e progresso da micologia médica e laboratorial. Como professor, Sabouraud proferiu palestras, aulas e cursos por toda a França e em muitos países europeus, bem como foi preceptor e orientador de um enorme

contingente de médicos e profissionais de saúde. Diversas sociedades científicas internacionais o convidaram a participar como associado e membro honorário. Homenagens e condecorações oferecidas por diferentes instituições eram frequentes. Sabouraud era considerado pelos seus contemporâneos como um homem de grande humildade, gentil, dono de uma inteligência refinada e de uma incansável capacidade de trabalho.

Em sua vida privada, era um artista, sendo pintor e escultor, fazendo, inclusive, ele mesmo, muitas das ilustrações médicas que utilizava em suas publicações, além de esculturas de personalidades do Hospital Saint Louis. Sabouraud faleceu em 04 de fevereiro de 1938, em Paris, aos 74 anos, após uma curta enfermidade.

BIBLIOGRAFIA

- Ainsworth GC. Introduction to the history of medical and veterinary mycology. Cambridge. Cambrigde University Press. 2002, 228p.
- Ainsworth GC. Introduction to the history of mycology. Cambridge. Cambrigde University Press. 2009, 359p.
- Anonymous. Raymond Sabouraud (1864-1938) French dermatologist. Journal of the American Medical Association.1970; 214 (2): 363-364.
- Anonymous. Raymond Sabouraud (1864-1938). Annales de l'Institut Pasteur. 1938; 60(4): 345-350.
- Behcet PE. Raymond Jacques Sabouraud. Journal of Investigative Dermatology. 1938; 1: 171-174.
- Li VCY, Parry Davies AJ, Yesudian PD. Raymond Sabouraud (1864-1938): looking through the hyphae. British Journal of Dermatology. 2015; 173 (Suppl. S1): 187.
- Pautrier LM. Raimond Sabouraud (1864-1938). Annales de Dermatologie et Syphiliologie. 1938; 9: 275-297.
- Pereira AMR. Estudo do Impacto da descoberta dos raios-X e das suas aplicações médicas em Portugal. 2012. 196f. Dissertação (Mestrado em Química - Química, Saúde e Nutrição) - Universidade de Lisboa, Portugal, 2012.

Paulo Murillo Neufeld, PhD
Editor-Chefe da Revista Brasileira de Análises Clínicas

Eumicetoma e actinomicetoma: uma breve revisão da literatura

Eumycetoma and actinomycetoma: a brief review of the literature

Ana Cristina Santos Fernandes Pereira[1]
Pedro Pereira da Silva Júnior[1]
Eveline Pipolo Milan[2]

Resumo
Micetoma é uma infecção que acomete o tecido subcutâneo após a inoculação de microrganismos na pele em locais de pequenos traumas. Caracteriza-se pela ocorrência de tumoração, associada à formação de fistulas e à drenagem de grãos. Trata-se de um grupo de infecções subcutâneas de difícil tratamento com epidemiologia bem definida, acometendo preferencialmente trabalhadores rurais do gênero masculino. Os agentes causadores podem ser fungos ou bactérias. Este artigo propõe-se à revisão dos dados recentes da epidemiologia e tratamento dessas infecções.

Palavras-chave
Micetoma; Actinomicose; Diagnóstico; Tratamento

INTRODUÇÃO

As micoses subcutâneas constituem um grupo heterogêneo de doenças de etiologia fúngica que têm em comum o fato de se desenvolverem no sítio onde ocorre um trauma transcutâneo. Este grupo inclui: esporotricose, cromoblasmotomicose, feohifomicoses, zigomicose, eumicetoma, rinosporidiose e lacaziose.[1]

Micetoma é uma infecção que acomete o tecido subcutâneo após a inoculação de microrganismos na pele em locais de pequenos traumas. Caracteriza-se pela ocorrência de tumoração, associada à formação de fistulas e à drenagem de grãos. Entretanto, outros tecidos, como ossos e articulações, também podem ser secundariamente comprometidos.[2] Os micetomas são um importante grupo de infecções subcutâneas notoriamente difíceis de tratar. Nas últimas décadas, houve pouco progresso no tocante ao tratamento desta patologia.[3]

Em 1842, Gill, em Madura, na Índia, descreveu pela primeira vez esta síndrome clínica que chamou de *foot tumor.* Em 1846, Colebrook descreveu esta mesma enfermidade e lhe deu o nome de *Madura foot*. O pesquisador Vandyke Carter, em 1860, provou a natureza micótica do quadro descrito por Gill e analisou também vários aspectos da doença, como localização anatômica, evolução, destruição óssea, cor dos grãos e a maior incidência no sexo masculino. O autor denominou a enfermidade como Micetoma, termo utilizado até os dias atuais.[4]

Em 1906, foi proposto o nome Brumpt Madurella para um fungo isolado de um grão preto, retirado de uma lesão de micetoma.[5]

Pinoy, em 1913, dividiu micetoma em dois grupos, um causado por fungos verdadeiros, o eumicetoma, e o outro grupo causado por bactérias, actinomicetoma.[5]

Em relação ao actinomicetoma, em 1888, Nocard descreveu uma enfermidade causada por actinomiceto aeróbico, e, em 1890, Eppinger apresentou o primeiro caso de infecção por *Nocardia* spp. no ser humano. Murray, em 1961, descreveu detalhadamente essa doença, relatando cerca de 179 casos.[6]

O gênero *Nocardia* abrange um grupo de bactérias ambientais que geralmente infectam hospedeiros imunodeprimidos. Essas bactérias podem ser encontradas no solo, nas plantas em decomposição e outras matérias orgânicas, bem como na água doce e salgada.[7]

EPIDEMIOLOGIA

Os micetomas podem ser causados por vários agentes etiológicos distintos. Eumicetoma é o termo empregado quando a infecção é causada por fungos verdadeiros (eumicetos). Actinomicetomas, para os casos em que o agente etiológico é uma bactéria Gram-positiva filamentosa. Os actinomicetomas endógenos são causados por bactérias pertencentes principalmente ao gênero *Actinomyces*. Já os actinomicetomas exógenos são causados, sobretudo,

[1]*Farmacêutica especialista em Análises Clínicas – Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) – Natal-RN, Brasil.*
[2]*Professora Associada em Departamento de Infectologia – Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) – Natal, RN, Brasil.*

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) – Natal-RN, Brasil.

Recebido em 27/10/2017
Artigo aprovado em 07/11/2018
DOI: 10.21877/2448-3877.201800632

por bactérias do gênero *Nocardia*. Na botriomicose, os agentes etiológicos mais frequentes são *Staphylococcus aureus* (40%) seguido por *Pseudomonas* spp. (20%).[8]

Entretanto, outros microrganismos são descritos, tais como: *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus* spp., *Actinobacillus lignieresii*, entre outros.[9,10]

Nocardia é uma bactéria Gram-positiva que cresce em aerobiose. Ao contrário de outras bactérias Gram-positivas, estas se apresentam como uma bactéria filamentosa, com diferentes graus de ácido-resistência na microscopia direta.[11]

Actinomyces são bactérias anaeróbicas Gram-positivas que pertencem à microbiota da boca, do trato genital feminino e do intestino. Esse microrganismo só penetra na mucosa após uma lesão tecidual.[12] Trata-se de uma bactéria de baixa patogenicidade, mas que pode causar enfermidades quando há uma porta de entrada. Alguns desses agentes invadem tecidos e formam finos grânulos.[13]

As espécies patogênicas de *Actinomyces* são encontradas exclusivamente em seres humanos, o que explica sua forma de contaminação ser conhecida como endógena. Estes microrganismos necessitam de um ambiente de microaerofilia para se instalarem.[14] Actinomicose orocervicofacial é a forma mais frequente da doença, sendo observada em 55% dos casos.[15,16]

Os agentes causadores dos diferentes tipos de micetoma exógeno são importantes saprófitos do solo. A porta de entrada é através de algum traumatismo na pele por algum material contaminado, tais como espinhos.[3]

Os agentes etiológicos mais frequentes dos eumicetonas pertencem aos gêneros *Madurella*, *Leptosphaeria*, *Pyrenochaeta*, etc.[17-19] Outros gêneros, tal como *Exophiala,* são mais raramente descritos.[20,21]

No Brasil, os eumicetomas são causados mais frequentemente por três espécies de fungos: *Madurella grisea*, *Madurella mycetomatis* e *Exophiala jeanselmei*, nessa ordem de frequência.[22]

Micetomas raramente são diagnosticados em áreas de clima temperado. A maioria dos casos é descrita em regiões tropicais onde esses agentes são endêmicos, especialmente em alguns países da África ocidental, como Senegal, Mali, Mauritânia e na Índia.

Na América Latina, a maioria dos casos foi relatada no México, Venezuela, Colômbia, Argentina e no Brasil.[23,24]

Os estados brasileiros que contribuem com maior número de casos dessa doença são aqueles que se localizam acima do Trópico de Capricórnio: a maioria deles encontra-se na região nordeste.[22] As áreas endêmicas são geralmente áridas, com curta estação chuvosa e uma pequena variação na temperatura, seguida por um período mais seco. Essa condição climática propicia a sobrevivência desses fungos no seu habitat natural.[23]

A frequência de micetoma é maior em homens, com uma proporção de 3 a 5:1.[25] São mais comumente observados em moradores rurais que exercem atividades ao ar livre, como agricultores, pastores, etc. Essa enfermidade geralmente afeta preferencialmente adultos entre 20 e 40 anos, no entanto, pode ocorrer em crianças e idosos em regiões endêmicas. Não é transmissível de animal para humano ou humano para humano.[26]

Nocardia é geralmente um patógeno oportunista, desta feita, a maioria das infecções ocorre em pacientes com imunossupressão, tais como portadores de linfoma, neoplasias, VIH, transplantados e os que fazem uso de medicamentos imunossupressores por longo tempo. Apenas 1/3 dos pacientes infectados por essa bactéria são imunocompetentes.[27]

Independente do *status* imunológico do paciente, o isolamento de *Nocardia* em qualquer sítio deve ser considerado relevante.[28,29]

As infecções por *Actinomyces* predominam no sexo masculino e em adultos jovens.[30,31] A doença parece ser mais frequente em pacientes com idade entre 21-50 anos no gênero masculino e, em pacientes do sexo feminino, a maior incidência é encontrada entre 11- 40 anos.[32] Não há predisposição racial ou fatores geográficos que influenciem na prevalência desta enfermidade.[30]

A maioria dos casos de actinomicose cervical é de origem ontogênica e ocorre predominantemente em indivíduos imunocompetentes.[33]

MANIFESTAÇÕES CLINICAS

Após o trauma e a inoculação no tecido subcutâneo, a lesão permanece indolor até a sua extensão para tecidos mais profundos e ossos. O período de incubação pode variar de algumas semanas a vários meses.[34]

O típico quadro clínico caracteriza-se pela observação de uma massa subcutânea indolor, com crescimento, lentamente progressivo, formando vários seios de drenagem, com eliminação de pus e aglomerados de fungos sob a forma de "grãos" (Figuras 1 e 2).[35]

No tecido do hospedeiro, ocorre uma resposta inflamatória caracterizada pela presença de infiltrado neutrófilo e a formação de granulomas. O tecido comprometido, normalmente contém grãos. Esses agregados de estruturas fúngicas têm coloração variável, dependendo do agente causador.[36]

A cor, forma e tamanho dos grãos são importantes para identificar o agente causador do micetoma (Tabela 1) e também para avaliar o prognóstico da doença. Os micetomas com grãos brancos são aqueles produzidos pelos seguintes agentes: *Actinomadura madurae*, *Nocardia cavia* e *Nocardia brasilienses*; os marrons, por *Madurella mycetomatis*; os negros, por *Madurella grisea*,



Figura 1. Micetoma causado por Exophiala jeanselmei *(acervo pessoal).*



Figura 2. Micetoma causado por Madurella *spp., com várias portas de entrada (acervo pessoal).*

Tabela 1 - Característica macroscópica dos grãos (Rev Argent Dermatol 2009; 90: 50-62)

Microrganismo	Cor do Grão	Tamanho aproximado
	Actinomicetomas	
Actinomadura madurae	Rosado	0,5-5 mm
Streptomyces pelletieri	Vermelho	0,3-0,5 mm
Streptomyces somaliensis	Amarelo	0,5 -2 mm
Nocardia brasiliensis	Branco Amarelado	0,5 mm
Nocardia asteroides	Amarelado	25-150 ?m
Nocardia caviae	Branco	
	Eumicetoma	
Madurella mycetomatis	Marrom	70 mm
Madurella grisea	Preto	0,3-0,6 mm
Leptosphaeria senegalensis	Preto	0,5 - 2 mm
Leptosphaeria tompkinsii	Preto	0,5- 2 mm
Pyrenochaeta romeroi	Preto	
Exophiala jeanselmei	Preto-Marrom	0,2-0,3 mm
Pseudoallescheria boydii	Branco	
Neostestundia rosatti	Branco-Bege	0,5-1 mm

Leptosphaeria senegalensis, *Leptosphaeria tompkinsii*, e *Pyrenochaeta romeroi*, e, finalmente, os vermelhos, que são encontrados unicamente no gênero *Streptomyces pelletieri*.[34]

Infecções não tratadas, eventualmente destroem o tecido circundante, incluindo o osso e, por vezes, requerem amputação. O aspecto radiológico mais frequente dos micetomas caracteriza-se por edema de tecidos moles, seguido por esclerose óssea, cavidades ósseas e reação periosteal.[37] Actinomicose cervicofacial é a forma mais comum desta doença.[38,39]

Os locais mais frequentemente envolvidos incluem: espaço submandibular, glândula parótida, dentes, língua, cavidade nasal, gengival, oral e hipofaringe, face medial do ariepiglótico, espaço parafaríngeo, área hioide e a área de cartilagem da tireoide, região frontal, gânglios do pescoço.[40,41]

Actinomyces são bactérias geralmente de baixa patogenicidade e que não conseguem penetrar em tecido e mucosa saudáveis. Portanto, causam doenças a partir de uma lesão tecidual anterior,[42] após procedimento cirúrgico e/ou manipulações dentárias, em pacientes apresentando má higiene oral ou cárie, após tratamento odontológico recente que geralmente envolve extração de um molar inferior. *Actinomyces* pode estar presente também em abcessos e fibroses. A infecção pode se estender para os músculos e ossos adjacentes,[43] especialmente a mandíbula.

Os fatores predisponentes para a infecção por *Actinomyces* são: desnutrição, radioterapia, alcoolismo, diabetes, imunossupressão, neoplasias.

Actinomyces pode ainda causar uma rara doença conhecida como actinomicose pélvica, que tem sua patogenicidade pouco conhecida e uma maior frequência em mulheres jovens em uso prolongado de dispositivo intrauterino.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO-LABORATORIAL

O diagnóstico de micetoma é realizado através dos aspectos clínicos e da identificação do agente etiológico no tecido. No caso dos eumicetomas, a identificação fúngica é realizada através dos caracteres micromorfológicos, incluindo microscopia eletrônica para a visualização da conidiogênese, temperatura de crescimento das colônias e raramente citometria de fluxo[44] ou, então, através de provas imunoquímicas, hidrólise da tirosina e hibridização de DNA. Atualmente, a identificação por técnicas de biologia molecular tem grande importância, visto que os agentes podem ter esporulação lenta, o que retarda a conclusão da identificação do gênero e espécies pelas técnicas morfológicas.[35]

O diagnóstico realizado pela análise microbiológica é otimizado quando o material é coletado por biópsia ou pequena cirurgia, com a finalidade de se obter o tecido contendo o agente causador. Esse procedimento evita o

crescimento de possíveis contaminantes. O crescimento dos fungos que causam eumicetoma é bastante lento, por isso a cultura tem que ser incubada por até seis semanas para poder ser considerada negativa. Cortes histológicos revelam granulomas com grãos no interior do abscesso.[45]

Os sinais e sintomas iniciais comumente encontrados nas infeções, tais como febre, início súbito de dor cervicofacial, edema, eritema e supuração podem estar ausentes na actinomicose cervicofacial.[46]

O diagnóstico precoce da actinomicose pélvica é de extrema importância, permitindo assim o tratamento com antibióticos e evitando uma intervenção cirúrgica.[47,48]

Existe certa dificuldade no isolamento dos *Actinomyces* na cultura microbiológica, devido ao fato desses microrganismos serem anaeróbicos e de exigirem mais de 14 dias de anaerobiose estrita.[49]

Relatos de culturas negativas têm sido reportados.[38,50] O diagnóstico definitivo da actinomicose é otimizado pela realização do exame histopatológico após a excisão, aspiração com agulha fina ou biópsia, revelando a presença de grânulos de enxofre.[51,52]

Nocardia pode ser semelhante aos *Actinomyces* na coloração de Gram, no entanto, *Actinomyces* não são ácido-resistente e só crescem em anaerobiose.[7]

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O principal diagnóstico diferencial dos eumicetomas são as actinomicoses; outras enfermidades como esporotricose cutânea, neoplasias, Sarcoma de Kaposi, sífilis, lepra e leishmaniose cutânea podem se assemelhar ao eumicetoma em algum estágio da sua evolução. Na histopatologia, os eumicetomas devem ser diferenciados da botriomicose.[53]

Deve ser dada uma ênfase maior ao pseudomicetoma, pois este é mais difícil de se distinguir clinicamente do eumicetoma.

O pseudomicetoma, causado por *Mycobacterium tuberculosis*, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococcus aureus* pode apresentar quadro clinico idêntico ao micetoma, porém jamais apresentará a eliminação dos grãos anteriormente mencionados.[34]

O diagnóstico da actinomicose cervicofacial se torna bem complexo. Em um estudo realizado por Park et al.,[40] em quatro dentre sete casos se pensa em tumor maligno, em outros dois casos, a tumoração é diagnosticada como neoplasia ou doença granulomatosa baseada no diagnóstico radiológico.

TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

O tratamento dessa enfermidade ainda é um problema, pois vários fármacos podem ser utilizados, com diferentes resultados. Entretanto, o que todas têm em comum é o longo período de tratamento. Micetoma é uma patologia que não apresenta mortalidade alta, mas a sua cronicidade tem como consequência elevada morbidade.[34]

Os actinomicetomas respondem melhor ao tratamento clínico que os eumicetomas. Dentre os actinomicetomas, observamos que existe melhor resposta terapêutica aqueles causados por *Nocardia* spp. em relação aos outros agentes etiológicos, *Actinomadura madurae* e *Streptomyces somaliensis*.

A penicilina continua a ser o tratamento de escolha para infecções por *Actinomyces*, desde a introdução por Nichols e Herrel em 1948.[50]

A maioria dos pacientes faz uso de antimicrobianos durante um período de uma a quatro semanas, quando a penicilina é combinada com metronidazol, ampliando o espectro de ação e deixando o ambiente desfavorável para o crescimento de *Actinomyces*.[54]

Nos casos de monoterapia com penicilina, o tratamento tem a média de 52 semanas de duração;[55] o tratamento por via intravenosa é geralmente interrompido e substituído por antibióticos orais quando a melhora clínica é observada, impedindo a administração intravenosa prolongada de antibióticos.

A ocorrência do comprometimento ósseo ou de outros órgãos internos dificulta o tratamento em detrimento daqueles onde há comprometimento apenas de tecido subcutâneo e que apresenta melhor resposta à terapêutica antifúngica.[34]

A maioria dos casos de micetoma actinomicótico causado por *Nocardia* spp. responde bem ao tratamento convencional, que pode ser realizado com sulfametoxazol com trimetropima + dapsona ou amicacina.[5,8]

O tratamento do eumicetoma deve ser conduzido pelos dados clínicos, micológicos e histopatológicos para se concluir qual o melhor antifúngico a ser prescrito por um longo período de 8 a 24 meses. Itraconazol e terbinafina são as drogas de escolha para o tratamento dos eumicetomas, mas posaconazol e voriconazol são novas opções com excelente resposta.[2,56]

A padronização de um tratamento para nocardiose é difícil por causa da falta de estudos prospectivos controlados. O gênero *Nocardia* apresenta um perfil de sensibilidade *in vitro* bem variável, de modo que o tratamento deve ser individualizado.[57]

As sulfonamidas, incluindo sulfadiazina e sulfametoxazol foram os antimicrobianos de escolha nos últimos cinquenta anos.[58] Mesmo sem o conhecimento da eficácia do trimetopim, a sulfametoxazol com trimetopim (SMX-TMP) é o mais utilizado nos Estados Unidos, sendo ativo contra a maioria das espécies de *Nocardia*. No entanto, *Nocardia otitidiscaviarum* é comumente resistente ao SMX-TMP e *Nocardia nova* e *Nocardia farcinica* são ocasionalmente resistentes.[59]

Outras alternativas terapêuticas para o tratamento da nocardiose incluem: amicacina, imipenem, meropenem, ceftriaxona, cefotaxima, moxifloxacino, levofloxacino, linezolida, tigeciclina e amoxacilina com ácido clavulânico. Imipenem apresenta melhor atividade que o meropenem e ertapenem contra as espécies de *Nocardia*.[60]

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Em alguns casos se faz necessária abordagem cirúrgica quando o tratamento medicamentoso não obtém uma resposta satisfatória. Pode-se chegar inclusive à amputação do membro afetado. Atualmente, o tratamento cirúrgico se faz cada vez menos necessário devido à boa ação dos fármacos e à procura aos serviços de saúde no início dos sintomas. O mesmo não se pode afirmar em relação aos eumicetomas, o qual geralmente necessita de tratamento cirúrgico combinado com antifúngicos.[34]

Nagler et al.[38] defendem a hipótese de que pacientes com actinomicose não respondem bem à terapia antimicrobiana antes da retirada dos grânulos e curetagem ou ressecção da lesão devido à presença de granulação no interior dos tecidos. De acordo com esses autores, esse procedimento cirúrgico facilita a ação dos antibióticos, reduzindo a duração do tratamento.

CONCLUSÃO

Visto que micetoma é uma doença que afeta principalmente pessoas de poucos recursos econômicos, procedentes de áreas rurais, é muito importante haver nas Unidades Básicas de Saúde equipes multiprofissionais capazes de conduzir adequadamente a investigação diagnóstica e de instituir a terapêutica adequada. Além disso, é fundamental que o SUS disponha da medicação em fluxo contínuo para dispensar durante todo o período do tratamento, que, muitas vezes, supera 12 meses.

E, finalmente, é essencial que membros dessa equipe acompanhem o paciente, se possível em visitas domiciliares, no sentido de garantir a adequada adesão ao tratamento instituído, com a finalidade de evitar o desenvolvimento de sequelas incapacitantes.

Abstract

Mycetoma is an infection that affects the subcutaneous tissue by the inoculation of microorganisms on the skin after minor traumas. It is characterized by the occurrence of tumor, associated with fistulae and grain drainage. It is a group of subcutaneous infections with difficult treatment and epidemiology well defined, affecting preferably male rural workers. The causative agents may be fungi or bacterias. This article proposes to review recent data on epidemiology and treatment of these infections.

Keywords

Mycetoma; Actinomycosis; Diagnosis; Treatment

REFERÊNCIAS

1. Queiroz-Telles F, McGinnis MR, Salkin I, Graybill JR. Subcutaneous mycoses. Infect Dis Clin North Am. 2003;17(1):59-85, viii.
2. Negroni R, Tobón A, Bustamante B, Shikanai-Yasuda MA, Patino H, Restrepo A. Posaconazole treatment of refractory eumycetoma and chromoblastomycosis. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2005;47 (6):339-46.
3. Ameen M, Arenas R. Developments in the management of mycetomas. Clin Exp Dermatol. 2009 Jan;34(1):1-7.
4. Zaias N, Taplin D, Rebell G. Mycetoma. Arch Dermatol. 1969; 99 (2): 215-25.
5. Welsh O. Mycetoma. Current concepts in treatment. Int J Dermatol. 1991;30(6):387-98.
6. Madeo V, Cordero A. Micetoma podal actinomicótico. Rev Arg Dermatol. 1966:50:38-43.
7. Wilson JW. Nocardiosis: updates and clinical overview. Mayo Clin Proc. 2012;87(4):403-7.
8. Bonifaz A, Flores P, Saúl A, Carrasco-Gerard E, Ponce RM. Treatment of actinomycetoma due to Nocardia spp. with amoxicilina-clavulonate. Br J Dermatol. 2007;156(2):308-311.
9. Fernandes NC, Maceira JP, Knackfuss IG. Fernandes N. Botriomicose cutânea. An Bras Dermatol. 2002;77:65-70.
10. Mehregan DA, Su WP, Anhalt JP. Cutaneous hotyomycosis. J Am Acad Dermatol. 1991;24(3):393-6.
11. Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ Jr. Clinical and laboratory features of the Nocardia spp. based on current molecular taxonomy. Clin Microbiol Rev. 2006;19(2):259-82.
12. Acquaro P, Tagliabue F, Confalonieri G, Faccioli P, Costa M. Abdominal wall actinomycosis simulating a malignant neoplasm: Case report and review of the literature. World J Gastrointest Surg. 2010; 2(7):247-50.
13. Russo TA. Agents of Actinomycosis. In: Mandell GLBJE, Dolin R. (ed). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases: Churchill Livingstone. 2009:2924-2931.
14. Sudhakar SS, Ross JJ. Short-term treatment of actinomycosis: two cases and a review. Clin Infect Dis. 2004;38(3):444-7.
15. Weese WC, Smith IM. A study of 57 cases of actinomycosis over a 36-year period. A diagnostic 'failure' with good prognosis after treatment. Arch Intern Med. 1975;135(12):1562-8.
16. Bennhoff DF. Actinomycosis: diagnostic and therapeutic considerations and a review of 32 cases. Laryngoscope. 1984;94(9): 1198-217.
17. Fahal AH, Sabaa AH. Mycetoma in children in Sudan. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2010;104(2):117-21.
18. Mahe A, Develoux M, Lienhardt C, Keita S, Bobin P. Mycetomas in Mali: causative agents and geographic distribution. Am J Trop Med Hyg. 1996;54(1):77-9.
19. Philippon M, Larroque D, Ravisse P. Mycetoma in Mauritania: species found, epidemiologic characteristics and country distribution. Report of 122 cases. Bull Soc Pathol Exot. 1992;85(2):107-14. [Article in French]
20. Al-Tawfiq JA, Amr SS. Madura leg due to Exophiala jeanselmei successfully treated with surgery and itraconazole therapy. Med Mycol. 2009;47(6):648-52.
21. Capoor MR, Khanna G, Nair D, Hasan A, Rajni, Deb M, et al. Eumycetoma pedis due to Exophiala jeanselmei. Indian J Med Microbiol. 2007;25(2):155-7.
22. Severo LC, Vetoratto G, Oliveira Fde M, Londero AT. Eumycetoma by Madurella grisea. Report of the first case observed in the southern Brazilian region. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1999;41 (2):139-42.
23. Ahmed AO, van Leeuwen W, Fahal A, van de Sande W, Verbrugh H, van Belkum A. Mycetoma caused by Madurella mycetomatis: a neglected infectious burden. Lancet Infect Dis. 2004;4(9):566-74.

24. Castro LG, Piquero-Casals J. Clinical and mycologic findings and therapeutic outcome of 27 mycetoma patients from São Paulo, Brazil. Int J Dermatol. 2008;47(2):160-3.
25. Negroni R, López Daneri G, Arechavala A, Bianchi MH, Robles AM. Clinical and microbiological study of mycetomas at the Muñiz hospital of Buenos Aires between 1989 and 2004. Rev Argent Microbiol. 2006;38(1):13-8. [Article in Spanish]
26. Jerez R, Schafer F, Fich F, García P, León P, González S. Actinomycotic mycetoma due to Actinomadura madurae. Rev Chilena Infectol. 2012;29(4):459-63. [Article in Spanish]
27. Beaman BL, Burnside J, Edwards B, Causey W. Nocardial infections in the United States, 1972-1974. J Infect Dis. 1976;134(3):286-9.
28. Long PF. A retrospective study of Nocardia infections associated with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Infection. 1994;22(5):362-4.
29. Young LS, Rubin RH. Mycobacterial and nocardial diseases in the compromised host. In: Rubin RH, Young LS, eds. A Clinical Approach to Infection in the Compromised Host. 4th ed. New York, NY: Kluwer Academic; 2002:257-61.
30. Bubbico L, Caratozzolo M, Nardi F, Ruoppolo G, Greco A, Venditti M. Actinomycosis of submandibular gland: an unusual presentation. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2004;24(1):37-9.
31. Das DK. Actinomycosis in fine needle aspiration cytology. Cytopathology. 1994;5(4):243-50.
32. Pulverer G, Schütt-Gerowitt H, Schaal KP. Human cervicofacial actinomycoses: microbiological data for 1997 case. Clin Infect Dis. 2003;37(4):490-7.
33. Lancella A, Abbate G, Foscolo AM, Dosdegani R. Two unusual presentations of cervicofacial actinomycosis and review of the literature. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2008;28(2):89-93.
34. Barry SN. Micetoma. Rev Argent Dermatol 2009;90:50-62.
35. Desnos-Ollivier M, Bretagne S, Dromer F, Lortholary O, Dannaoui E. Molecular identification of black-grain mycetoma agents. J Clin Microbiol. 2006;44(10):3517-23.
36. Pang KR, Wu JJ, Huang DB, Tyring SK. Subcutaneais fungal infections. Dermatol Ther. 2004;17(6):523-31. Erratum in Dermatol Ther. 2007;20(3):157.
37. Abd El-Bagi ME, Fahal AH. Mycetoma revisited. Incidence of various radiographic signs. Saudi Med J. 2009;30(4):529-33.
38. Nagler R, Peled M, Laufer D. Cervicofacial actinomycosis:a diagnostic challenge. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1997; 83(6):652-6.
39. Aguirrebengoa K, Romaña M, López L, Martín J, Montejo M, González De Zárate P. Oral and cervicofacial actinomycosis. Presentation of five cases. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2002;20(2):53-6. [Article in Spanish]
40. Park JK, Lee HK, Ha HK, Choi HY, Choi CG. Cervicofacial actinomycosis: CT and MR imaging findings in seven patients. AJNR Am J Neuroradiol. 2003;24:331-5.
41. Amrikachi M, Krishnan B, Finch CJ, Shahab I. Actinomyces and actinobacillus actinomycetemcomitans-Actinomyces-associated lymphadenopathy mimicking lymphoma. Arch Pathol Lab Med. 2000 Oct;124(10):1502-5.
42. Oostman O, Smego RA. Cervicofacial Actinomycosis: Diagnosis and Management. Curr Infect Dis Rep 2005;7(3):170-4.
43. Lewis MA. 'A cervicofacial infection due to Veillonella parvula in a patient with myxoedema'. Br Dent J 1989;166:437. http://dx.doi.org/10.1038/sj.bdj.4806877
44. Taguchi H, Tanaka R, Nishimura K, Miyaji M. Application of flow cytometry to differentiating Exophiala dermatitidis, E. moniliae and E. jeanselmei from each other. Mycopathologia. 1988;103(2):87-90.
45. Garnica M, Nucci M, Queiroz-Telles F. Difficult mycoses of the skin: advances in the epidemiology and management of eumycetoma, phaeohyphomycosis and chromoblastomycosis. Curr Opin Infect Dis. 2009 Dec;22(6):559-63.
46. Lang-Roth R, Schippers C, Eckel HE. Cervical actinomycosis. A rare differential diagnosis of parotid tumor. HNO 1998;46(4):354-8. [Article in German]
47. Hamid D, Baldauf JJ, Cuenin C, Ritter J. Treatment strategy for pelvic actinomycosis: case report and review of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2000 Apr;89(2):197-200.
48. Persson E, Holmberg K. A longitudinal study of Actinomyces israelii in the female genital tract. Acta Obstet Gynecol Scand. 1984;63 (3):207-16.
49. Miller M, Haddad AJ. Cervicofacial actinomycosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1998;85:496-508.
50. Gaffney RJ, Walsh MA. Cervicofacial actinomycosis: an unusual cause of submandibular swelling. J Laryngol Otol. 1993;107:1169-70.
51. Bochev V, Angelova I, Tsankov N. Cervicofacial actinomycosis - Report of two cases. Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica 2003;12:105-08.
52. Kawai M, Mizutani H, Ueda M, Hoshino T, Kaneda T. Cervicofacial actinomycosis: report of two cases. Nagoya J Med Sci. 1993 Mar; 55(1-4):83-8.
53. Venugopal PV, Venugopal TV. Actinomadura madurae mycetomas. Australas J Dermatol. 1990;31(1):33-6.
54. Moghimi M, Salentijn E, Debets-Ossenkop Y, Karagozoglu KH, Forouzanfar T. Treatment of cervicofacial actinomycosis: a report of 19 cases and review of literature. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2013 Jul 1;18(4):e627-32.
55. Ermis I, Topalan M, Aydin A, Erer M. Actinomycosis of the frontal and parotid regions. Ann Plast Surg. 2001;46(1):55-8.
56. Poncio Mendes R, Negroni R, Bonifaz A, Pappagianis D. New aspects of same endemic mycoses. Med Mycol. 2000;38 Suppl 1:237-41.
57. Muñoz J, Mirelis B, Aragón LM, Gutiérrez N, Sánchez F, Español M, et al. Clinical and microbiological features of nocardiosis 1997-2003. J Med Microbiol. 2007 Apr;56(Pt 4):545-50.
58. Mcneill MM, Brown JM, Hutwagner LC, Schiff TA. Evaluationof therapy for Nocardia asteroides complex infecton: CDN/NCID report. Infect Dis Clin Pract 1995;4(4):287-292
59. Lerner PI. Nocardiosis. Clin Infect Dis. 1996;22(6):891-905.
60. Cercenado E, Marín M, Sánchez-Martínez M, Cuevas O, Martínez-Alarcón J, Bouza E. In vitro activities of tigecycline and eight other antimicrobials against different Nocardia species identified by molecular methods. Antimicrob Agents Chemother. 2007 Mar;51(3): 1102-4.

Correspondência
Ana Cristina Santos Fernandes Pereira
e-mail anacristina16@hotmail.com

O diagnóstico das síndromes mielodisplásicas: revisão da literatura

The diagnosis of myelodysplastic syndromes: literature review

Emerson Barbosa da Silva[1]
Joyce Alves Nascimento[2]

Resumo
A síndrome mielodisplásica (SMD) é uma doença de diagnóstico complexo e, com bases nas contribuições encontradas na literatura, reunimos as principais ferramentas diagnósticas disponíveis na atualidade e sua aplicação, bem como o avanço nos métodos de diagnóstico, contribuindo para melhor compreensão da doença e futuras pesquisas. Este trabalho teve como objetivo apresentar as características da SMD, e apontar os exames realizados para o diagnóstico e seu avanço laboratorial, expondo as novas tecnologias para diagnóstico. Para realizar uma revisão bibliográfica, foi realizado um levantamento de artigos científicos publicados a partir de banco de dados confiáveis como PubMed, Bireme e SciELO, de 2000 a 2016. Foram utilizados os seguintes termos para a pesquisa: síndrome mielodisplásica, displasia e diagnóstico. Incluindo-se publicações no idioma Inglês e Português. A SMD, por se tratar de uma doença clonal ou não clonal, deve ser avaliada desde uma análise de sangue periférico, no qual observa-se uma alteração, e com o isso realizar uma investigação baseando-se em dados clínicos, histopatológicos, citogenéticos e na evolução do paciente. Sendo assim, requer profissionais altamente capacitados e que acompanhem a evolução dos critérios para o diagnóstico.

Palavras-chave
Síndromes mielodisplásicas; Evolução molecular; Doenças da medula óssea

INTRODUÇÃO

As síndromes mielodisplásicas (SMD), assim como as mieloproliferativas, são distúrbios originados na célula-tronco da medula óssea, participam de um grupo heterogêneo de doenças hematopoiéticas, possuem variados tipos de manifestação clínica e patológica e acometem indivíduos de todas as idades, principalmente adultos.

Na SMD há uma produção insuficiente de células sanguíneas, já em casos de doenças mieloproliferativas ocorre uma proliferação da linhagem mieloide, podendo ser de uma ou mais linhagens, e essas desordens frequentemente progridem para o desenvolvimento de uma Leucemia Mieloide Aguda (LMA). [1,2]

Por se tratar muitas vezes de um defeito clonal das células progenitoras, o diagnóstico é baseado então nos achados citológicos, no hemograma, histologia de medula óssea, bem como no cariótipo.[2,3]

Estes achados são importantes para se obter um diagnóstico fidedigno, porém, podem ocorrer citopenias periféricas em que os resultados clínicos e patológicos não são tão evidentes, como atipias de medula óssea não serem demasiadas, o cariótipo ser normal, ou não apresentar mitoses. Nestes casos, o diagnóstico pode ser difícil, por isso a importância de se desenvolverem novos métodos para o diagnóstico.[4]

A SMD é classificada em dois tipos: a primária, que ocorre normalmente em adultos e não possui uma etiologia totalmente esclarecida, porém estudos relatam a mutação do cromossomo 7 como um fator de risco para o desenvolvimento da doença. Já o tipo secundário está relacionado a agentes tóxicos, como quimioterapia e radioterapia, uso frequente de exames de imagem, substâncias químicas da indústria e agricultura.[2,5,6]

Em 1982, o Grupo Franco-Americano Britânico (FAB), propôs uma classificação baseada nos achados laboratoriais e clínicos encontrados. Esta classificação foi de grande valia para um diagnóstico mais preciso.[7,8]

Já em 1999, a Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs uma nova classificação, o que seria uma comple-

[1]*Especialista/Faculdade de Medicina do ABC - FMABC – Santo André-SP, Brasil.*
[2]*Bacharel/Faculdade de Medicina do ABC - FMABC – Santo André-SP, Brasil.*

Instituição: Faculdade de Medicina do ABC - FMABC – Santo André-SP, Brasil.

Recebido em 10/01/2018
Artigo aprovado em 07/11/2018
DOI: 10.21877/2448-3877.201800665

mentação da classificação de FAB, que associa a imunofenotipagem e a genética aos parâmetros clínicos, morfológicos e citoquímicos utilizados em FAB e também demais mudanças, promovendo estudos futuros e uma melhor compreensão da doença.[8]

JUSTIFICATIVA E OBJETIVO

A SMD é uma doença de diagnóstico complexo, e com bases nas contribuições encontradas na literatura reunimos as principais ferramentas diagnósticas disponíveis na atualidade e sua aplicação, bem como o avanço nos métodos de diagnóstico, contribuindo para melhor compreensão de doenças futuras e pesquisas.

Este trabalho tem como objetivo apresentar as características da SMD e apontar os exames realizados para o diagnóstico e seu avanço laboratorial, expondo as novas tecnologias para diagnóstico.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho tem como objetivo reunir vários dados de estudos já publicados, sintetizando assim uma revisão bibliográfica da literatura que possibilita uma melhor compreensão da síndrome mielodisplásica (SMD) bem como uma avaliação dos métodos utilizados para o diagnóstico da doença, possibilitando futuras conclusões, discussões e análises críticas de resultados, contribuindo para uma reflexão sobre a necessidade de novos estudos. Para realizar uma revisão bibliográfica, foi realizado um levantamento de artigos científicos publicados a partir de banco de dados confiáveis como Pubmed, Bireme e SciELO, de 2000 a 2016, incluindo-se publicações no idioma Inglês e Português. Foram utilizados os seguintes termos para a pesquisa: síndrome mielodisplásica, diagnóstico de síndromes mielodisplásicas, displasias.

SÍNDROME MIELODISPLÁSICA (SMD)

As síndromes mielodisplásicas (SMD), assim como as mieloproliferativas, acometem indivíduos de todas as idades, principalmente adultos e idosos; a idade média dos indivíduos acometidos varia entre 65 e 70 anos, sendo caracterizada pela associação de hematopoiese displásica e citopenias periféricas. Em idosos, o índice de incidência cresce com a idade, podendo superar a quantidade de casos de leucemias agudas mieloide e linfoide e as leucemias crônicas mieloide e linfoide.[3,7,9,10]

Apesar de não ser comum, estudos recentes revelam que o índice de crianças com diagnóstico de mielodisplasias tem aumentado nos últimos anos, e, por conta disso, é necessário criar um sistema cooperativo de profissionais de diversas áreas com interesses em vários aspectos da doença.[10]

A SMD pode ser classificada em dois grupos, a SMD primária e a SMD secundária. A primária não possui uma etiologia definida, há estudos que relatam tratar-se de uma desordem genética, na qual ocorre uma mutação do gene 7, que está associado à via de sinalização celular e defeitos nos mecanismos de reparo do DNA, o que o tornaria um fator de risco para o desenvolvimento da SMD. Já a SMD secundária é desenvolvida em decorrência de tratamentos quimioterápicos, principalmente com agentes alquilantes ou radioterápicos, geralmente alguns anos após a exposição; são raros os casos de SMD secundária, sendo considerada um pouco mais agressiva do que a SMD primária.[2,7,10]

Geralmente o paciente é diagnosticado com uma anemia, acompanhado de trombocitopenia; muitas vezes, no primeiro estágio, são assintomáticos, mas depois podem apresentar certos sintomas além da anemia: palidez, conjuntiva pálida, taquicardia, hipotensão, fadiga, cefaleia, intolerância ao exercício, insuficiência cardíaca ou enfisema. Os pacientes apresentam uma diminuição acentuada na formação de células sanguíneas, tornando difícil prevenir possíveis infecções; por conta disso possuem quadros frequentes de infecções bacterianas, e alguns podem apresentar pequenos sangramentos nas mucosas, púrpura, hematomas ou hemorragias graves, devido à trombocitopenia e disfunções plaquetárias. Se não tratada, a doença pode progredir a ponto de os blastos leucêmicos tomarem conta da medula e a doença se transformar em leucemia mieloide aguda.[2,10,11]

CLASSIFICAÇÃO FAB E OMS

Para auxiliar no diagnóstico, em 1982, o Grupo Franco-Americano Britânico (FAB) elaborou uma classificação da SMD baseada em aspectos morfológicos do sangue periférico e medula óssea (MO).[2,8]

Pela classificação de FAB, ela é dividida em subtipos, sendo esses a Anemia refratária (AR), Anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA), Anemia refratária com excesso de blastos (AREB), Anemia refratária com excesso de blastos em transformação (AREB-t) e Leucemia mielomonocítica crônica (LMMC).[2,3,8]

Na AREB e LMMC, no sangue periférico são encontrados menos de 5% de blastos, já em AR e ARSA é encontrado menos que 1%, enquanto que em AREB-t são encontrados mais de 5%. Sideroblastos em anel em medula óssea são encontrados menos de 15% em pacientes do subtipo AR, enquanto que são encontrados mais de 15% em ARSA; já em LMMC, no sangue periférico encontram-se mais de 1.000 mm³ de monócitos, e blastos na medula óssea são encontrados menos de 5% em AR e ARSA, enquanto que em AREB estão presentes cerca de 5%-20%,

e em AREB-t encontram-se de 21% a 30% e em LMMC cerca de1% a 20%. (Tabela 1) [2,3,8]

Em 2001, a Organização Mundial da Saúde (OMS) fez uma extensão da classificação de FAB, na qual utilizou dados de imunofenotipagem, genéticos, clínicos, citomorfológicos e citoquímicos, dividindo a SMD em oito subtipos, havendo, em 2008, uma reformulação, e atualmente é formada por sete subtipos: [3,7,8,9,12]

São eles:

Ø Citopenias refratárias com displasia de única linhagem (CRDU), que incluem a anemia refratária (NR), neutropenia refratária (NR), trombocitopenia refratária (TR).

Ø Anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA)

Ø Citopenia refratária com displasia de múltiplas linhagens (CRDM)

Ø Anemia refratária com excesso de blastos -1 (AREB-1)

Ø Anemia refratária com excesso de blastos - 2 (AREB-2)

Ø Síndrome mielodisplásica - não classificável - (SMD - NC)

Ø Síndrome mielodisplásica associada com del(5q) isolada.[12]

Tabela 1 - Classificação de FAB e suas características, segundo os aspectos morfológicos do sangue periférico e da medula óssea

	Anemia refratária (AR)	Anemia refratária com sideroblastos em anel (ARSA)	Anemia refratária com excesso de blastos (AREB)	Anemia refratária com excesso de blastos em transformação (AREB-t)	Leucemia mielomonocítica crônica (LMMC)
Blastos no Sangue Periférico (SP)	< 1%	< 1%	< 5%	> 5%	< 5%
Blastos na Medula Óssea (MO)	< 5%	< 5%	5 - 20%	21 - 30%	1 - 20%
Sideroblastos em anel (MO)	< 15%	> 15%	----	----	----
Monócito/mm³	----	----	----	----	> 1000mm³

DIAGNÓSTICO E SUA EVOLUÇÃO

Por ser a SMD, na maioria dos casos, inicialmente assintomática, os pacientes buscam atendimento médico para realizar exames de rotina e acabam descobrindo de forma acidental a doença através de um hemograma. O paciente apresenta um quadro de anemia e um número normal ou diminuído de reticulócitos, podendo, geralmente, também apresentar trombocitopenia e, em alguns casos, leucopenia.[3,7,13,14]

O início do diagnóstico é pela contagem de sangue periférico, onde é realizado esfregaço sanguíneo após suspeita clínica. O paciente é encaminhado para o especialista, que solicitará um novo hemograma e o mielograma para confirmar a suspeita. A anemia é evidente e apresenta eritroblastos em muitos casos; por conta disso, o diagnóstico é difícil, pois pode ser confundido por LMA tipo M6 e AREBt. É muito frequente o paciente apresentar, em alguma parte do quadro, uma pancitopenia, que é a diminuição global dos elementos do sangue.[2,3]

O hemograma, embora seja habitualmente realizado por profissionais altamente qualificados, sua análise é laboriosa e pode apresentar certo grau de subjetividade por ser totalmente dependente do observador. Esses fatos levaram à criação de novas automações que ajudam na análise laboratorial, com equipamentos constituídos por um sistema informatizado de análise de imagem, acoplado a um microscópio automatizado, permitindo a avaliação morfológica dos esfregaços de sangue periférico, com estudo das hemácias e contagem diferencial dos glóbulos brancos, de modo rápido, acurado e reprodutível. Alguns aparelhos possibilitam o compartilhamento das imagens, facilitando as validações por parte da equipe técnica e médica e, evidentemente, sua inclusão nos laudos dos exames.[15]

Analisando-se as amostras de pacientes com SMD, encontram-se eritrócitos macrocíticos ou dismórficos, e hipocrômicos, podendo-se encontrar ovalócitos, dacriócitos ou acantócitos, pontilhado basófilo, corpúsculo de Howell-Jolly e eritroblastos circulantes. As plaquetas normalmente são muito grandes ou muito pequenas, o que leva à alteração do PDW no hemograma, geralmente em baixa quantidade, sendo, porém, alta em 10% dos casos. [3,13]

Para excluir outras possibilidades de diagnóstico, é importante que o médico faça uma investigação atenta e detalhista analisando ferro, folato, vitamina B12, função renal, hepática e tireoidiana, sorologias para hepatite B e C, HIV 1-2, HTLV, toxoplasmose e CMV, FAN, Coombs direto e teste de HAM, e se o paciente fez uso de medicamentos como corticoides, pois é comum citopenias e até pancitopenias nessas doenças.[2,16,17]

A vitamina B12 tem papel importante na hematopoiese, na função neuronal, no metabolismo do ácido fólico e na síntese adequada de DNA. Ela é dosada através da metodologia colorimétrica utilizando-se um espectrofotômetro, é um teste simples, rápido e de grande sensibilidade. Para um teste mais eficaz e sensível, é importante dosar juntamente com a vitamina B12 o ácido metilmalônico. Se os sintomas clínicos sugerem a deficiência, as dosagens de ácido metilmalônico e homocisteína se encontrarão elevadas, e, caso ocorram alterações, esses resultados deve-

rão ser avaliados por um médico, mesmo se as concentrações de vitamina B12 estiverem normais.[18]

Assim como a vitamina B12, o ferro também é dosado pelos métodos de colorimetria, utilizando-se o espectrofotômetro como auxiliar no diagnóstico. É possível também dosar a ferritina e saturação de transferrina para complementar o diagnóstico de deficiência de ferro.[18]

O estudo histopatológico da medula óssea (MO) é útil para o diagnóstico das SMD, pois contribui para diversos fatores, sendo eles: a avaliação da celularidade medular, da distribuição topográfica e da maturação das linhagens celulares; detecção de achados sugestivos de processos reativos; avaliação de alterações estromais como necrose, fibrose, atrofia serosa; análise de megacariócitos anormais e hipolobulados, pequenos e agrupados; aplicação da imunohistoquímica, como, por exemplo, a expressão anômala de CD34, CD117 ou da proteína p53 em células imaturas, expressão de marcadores de linhagem percursora, refinando a avaliação de sua topografia, ou detecção de neoplasias intersticiais não suspeitadas à morfologia convencional; e aplicação da fluorescência *in situ* (FISH) na pesquisa de alterações cromossômicas numéricas e de translocações. [7,19]

A citogenética também é bastante utilizada no auxílio do diagnóstico. Consiste em uma análise das alterações genéticas, que envolve o cultivo celular e diferentes técnicas de bandamento cromossômico. No caso da SMD, são observadas alterações do cariótipo e marcadores clonais de malignidade. Essas alterações são presentes em 30%-50% dos casos de SMD primária e 80% em SMD secundária. Estudos por meio da citogenética têm observado uma perda parcial ou total de um cromossomo, e também trissomias e translocações em raros casos.[2-4,20]

A hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) é de grande ajuda para complementar o método de citogenética, pois detecta grandes alterações cromossômicas, avalia as células tanto na interfase quanto na metáfase, sendo assim um método mais sensível, uma vez que a citogenética só avalia a metáfase.[3,4,20,21]

Existem diversas técnicas moleculares para o auxílio do diagnóstico de SMD, e as mais comumente usadas são a PCR convencional e a RT-PCR, que permitem identificar genes que estão relacionados com as translocações. Apesar disso, as alterações cromossômicas são uma incógnita, pois não se sabe se essas alterações são consequências da SMD, como um fator secundário, ou se são uma causa para o desenvolvimento da doença, e muitos estudos em nível molecular precisam ser realizados para se entenderem essas alterações. [2,22]

Por se tratar de um diagnóstico complexo, houve a necessidade de se elaborarem métodos de diagnósticos mais precisos, como o desenvolvimento da imunofenotipagem por citometria de fluxo, e também alguns testes como citoquímica de células da medula óssea (peroxidases, esterases), citogenética e utilização da biologia molecular; além disso, acredita-se que a melhoria na saúde geriátrica, juntamente com o aumento da longevidade da população, contribuiu para o aumento do número de novos casos de SMD.[9,21,20]

A imunofenotipagem realizada com a técnica de citometria de fluxo é importante para o diagnóstico da SMD, pois ela auxilia na classificação, diagnóstico, prognóstico, estadiamento, monitoramento e nas análises das características fenotípicas das células hematopoiéticas patológicas.[3,4,20,21]

A imunofenotipagem por citometria de fluxo é comumente utilizada para a classificação e prognóstico das leucemias, mas vem sendo utilizada para as SMDs e desordens não clonais; consiste em uma técnica multiparamétrica, que utiliza radiação a laser, fluxo hidrodinâmico e anticorpos monoclonais marcados por fluorescência (fluorocromos), usados para determinar algumas características estruturais e funcionais de partículas biológicas (padrões de expressão de antígenos) em populações celulares de interesse.[2-4,20,21]

Os citômetros de fluxo, como são chamados os equipamentos, têm como princípio básico aspirar uma suspensão de células anteriormente preparadas, que são passadas por uma câmera especial (*flow cell*), que coordena as células para serem centralizadas por um fluxo contínuo de líquido (*sheathfluid*); ao saírem desta câmera, cada célula é interceptada pelo laser e avaliadas suas propriedades pré-estabelecidas.[21,20]

Em relação à microscopia convencional, a citometria de fluxo tem várias vantagens referentes à análise das células hematopoiéticas, pois na microscopia existe uma limitação da interpretação e resolução do caso feita por um microscopista.Já a citometria de fluxo apresenta alta sensibilidade, especificidade e precisão, permitindo análises multiparamétricas de um grande número de células em pequeno intervalo de tempo.[20,21]

Um consenso elegeu a imunofenotipagem por citometria de fluxo com um dos exames de mais alta relevância no diagnóstico para várias desordens hematopoiéticas, linfoproliferativas crônicas, linfomas não Hodgkin, leucemias agudas, crises blásticas, desordens mieloproliferativas crônicas e a síndrome mielodisplásica.[20,21]

DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por ser uma doença muitas vezes assintomática, o paciente descobre, em uma consulta de rotina, uma anemia, muitas das vezes severa ou apresentando outras desordens celulares. A partir daí é realizada uma investigação baseando-se em dados clínicos, citológicos, histopatológicos, citogenéticos e na evolução do paciente, ou seja,

o diagnóstico final é através de conjuntos de achados clínicos e baseados na classificação do FAB reformulada pela OMS.

Primeiramente, o hemograma é avaliado criteriosamente, e com as novas tecnologias, a automação de hemograma segue com muita mais precisão e sensibilidade, porém em leitura microscópica é necessário um profissional altamente capacitado e familiarizado com diversas desordens hematopoiéticas. Hoje contamos com diversos testes complementares para auxiliar no diagnóstico final.

O mielograma é bastante solicitado e é uma ferramenta útil no diagnóstico, pois é através dele que é possível fazer uma avaliação da medula óssea. É realizada uma punção aspirativa de medula, que coleta o material necessário para avaliação da morfologia e da produção de diferentes linhagens das células sanguíneas.

Atualmente, o que temos de mais novo e inovador são as citogenéticas, imunofenotipagens e as análises moleculares de amostras extraídas de um mielograma. Esses testes apresentam alta sensibilidade, especificidade e precisão, a imunofenotipagem por citometria de fluxo é considerada um dos exames de mais alta relevância no diagnóstico para várias desordens hematopoiéticas.

Apesar da evolução nos métodos de diagnóstico e terapia, ainda se requer melhor estudo e compreensão da etiologia da doença, para que se descubram novos métodos de diagnóstico que sejam mais precisos e sensíveis, diminuindo o tempo de confirmação do diagnóstico final.

Abstract

Myelodysplastic syndrome is a complex diagnosis disease, and based on the contributions found in the literature, we have gathered the main diagnostic tools available at the present time and their application, as well as the advances in diagnostic methods, contributing to a better understanding of the disease and future research. The objective of this study was to present the characteristics of the SMD, and to point out the tests performed for the diagnosis and its laboratory progress, exposing the new technologies for diagnosis. To carry out a bibliographic review, a survey of published scientific articles was carried out, from reliable databases such as Pubmed, Bireme and SciELO, from 2000 to 2016. The following search terms were used: Myelodysplastic Syndrome, Dysplasia and Diagnosis. Including English and Portuguese language publications. SMD can be a clonal or non-clonal disease, it must be evaluated from a peripheral blood analysis in which an alteration is observed, and an investigation is made based on clinical, histopathological, cytogenetic and evolution of the patient. Therefore, it requires highly qualified professionals and accompanies the evolution of the criteria for diagnosis.

Keywords

Bone marrow diseases, Evolution molecular, Myelodysplastic syndromes

REFERÊNCIAS

1. Lorand-Metze I. Síndrome mielodisplásica, sua importância no nosso meio. Rev Bras Hematol Hemoter. 2006;28(3):165.
2. Mattos JR, Silva DM, Macedo LC. Síndrome Mielodisplásica: Da Suspeita ao Diagnóstico definitivo. Rev. Saúde e Biol. SaBios, v.11, n1,p.80- 89, jan/abr.2016
3. Costa ASL, et al. Diagnóstico Mielodisplásicas. Trabalho realizado no Laboratório de Patologia Geral - Imunopatologia e Citologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará (UFPA). 2009
4. Lorand-Metze I. Contribuição da citometria de fluxo para o diagnóstico e prognóstico das síndromes mielodisplásicas. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. [Internet]. 2006 Sep; 28(3):178-181. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842006000300005&lng=en
5. Macedo LC, Silvestre AP, Rodrigues C, de Alencar JB, Zacarias JM, Ambrosio-Albuquerque EP, et al. Genetics factors associated with myelodysplastic syndroms. Blood Cells Mol Dis. 2015; 55(1):76-81.
6. Korgaonkar S, Babu VR, Kerketta L, Ghosh K. Chromosomal breakage in myelodysplatic syndrome. Asian Pac J Cancer Prev. 2008 Jan-Mar;9(1):151-4.
7. Vassallo J, Magalhães SMM. Síndromes mielodisplásicas e mielodisplásicas/mieloproliferativas. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2009;31(4):267-72.
8. Bortolheiro TC. Classificação morfológica das síndromes mielodisplásicas: da classificação Franco-Americana-Britânica (FAB) à classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS). Rev. Bras. Hematol. Hemoter. [Internet]. 2006 Sep;28(3):194-197. Available from: http://www.scielo.br/scielo. php?script=sci_arttext &pid=S1516-84842006000300008&lng=en
9. Moraes ACR, Licínio MA, Pagnussat L, Del Moral JAG, Santos-Silva MC. Síndromes mielodisplásicas: aspectos moleculares, laboratoriais e a classificação OMS 2008. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. [Internet]. 2009;31(6):463-70. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000600016&lng=en.
10. Lopes LF, Lorand-Metze I, Mendes WL, Seber A, Melo LN. Síndrome mielodisplásica na infância. Rev Bras Hematol Hemoter. [Internet]. 2006 Sep;28(3):226-237. Available from: http: //www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842006000300016 &lng=en
11. Barzi A, Sekeres MA. Myelodysplastic syndromes: a practical approach to diagnosis and treatment. Cleve Clin J Med. 2010;77(1): 37-44.
12. Apa AG, Gutz CNRM. Fatores prognósticos nas síndromes mielodisplásicas. Rev Bras Hematol Hemoter. 2006;28(3):198-200.
13. Niero-Melo L, Resende LSR, D Gaiolla R, Oliveira CT, Domingues MAC, Moraes Neto FA. Diretrizes para diagnóstico morfológico em síndromes mielodisplásicas. Rev Bras Hematol Hemoter. 2006; 28(3):167-74.
14. Sekeres MA, Schoonen WM, Kantarjian H, List A, Fryzek J, Paquette R, Maciejewski JP. Characteristics of US patients with myelodysplastic syndromes: results of six cross-sectional physician surveys. J Natl Cancer Inst. 2008 Nov 5;100(21):1542-51
15. Rev. Fleury Medicina e Saúde. Hemograma entra definitivamente na era da automação. Edição.2009 - nº5 - boletim. Publicado em 14/08/2009. Disponível em 05 de set de 2017. Acesso em: http://www. fleury.com.br/medicos/educacao-medica/revista-medica/materias/Pages/hemograma-entra-definitivamente-na-era-da-automacao.aspx
16. Lorand-Metze I, Magalhaes SMM. Myelodysplastic Syndrome: Diagnostic Protocol. Rev Bras Hematol Hemoter, v.23,n.4,2004
17. Magalhães SMM, Metze IL. Síndromes mielodisplásicas - Protocolo de exclusão. Rev Bras Hematol Hemoter. 2004;26(4):263-7.
18. Pedrosa W, Brito F, Santos AC, et al. Manual de Exames - Assessoria Científica. Laboratório Hermes Pardini. Edição 2013/2014. Disponível em 05 de set de 2017. Acesso em: https://www3.hermespardini.com.br/mobile/download/Manual De Exames 2013_Herme sPardini.pdf

19. Ruiz MA. A biópsia de medula óssea no estudo das síndromes mielodisplásicas. Rev Bras Hematol Hemoter. 2001;23(2):61-2.
20. Quixabeira VBL, Sassi VA. A importância da imunofenotipagem e da citogenética no diagnóstico das leucemias: uma revisão da literatura. RBAC.2008;40(3):199-202.
21. Almeida TJB. Avanços e perspectiva para o diagnóstico da leucemia linfoide aguda. Rev. Virtual - Candombá ,v.5, n1. P.40-55, jan-jun,2009.
22. OwenC, Barnett M, Fitzgibbon J. Familial myelodysplasia and acute myeloid leukaemia - a review. Br J Haematol. 2008 Jan;140 (2):123-32.

Correspondência
Emerson Barbosa da Silva
Av. Lauro Gomes, 2000 - Vila Sacadura Cabral
09060-870 – Santo André- SP, Brasil

Segurança transfusional no Brasil: dos primórdios ao NAT

Transfusion security in Brazil: from the beginnings to NAT

Thalita Soares Martins[1]
Juliana Oliveira de Toledo Nóbrega[2]

Resumo
A doação de sangue é atualmente considerada um ato voluntário e não remunerado. Milhões de bolsas de sangue são coletadas anualmente e sua qualidade é decisiva para o tratamento de milhões de pessoas. Assegurar uma boa procedência dessas bolsas é de fundamental importância e os hemocentros brasileiros seguem um protocolo de medidas chamado ciclo hemoterápico no qual se tem a avaliação clínica, imunológica e sorológica dessas bolsas. Este estudo teve como objetivo, por meio de uma revisão literária, apresentar o contexto histórico da criação dos bancos de sangue e realizar um paralelo entre as deficiências e margens de erro deixadas pelos testes sorológicos e o Teste do Ácido Nucleico (NAT), como o que há de mais moderno nos testes de triagem.

Palavras-chave
Doadores de sangue; Serviço de Hemoterapia; Doenças sexualmente transmissíveis

INTRODUÇÃO

A transfusão de sangue é largamente utilizada como tratamento coadjuvante de diversas doenças. Milhões de unidades de sangue de doadores são coletadas por ano e esse valor ainda é pequeno frente à demanda global, milhões ainda precisam ser coletados para atender à necessidade e garantir o fornecimento suficiente de hemocomponentes nos hemocentros, tanto públicos quanto privados, do mundo.(1) Em hemocentros de todo o mundo é realizado rígido controle para assegurar a qualidade dos serviços hemoterápicos e selecionar os doadores considerados aptos para se oferecer, cada dia mais, uma maior segurança ao receptor dos hemocomponentes.(2)

A Portaria n° 158 de 4 de fevereiro de 2016(3) torna imprescindível a quem pretende realizar uma doação de sangue efetuar o processo de triagem clínica, e somente passarão pela triagem sorológica aqueles que forem considerados aptos clinicamente. O ciclo hemoterápico, nome dado às séries de procedimentos pelos quais a amostra passa nos hemocentros brasileiros, consiste em triagem clínica, sorológica e imunológica, processamento das bolsas doadas, dispensação das idôneas e avaliação pós-transfusão.(4)

Quando se trata de hemoterapia, seus preceitos, quando seguidos à risca, trazem maior segurança ao paciente, pois diminuem a sua exposição a patógenos diversos.(4) A primeira etapa do ciclo hemoterápico é responsável pelo maior índice de inaptidão dos candidatos à doação e é de grande auxílio para reduzir a taxa de transmissão de doenças infecciosas em locais epidêmicos.(5) Porém, esta pode ser uma etapa passível de erro, portanto, o uso dos testes laboratoriais torna-se essencial para manter a segurança dos pacientes.

Os testes laboratoriais vêm sendo aperfeiçoados ao longo do tempo e se tornando cada vez mais sensíveis e específicos para detecção dos antígenos.(6) O teste mais sensível disponível no mercado é o Teste do Ácido Nucleico (NAT). Ele veio como uma solução para o problema de resultados falso-negativos, obtidos devido ao período de incubação, ou janela imunológica, período no qual ainda não existe a possibilidade de detecção de anticorpos no sangue.(7)

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho constitui uma revisão bibliográfica realizada entre 2017 e início de 2018. Foram realizadas buscas em artigos científicos das principais plataformas aonde se encontram periódicos médicos como Lilacs, PubMed, NCBI, BVSMS, também SciELO e MedLine, utilizando-se ainda teses e dissertações relevantes sobre o tema.

[1]*Discente no Centro Universitário do Distrito Federal (UDF) – Brasília-DF, Brasil.*
[2]*Docente. Centro Universitário do Distrito Federal (UDF) – Brasília-DF, Brasil.*

Instituição: Centro Universitário do Distrito Federal (UDF) – Brasília-DF, Brasil.
Conflito de interesses: Não há conflito e interesses

Recebido em 07/04/2018
Artigo aprovado em 07/11/2018
DOI: 10.21877/2448-3877.201800693

A pesquisa foi realizada utilizando, principalmente, as palavras-chave "Doação de sangue", "Serviços de Hemoterapia", "Segurança", "Doenças Sexualmente Transmissíveis". O critério para a inclusão dos artigos no presente estudo foi o destaque que a pesquisa apresentou sobre a importância da doação de sangue assim como seus riscos e as melhorias que foram implementadas ao longo do tempo.

Leis e portarias sancionadas pelo governo foram selecionadas com base em cronologia e inovações que trouxeram para os hemocentros brasileiros.

No total foram selecionadas 36 referências entre artigos, teses e leis.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

História do Banco de Sangue

A transfusão de sangue é um procedimento que se tornou indispensável quando se pensa em cuidados com a saúde. A cada segundo diversas pessoas necessitam de transfusão sanguínea, e este recurso salva milhões de pessoas por ano em todo o mundo.[8] Sua utilização como tratamento é diversificada, sendo usada em procedimentos cirúrgicos de risco, doenças sanguíneas como anemia aplásica, leucemias, emergências obstétricas, entre outras.[8] É um feito da medicina moderna que permite aumentar a expectativa e qualidade de vida de quem necessita deste procedimento como coadjuvante a outros ou mesmo para o sucesso de seu tratamento.[9]

O primeiro banco de sangue foi fundado por Percy Oliver, secretário de Estado na época, em 1921, na cidade de Londres. Sua criação veio decorrente da necessidade de soldados feridos na Primeira Guerra Mundial, obrigando-o a criar uma "lista de voluntários" que poderiam ser chamados assim que surgisse a necessidade por mais hemocomponentes. Na época, apenas se utilizavam, como triagem, exames físicos e testes laboratoriais para definir a tipagem sanguínea e a presença de sífilis no doador que, em caso positivo, era excluído da "lista de voluntários". Esse sistema de serviço foi denominado *British Red Cross Blood Transfusion Service*, em tradução livre Serviço de Transfusão de Sangue da Cruz Vermelha. Outros países da Europa como França, Bélgica, Áustria e Alemanha empregaram sistemas semelhantes em seu sistema de saúde. Em 1937, na cidade de Chicago, finalmente, tem-se a estocagem de doações de sangue, a qual deu origem ao sistema de banco de sangue que temos atualmente.[10]

No Brasil, o primeiro relato de transfusão sanguínea bem-sucedida foi realizado pelo professor baiano Garcez Fróes em 1916 na Bahia. A partir do sucesso deste procedimento até então inovador, começa-se a montar um sistema simples com doadores universais e utilizando como metodologia a transfusão direta do doador ao receptor, pois ainda não se tinha a tecnologia de anticoagulação para preservação da amostra biológica. Em 1942, na cidade do Rio de Janeiro criou-se o primeiro banco de sangue brasileiro no Instituto Fernandes Figueira com a finalidade de auxiliar na recuperação de soldados enviados à Segunda Guerra Mundial.[11] Nesta época, a doação de sangue era um ato remunerado, porém, em 1949 surgiu o movimento contra a negociação desta amostra biológica. A Associação de Doadores Voluntários de Sangue dá início ao voluntariado e reforça a importância de ser um ato altruísta. No final da década de 40, a hematologia e hemoterapia tornou-se uma especialidade médica, contando com cursos e congressos.[12]

Histórico de leis que regem a doação de hemocomponentes

Em 1950 foi promulgada a Lei nº 1075, de 27 de março de 1950, sendo a primeira lei federal que regulamenta a doação de sangue no Brasil. Ela dispõe sobre a doação voluntária de sangue e a garantia ao trabalhador de ser dispensado de suas devidas funções trabalhistas no dia da doação.[13]

Na década de 60, apesar de existir a lei que regulamenta a doação, ainda ocorriam diversos erros, entre eles a comercialização ilegal do insumo biológico; o mais grave deles, no entanto, era o risco de transmissão de doenças via transfusão. Dentre as infecções transmissíveis, as principais são propagadas pela presença no sangue do Vírus da Imunodeficiência Humana – HIV, Vírus da Hepatite Humana B – HBV e Vírus da Hepatite Humana C – HCV e do *Treponema pallidium*.[12,14] O número de pessoas infectadas aumentou significativamente em decorrência de uma triagem que deixava a desejar.[12] O sistema brasileiro carecia de fiscalização mais rígida e a Organização Mundial da Saúde (OMS) enviou um representante para avaliar as questões relacionadas à hemoterapia no Brasil. Com os indicadores de qualidade muito abaixo do esperado, a necessidade de uma reformulação política ficou evidente.[15]

Desta forma, criou-se a Associação Brasileira de Doadores Voluntários (ABDVS) e sancionou-se o decreto-lei Nº 53988, de 30 de junho de 1964, no qual se reforça o ato de doação voluntária e cria-se o "Dia Nacional do Doador Voluntário de Sangue".[16] Em 1965 foi criada a Comissão Nacional de Hemoterapia pelo Sistema Único de Saúde (SUS), cujo objetivo era regulamentar os serviços hemoterápicos nos hemocentros do Brasil. Segundo Junqueira e colaboradores,[11] "*a Comissão Nacional de Hemoterapia e o Ministério da Saúde, através de decretos, portarias e resoluções, estabeleceu o primado da doação voluntária de sangue e a necessidade de medidas de proteção a doadores e receptores, disciplinou o fornecimen-*

to de matéria-prima para a indústria de fracionamento plasmático e a importação e exportação de sangue e hemoderivados".

Com o passar do tempo, leis e decretos foram sendo criados para regularizar e atualizar o fluxo de etapas das doações de sangue. Focando cada vez mais na segurança do receptor dos hemocomponentes, entra em vigor a Portaria nº 1376 de 19 de novembro de 1993, que aprova Normas Técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue a fim de que se obtenha maior garantia da qualidade nos processos de hemoterapia.[17] A Portaria nº 127 de 24 de novembro de 1995 institui que todos os bancos de sangue do Brasil devem implementar e seguir as "Normas Gerais de Garantia de Qualidade para Unidades Hemoterápicas".[18] A lei mais completa e atual que está em vigor no Brasil é a Portaria 158 de 2016.

De acordo com a Portaria n° 158 de 4 de fevereiro de 2016, a doação de sangue é uma atitude altruísta, voluntária, sigilosa e é vetado ao doador receber qualquer benefício advindo de seu ato. É indispensável que o doador passe por triagem clínica, hematológica e sorológica (Figura 1).[19] A triagem clínica é um processo de identificação do doador, onde se analisa o perfil do candidato através do preenchimento de formulários. O segundo passo é uma entrevista sigilosa para a análise do histórico de saúde e hábitos de vida para se determinar se o doador tem perfil para a doação.[4] Em caso de todos os parâmetros estarem em conformidade com a Portaria 158/16, o doador é encaminhado para a coleta sanguínea e são realizados os testes sorológicos, cujo objetivo é evitar a infecção dos indivíduos que receberão os hemocomponentes, garantindo assim sua proteção.[20] A limitação do processo de triagem clínica e entrevista vem da possibilidade de omissão de fatos, muitas vezes por vergonha por parte do doador ou mesmo por olvidar situações passadas. Logo, a triagem laboratorial torna-se imprescindível para a segurança do paciente, uma vez que testes laboratoriais são mais exatos e precisos do que a memória humana.

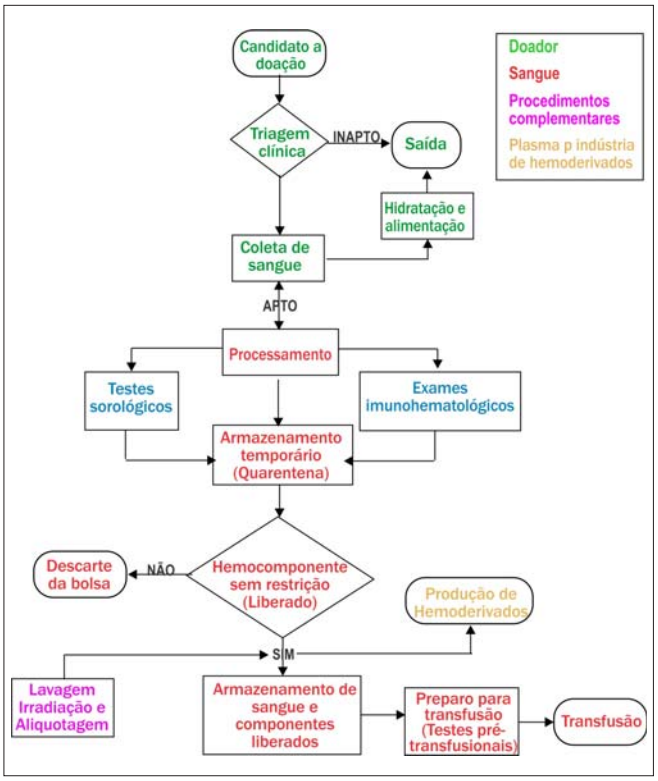

Figura 1. Fluxograma do ciclo do sangue.

A importância da segurança transfusional

É indiscutível a importância que a transfusão de sangue tem no tratamento de pacientes, no entanto, essa prática não está livre de riscos, existem múltiplos fatores que podem levar o paciente a apresentar uma complicação pós-transfusional.[21] Dentre as diversas preocupações com a segurança do paciente a mais iminente é o risco de contaminação de doenças infecciosas. O primeiro caso conhecido de contaminação efetiva de doença via transfusão de sangue foi em 1943 com a transmissão da hepatite B. Após este caso ser difundido à população, diversos outros casos foram relatados e publicados relacionando o aparecimento de hepatites virais logo após a transfusão sanguínea.[22] Segundo Carrazzone e colaboradores (2004),[4] *"a transmissão de patógenos através da transfusão necessita basicamente que o doador tenha o agente circulante em seu sangue, que os testes de triagem sorológica não sejam capazes de detectá-lo e que o hospedeiro seja susceptível"*.

Com o envelhecimento populacional e o aumento do número de acidentes, houve, por consequência, o aumento da demanda por hemocomponentes assim como a preocupação pela segurança transfusional. Para tal, os parâmetros de qualidade tornaram-se mais rígidos e específicos para que se tenha maior qualidade nos exames e precisão nos diagnósticos.[2]

O Brasil tem aproximadamente quatro milhões de coletas e doações por ano. A qualidade na detecção de patógenos é uma preocupação crescente nas últimas décadas pois se trata de segurança na saúde pública.[23] Embora os progressos na área sejam significativos, a maior ameaça à segurança transfusional é a doação por parte de pessoas contaminadas com HIV, HBV e HCV, que estão passando por soroconversão, visto que é um período assintomático.[24-26]

Suárez e colaboradores[27] destacam que atenção, cuidados e investimento nesta área reduzem significativamente os riscos inerentes à recepção de hemocomponentes. As estratégias para identificação de doadores capazes de

infectar os receptores dos hemocomponentes são modificadas ao longo do tempo de acordo com o avanço da tecnologia, que possibilita a melhora de estratégias e exames laboratoriais disponíveis nos hemocentros.[6]

O teste do Ácido Nucleico

Neste contexto, novas pesquisas de diagnósticos possibilitaram a utilização de testes que detectam anticorpos formados pelo sistema imunológico após a infecção, os quais se tornaram padrão ouro. Logo após, surgiram os testes para detecção de antígenos e, por volta da década de 90, veio o surgimento do Teste de Amplificação do Ácido Nucleico, do inglês *Nucleic Acid-AmplificationTesting* (NAT).[28]

O NAT é uma técnica implementada nos hemocentros públicos e privados de diversos países desde 1997, sendo a hemorrede da Inglaterra a pioneira na sua utilização, seguida dos Estados Unidos da América, e com a qual se analisaram todas as doações voluntárias para HCV e HIV do tipo 1.[29] A decisão da sua implementação se baseou na sua alta especificidade e capacidade técnica de detectar a presença do antígeno antes da soroconversão, o que reduz consideravelmente o risco remanescente de transmissões virais adjuntas à janela de conversão.[30] No Brasil, sua utilização começou a partir de 2004, quando o governo, por meio da portaria nº 112/2004,[31] determinou a implantação em toda a Hemorrede Nacional a realização dos testes de NAT para HIV, HBV e HCV em todas as amostras de sangue doadas. A RDC nº 57 da Agência de Vigilância Sanitária (Anvisa) de 16 de dezembro de 2010[32] reafirma a necessidade da utilização do NAT e afirma que a técnica é complementar a outros testes imunológicos de detecção de anticorpos, tornando-se um teste padrão ouro e confirmatório em caso de dúvidas em outros testes.

O NAT se baseia na detecção do genoma viral utilizando a metodologia Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (RT-PCR) para amplificar o ácido ribonucleico (RNA) viral presente em amostras contaminadas. O kit NAT utilizado atualmente nos hemocentros brasileiros é a Plataforma NAT HIV/HCV Bio-Manguinhos®. De acordo com Petry,[33] *"o ensaio consiste na preparação de um pool ou conjunto de seis amostras juntamente com uma partícula calibradora biossegura, a extração automatizada de ácidos nucleicos e a sua purificação. A partícula calibradora adicionada ao pool de amostras participa de todas as etapas do processo de testagem. Trata-se de um vírus HIV/HCV mimético, biosseguro que exerce a função de controlar as condições ideais da reação, funcionando como um controle intraensaio. Este calibrador interno possui mutações genômicas, o que o diferencia estruturalmente das características comuns do vírus selvagem tornando-o não infeccioso".*

Ainda de acordo com o autor, para que se tenha a extração e a purificação do RNA viral, as amostras são expostas (com solução tampão e carreador de RNA) à quebra do RNA devido ao aquecimento. Logo após retira-se uma parte da solução e ocorre a lavagem do produto restando o RNA viral purificado.

Por detectar a presença do antígeno, a metodologia NAT é altamente sensível e específica e, exatamente por isso, ela apresenta uma vantagem que a torna indispensável nos hemocentros brasileiros: ela diminui consideravelmente a janela imunológica.[29]

Por janela imunológica entende-se o período entre a infecção com o antígeno e a produção de anticorpos pelo organismo. Nesse período, que varia para cada agente viral, os testes que visam à detecção de anticorpos tornam-se falhos, podendo apresentar resultados falsos negativos uma vez que a amostra sanguínea não possui quantidade considerável de marcadores sorológicos, e a consequência dessa falha é a possível contaminação do receptor da amostra biológica.[33]

Para se compreender o período de janela imunológica, deve-se atentar para a resposta do homem frente ao vírus. A infecção viral pode ser separada em quatro fases tais como:[34]

a) *Fase da infecção*: o vírus entra no organismo por um pequeno foco inicial de replicação e se espalha por via linfática ou venosa, atingindo células saudáveis e as utilizando para se multiplicar.

b) *Fase de eclipse*: é a fase após aquela na qual o hospedeiro acabou de se infectar com o vírus. Aqui se apresenta o período de janela imunológica. O vírus se replica lentamente, e o hospedeiro ainda não apresenta quantidade de significativa de antígenos e anticorpos no organismo a ponto de testes sorológicos menos sensíveis os detectarem. Nesta fase, a imunidade natural do organismo tenta combater o vírus com todo o seu potencial.

c) *Fase de crescimento exponencial*: nesta fase tem-se o crescimento acentuado da população viral. As células alvo são infectadas em proporção maior do que o sistema imunológico do indivíduo infectado consegue combatê-lo. Nesta fase se apresentam sinais e sintomas da infecção e antígenos e anticorpos são detectáveis em exames sorológicos.

d) *Fase plateau:* nesta fase, a carga viral diminui e se estabiliza no organismo do indivíduo infectado devido a mecanismos de defesa do sistema imunológico. Em infecções crônicas tem-se o estado estacionário, também conhecido como "ponto de ajuste"; em infecções curadas tem-se a eliminação total do vírus do indivíduo.

De acordo com pesquisas de Kumar e colaboradores, a janela imunológica do HIV passa de 15-20 dias para 4, aproximadamente; para o HBV, de 50-150 dias tornam-se 14 dias, aproximadamente; para o HCV transforma-se de 26 semanas para dois dias, aproximadamente.[35]

Desta forma, a técnica NAT permite a verificação de forma fidedigna, como consequência da diminuição drástica da janela imunológica, casos de sorologia negativa que, com outras metodologias, passariam despercebidos.[6]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como visto, desde a criação do banco de sangue a transmissão de DSTs era um problema a ser superado e o que se tinha de conhecimento e tecnologia na época permitia a realização de testes para detecção de sífilis. O controle de DSTs é, ainda hoje, um grande problema de saúde pública no Brasil. Segundo Araújo & Silveira,[36] *"vários fatores interferem para o seu controle, tendo, como destaque, o comportamento da população, as questões de gênero, a cultura, os costumes"*.

A crescente taxa de índices de DSTs, principalmente AIDS, juntamente com aumento da demanda por hemocomponentes por diversos motivos, trouxe um cenário de preocupação pela segurança transfusional, fazendo com que esse assunto ganhasse evidência. Para tal, os parâmetros de qualidade tornaram-se mais rígidos e específicos.

Mesmo sem descartar a possibilidade de infecção verifica-se que, com o aumento da biotecnologia nas últimas décadas, houve grande diligência dos serviços de hemoterapia em produzir testes de triagem cada vez mais rígidos. Os testes de análise sorológica empregados na pesquisa de antígenos atualmente aplicados em bancos de sangue públicos e privados foram ganhando características para se obter alta sensibilidade e, assim, fornecer maior confiabilidade nos seus resultados.[34]

Mantendo essa preocupação com os serviços hemoterápicos, a Hemorrede brasileira implantou em sua rotina laboratorial o que há de mais moderno no mercado: a pesquisa de ácidos nucleicos por métodos de biologia molecular.

É nítido que o NAT veio para trazer a segurança que faltava, não com 100% de certeza, mas com precisão e eficácia não vistas até então.

Abstract

Currently, blood donation is currently considered a voluntary and unpaid act. Millions of blood bags are collected annually and their quality is decisive for the treatment of many people. Ensuring a good origin of these bags is of fundamental importance, and Brazilian blood centers follow a protocol of measures called hemotherapy" cycle in which the clinical, immunological and serological analysis of these bags is simultaneously. The aim of this study was to present the historical context of the creation of blood banks and to make a parallel between the deficiencies and margins of error left by the serological tests and the Nucleic Acid Test (NAT), as the latest in screening tests in blood banks today.

Keywords

Blood donors; Hemotherapy service; Sexually transmitted diseases

REFERÊNCIAS

1. Shenga N, Thankappan KR, Kartha CC, Pal R. Analyzing sociodemographic factors amongst blood donors. J Emerg Trauma Shock. 2010;(3):21-5.
2. Ferreira DM, Griza D, Sisti E. Análise dos aspectos epidemiológicos, hematológicos e sorológicos presentes em doadores de sangue do Hemocentro Regional de Cruz Alta/ RS. Rev Bras Anal Clin. (Rio de Janeiro) 2012;44(1):10-4.
3. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria no. 158, de 04 de fev de 2016. Aprova o Regulamento Técnico de Procedimentos Hemoterápicos. Diário Oficial da União 05 de feb 2016; seção 2.
4. Carrazzone CFV, Brito AM, Gomes YM. Importância da avaliação sorológica pré-transfusional em receptores de sangue. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. [periódicos na internet]. 2004;26(2):93-98. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842004000200005& lng=en.
5. Bastos MRD. Principais causas de inaptidão clínica entre doadores de sangue no HBH entre Janeiro e Junho de 2007. Jornal Hemominas. 2007;18(3):6.
6. Velati C, Romanò L, Fomiatti L, Baruffi L, Zanetti AR; SIMTI Research Group. Impact of nucleic acid testing for hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus on the safety of blood supply in Italy: a 6-year survey. Transfusion. 2008 Oct;48(10):2205-13. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01813.x.
7. Kupek E. Residual risk of hepatitis-B-infected blood donations: estimation methods and perspectives. International Scholarly Research Notices. v. 2013. Article ID 839896, 15 pages. Avaiable from: http://dx.doi.org/10.5402/2013/839896
8. World Health Organization (WHO). Universal Access to Safe Blood Transfusion, 2008.Global Consultation on Universal Access to Safe Blood Transfusion, 9-11 June 2007..[acesso em 17 de mar 2017]. Disponível em: http://www.who.int/bloodsafety/publications/UniversalAccesstoSafeBT.pdf.
9. Salazar M. Guías para la transfusión de sangre y sus componentes. Rev Panam Salud Publica. 2003;13(2/3)183-90.
10. Giangrande PLF. The history of blood transfusion.Br J Haematol. 2000 Sep;110(4):758-67. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.02139.x
11. Junqueira PC, Rosenblit J, Hamerschlak N. História da Hemoterapia no Brasil. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. [periódicos na internet]. 2005 Sep;27(3):201-7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext &pid=S1516-84842005000300013 &lng=en. http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842005000300013.
12. Pereima RSMR, Reibnitz KS, Martini JG, Nitschke RG. Doação de sangue: solidariedade mecânica versus solidariedade orgânica. Rev Bras Enferm. 2010 mar-abr;63(2):322-7. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/reben/v63n2/24.pdf.
13. Brasil, Lei no. 1075 de 27 de março de 1950. Dispõe sobre a doação voluntária de sangue. Diário Oficial da União 12 mar 1950; seção 1.
14. Chandekar SA, Amonkar GP, Desai, HM, Valvi N, Puranik GV. Seroprevalence of transfusion transmitted infections in healthy blood donors: A 5-year Tertiary Care Hospital experience. J Lab Physicians. 2017 Oct-Dec; 9(4):283-7. doi: 10.4103/0974-2727.214246.
15. Pereima RSMR, Arruda MW, RKS, Gelbcke FL. Projeto Escola do Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina: uma estratégia de política pública. Texto contexto - enferm. [periódicos na internet]. 2007 Sep [acesso em 16 de set 2017];16(3):546-52. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext &pid=S0104-07072007000300022&lng=en.
16. Brasil, Decreto-Lei no. 53988 de 30 de junho de 1964. Institui o Dia Nacional do Doador Voluntário de Sangue. Diário Oficial da União 30 jun 1964; seção 1.
17. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria no. 1376 de 19 de novembro de 1993. Aprova alterações na Portaria no. 721/GM, de 09.08.89, que aprova Normas Técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados, e dá outras providências. Diário Oficial da União 02 dez de 1993; seção 1.

18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Portaria no. 121 de 24 de novembro de 1995. Normas gerais de garantia na qualidade em unidades hemoterápicas. Diário Oficial da União, 30 Nov 1995.
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Manual técnico para investigação da transmissão de doenças pelo sangue. Brasília: Ministério da Saúde, 2004;
20. Borelli, SD, Mazzola JC, Matta ACG, Takemoto AY, Bértoli M. Blood discard rate and the prevalence of infectious and contagious diseases in blood donors from provincial towns of the state of Parana, Brazil. Rev Bras Hematol Hemoter. 2013;35(6):395-9. doi: 10.5581/1516-8484.20130126.
21. Ferreira O, Martinez EZ, Mota CA, Silva AM. Avaliação do conhecimento sobre hemoterapia e segurança transfusional de profissionais de enfermagem. Rev. Bras. Hematol Hemoter. [periódicos na internet] 2007 Jun [acesso em 10 set 2018]; 29(2): 160-7. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000200015&lng=en.
22. Souza MA. Avaliação da segurança transfusional por meio do estudo soroepidemiológico das Hepatites Virais B, C, de HIV-I/II e de citomegalovírus em doadores de sangue do Hemocentro Regional de Lages. Florianópolis. Dissertação [Mestrado em análises clínicas]. Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC); 2004.
23. Levi JE, Pereira RA, Polite MB, Mota MA, Nunez SP, Pinho JR, et al. One window-period donation in two years of individual donor-nucleic acid test screening for hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus. Rev Bras Hematol Hemoter. 2013;35(3): 167-70.
24. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. N Engl J Med. 1996 Jun; 334(26):1685-90.
25. Zheng X, Ding W, Li G, Wu Y, Wu D, Zhu H, et al. Seroprevalence of Transfusion-Transmissible Infectious Agents among Volunteer Blood Donors between 2006 and 2012 in Zhejiang, China. Blood Transfus. 2015 Jul;13(3):401-10. doi: 10.2450/2015.0271-14.
26. Mühlbacher A, Schennach H, van Helden J, Hebell T, Pantaleo G, Bürgisser P, et al. Performance evaluation of a new fourth-generation HIV combination antigen-antibody assay. Med Microbiol Immunol. 2013 Feb;202(1):77-86. doi: 10.1007/s00430-012-0250-5.
27. Suárez G, Eranilde L, Freitas F, Henry A, Hannaoui R, Erika J, Gómez A, Lisbeth J. Prevalencia de enfermedades infecciosas de transmisión sanguínea endonantes que asisten al Banco de Sangre del Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá, Cumaná, Estado Sucre. Kasmera. 2007;35(1):56-64.
28. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Implantação e rotina dos testes de ácidos nucleicos (NAT) em serviços de hemoterapia - manual operacional. Brasília, Ministério da Saúde, 2013.
29. Hans R, Marwaha N. Nucleic acid testing-benefits and constraints. Asian J Transfus Sci. 2014 Jan-Jun;8(1):2-3. doi: 10.4103/0973-6247.126679.
30. Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, Strong DM, Caglioti S, Wright DJ, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Nucleic Acid Test Study Group. Detection of HIV-1 and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid-amplification testing. N Engl J Med. 2004 Aug;351(8):760-8.
31. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Portaria no. 112, de 29 de janeiro 2004. Dispõe sobre a implantação, no âmbito da Hemorrede Nacional, da realização dos testes de amplificação e detecção de ácidos nucléicos (NAT), para HIV e HCV. Diário Oficial da União 30 de jan 2014; Seção 1.
32. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). RDC no. 57 de 16 de dezembro de 2010. Determina o Regulamento Sanitário para Serviços que desenvolvem atividades relacionadas ao ciclo produtivo do sangue humano e componentes e procedimentos transfusionais. Diário Oficial da União 16 de dez 2010; seção 1.
33. Petry A. Implantação dos testes de amplificação de ácidos nucléicos HIV/HCV Bio-Manguinhos na triagem de doadores de sangue: questões epidemiológicas e logísticas. Florianópolis. Tese [Doutorado em Saúde Coletiva]. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis; 2013.
34. Kleinman SH, Lelie N, Busch MP. Infectivity of human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus and hepatitis B virus and risk of transmission by transfusion. Transfusion. 2009 Nov; 49 (11):2454-89. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02322.x.
35. Kumar R, Gupta S, Kaur A, Gupta M. Individual donor-nucleic acid testing for human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus and hepatitis B virus and its role in blood safety. Asian J Transfus Sci. 2015 Jul-Dec;9(2):199-202. doi: 10.4103/0973-6247.154250.
36. Araújo MAL, Silveira CB, Vivências de mulheres com diagnóstico de doença sexualmente transmissível - DST. Esc. Anna Nery [periódicos na internet]. 2007 Sep;11(3):479-486. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-81452007000300013&lng=en.

Correspondência
Thalita Soares Martins
Centro Universitário do Distrito Federal
SEP/SUL EQ704 / 904 Conj.A
70390-045 Brasília - DF, Brasil

Meningite bacteriana: uma atualização

Bacterial meningitis: an update

Andréa Bessa Teixeira
Jéssica Carolina do Vale Cavalcante
Ítalo César Moreno
Izabele de Andrade Soares
Francisco Otávio de Almeida Holanda

Resumo
A meningite é um processo inflamatório das meninges que envolve as duas membranas cerebrais (pia-máter e aracnoide) e o líquido cefalorraquidiano (LCR), podendo ser causado por diversos fatores, infeccioso ou não. Para o desenvolvimento do trabalho realizou-se uma pesquisa por artigos que estivessem disponíveis na base de dados SciELO, PubMed e Sinan, entre os anos de 2013 a 2018, utilizando os seguintes descritores: meningite, meningite bacteriana, diagnóstico, epidemiologia e fisiopatologia. O presente estudo tem como objetivo explanar informações atualizadas sobre a meningite bacteriana quanto à sua ocorrência no Brasil, abordando dados epidemiológicos, bem como suas manifestações clínicas, forma de diagnóstico, transmissão e tratamento.

Palavras-chave
Meningite; Diagnóstico; Tratamento

INTRODUÇÃO

A meningite é um processo inflamatório das meninges que envolvem as duas membranas cerebrais (pia-máter e aracnoide) e o líquido cefalorraquidiano (LCR), podendo ser causado por diversos fatores, infecciosos ou não.[1] O processo inflamatório não infeccioso pode ser desencadeado por substâncias químicas ou tumores.[2] As de origem infecciosa, causada por bactérias e vírus, são as mais importantes do ponto de vista da saúde pública, devido à sua maior ocorrência.[3]

A meningite viral é a etiologia de maior frequência, entretanto, a bacteriana é relatada como uma afecção de grande importância, devido à sua alta mortalidade e morbidade em comparação com as meningites virais, e ocorre principalmente em crianças de regiões de baixa situação econômico-social.[1,4]

Existem três principais agentes etiológicos causadores da meningite bacteriana: *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*.[3] Um estudo realizado em Salvador, Bahia, mostrou *N. meningitidis* como principal agente etiológico, seguido de *S. pneumonia*e, *Mycobacterium tuberculosis* e *H. influenzae*.[1,4] A doença meningocócica, que tem como agente etiológico a *Neisseria meningitidis* (meningococo), caracteriza-se por uma infecção bacteriana aguda. Quando está na forma invasiva apresenta uma ou mais síndromes clínicas – a meningite meningocócica, que ocorre com maior frequência, e a meningococcemia, que é caracterizada como a forma mais grave.[5]

METODOLOGIA

Para o desenvolvimento do trabalho realizou-se uma pesquisa por artigos que estivessem disponíveis na base de dados SciELO, PubMed e Sinan. Foram incluídas publicações do período de 2013 a 2018, selecionadas em Português e Inglês, utilizando-se os seguintes descritores: meningite, meningite bacteriana, diagnóstico, epidemiologia e fisiopatologia.

EPIDEMIOLOGIA

No Brasil, a meningite bacteriana ou doença meningocócica é endêmica, com ocorrência de surtos de forma esporádica. A taxa de incidência tem diminuído nos últimos anos, sendo registrado menos de um caso para cada 100 mil habitantes entre os anos de 2014 e 2016. Pode ocorrer em qualquer faixa etária, sendo mais prevalente em crianças menores de 5 anos de idade, sendo os maiores coeficientes de incidência registrados em lactentes logo no primeiro ano de vida. Nos surtos esporádicos e epidemias, existe uma mudança na faixa etária acometida, tendo uma maior incidência em adolescentes e adultos jovens.[6]

Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza – Fortaleza-CE, Brasil.

Instituição: Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza – Fortaleza-CE, Brasil.

Recebido em 29/05/2018
Artigo aprovado em 07/11/2018
DOI: 10.21877/2448-3877.201800725

Com relação aos níveis de letalidade da doença, foram registrados em torno de 20% nos últimos anos, chegando a quase 50% na forma mais grave.[5] No ano de 2017, com base nos resultados obtidos por sistema de notificação epidemiológica, foram registrados 15.247 casos confirmados.[6]

FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A fisiopatogenia da meningite bacteriana aguda se inicia na nasofaringe após a colonização. Ocorre a replicação bacteriana no espaço subaracnoideo e a uma liberação de componentes bacterianos que atingem o endotélio cerebral, que vão desencadear um processo inflamatório com liberação de citocinas. Com o aumento da permeabilidade vascular há um edema vasogênico, inflamação do espaço subaracnoideo e um aumento da resistência ao fluxo liquórico. Esses eventos causam aumento da pressão intracraniana, redução do fluxo cerebral e perda da autorregulação cerebrovascular.[7]

As manifestações clínicas variam de acordo com a idade e a duração da doença e podem apresentar sintomas inespecíficos. As manifestações cutâneas mais comuns são petéquias, púrpura e exantema maculopapular. Podem apresentar febre, hipotermia, letargia, vômitos, diarreia, dificuldade respiratória, fotofobia, anorexia, bradicardia, sinais de irritação meníngea como rigidez na nuca, dor lombar.[7]

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A análise laboratorial é uma ferramenta que auxilia no diagnóstico da meningite, confirmando os casos clínicos ou sugestivos de meningite. A análise se inicia pela contagem das células brancas do sangue periférico, sendo observada uma leucopenia.[2] Entretanto, a cultura do sangue periférico não estabelece uma confirmação eficaz, pois, se o paciente tiver recebido um pré-tratamento com antibióticos, o rendimento das culturas diminui em torno de 20%.[2,8]

A cultura do LCR permanece como "padrão ouro" para o diagnóstico, permitindo a diferenciação entre as formas de meningite bacteriana e viral. Sendo assim, os principais exames para esclarecer diagnósticos suspeitos são: cultura, exame quimiocitológico do LCR, bacterioscopia direta, aglutinação pelo látex e reação em cadeia da polimerase.[5]

TRATAMENTO

Há conhecimento de três formas de se adquirir meningite: fúngica, viral e bacteriana. Mesmo sendo desconhecida a real causa, deve-se iniciar o tratamento com antibioticoterapia. Na pediatria (público alvo desta pesquisa), são utilizados como antibiótico de escolha a ampicilina, ou penicilina, ou ceftriaxona; já em adultos é utilizado ceftriaxona.

É de extrema importância o cuidado clínico com todos os contatos próximos do paciente, sendo assim iniciada a quimioprofilaxia com o medicamento rifampicina dentro de 48 horas, considerando o tempo de incubação do patógeno.[9]

No caso dos profissionais de saúde que entraram em contato com o paciente, será necessário a quimioprofilaxia em profissionais quando o mesmo manusear equipamentos invasivos nos pacientes em questão ou que não tomaram os devidos cuidados no manuseio do paciente; já os que participaram da triagem hospitalar não se faz necessária a profilaxia.[9]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo tem como objetivo explanar informações atualizadas sobre a meningite bacteriana quanto à sua ocorrência no Brasil, abordando dados epidemiológicos, bem como suas manifestações clínicas, forma de diagnóstico, transmissão e tratamento.

Abstract

Meningitis is an inflammatory process of the meninges, involving the two cerebral membranes (pia mater and arachnoid) and the cerebrospinal fluid (CSF), and can be caused by several factors, infectious or not. For the development of the work, a research was carried out by articles that were available in the database SciELO, Pubmed and Sinan, between the years of 2013 to 2018, using the following descriptors: meningitis, bacterial meningitis, diagnosis, epidemiology and pathophysiology. The present study aims to explain updated information about bacterial meningitis as to its occurrence in Brazil addressing epidemiological data. As well as its clinical manifestations, form of diagnosis, transmission and treatment.

Keywords

Meningitis; Diagnosis; Treatment

REFERÊNCIAS

1. Dias FCF, Rodrigues Junior CA, Cardoso CRL, Veloso FPFS, Rosa RTAS, Figueiredo BNS. Meningite: Aspectos epidemiológicos da doença na região norte do Brasil. Revista de Patologia do Tocantins, [S.l.], v. 4, n. 2, p. 46-49, jun. 2017. https://doi.org/10.20873/uft.2446-6492.2017v4n2p46
2. Torres VF. Receptor desencadeador expresso nas células mieloides tipo 1 (TREM-1) no diagnóstico e prognóstico na meningite bacteriana e viral em crianças. (Tese de Doutorado -- 2015 - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.) http://hdl. handle.net/10183/129631
3. Brasil. Secretaria da saúde do estado do Ceará. Núcleo de vigilância epidemiológica. Boletim epidemiológico meningites: monitoramento dos casos de meningites no Ceará, 2016 e 2017. Disponível em: < www.saude.ce.gov.br>
4. Greenhill AR, Phuanukoonnon S, Michael A, Yoannes M, Orami T, Smith H, Murphy D, et al. Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae in paediatric meningitis patients at Goroka General Hospital, Papua New Guinea: serotype distribution and antimicrobial susceptibility in the pre-vaccine era.BMC Infect Dis. 2015 Oct 27;15:485.

5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único, 2. ed. 2017. Disponível em: < http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_volume_2.pdf>
6. Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan. Meningite - Notificações Registradas: banco de dados. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/meninbr.def> Acesso em: abril 2018.
7. Sztajnbok DCN. Meningite bacteriana aguda. Revista de Pediatria SOPERJ - v. 13, no 2, p72-76 dez 2012
8. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev. 2010 Jul;23(3):467-92.
9. Governo do Estado do Mato Grosso do Sul. Secretaria de Estado de Saúde. Superintendência Geral de Vigilância em Saúde. Coordenadoria Estadual de Vigilância Epidemiológica. Nota técnica Nº 01/2017 - GTDA/ CEVE/ SGVS/ SES.

Correspondência
Andréa Bessa Teixeira
Centro Universitário Unifametro
Rua Conselheiro Estelita, 500 - Centro
60010-260 – Fortaleza-CE, Brasil

Métodos de diagnóstico para a doença de Chagas: revisão da literatura

Diagnostic methods of Chagas disease: literature review

Daniela Ferreira Alves[1]
Antônio Sávio Camelo Muniz[1]
Clara Durval da Rocha Abrel[1]
Neilane Rodrigues de Freitas[1]
Andréa Bessa Teixeira[2]
Eric Soares Ferreira[3]

Resumo
A doença de Chagas (ou tripanossomíase americana) é a infecção causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*. Apresenta uma fase aguda (doença de Chagas aguda - DCA) que pode ser sintomática ou não, podendo evoluir para as formas crônicas caso não seja tratada precocemente com medicamento específico. O tratamento é baseado em drogas antiparasitárias, para aniquilar o parasita, e no controle dos sinais e sintomas da infecção. Em casos de intolerância ou que não respondam ao tratamento, especialmente casos agudos e de reativação da doença de Chagas em imunossuprimidos, o indicado é o nifurtimox como alternativa de tratamento. Existem diagnósticos diferentes tanto na fase aguda quanto na fase crônica. A fase aguda é determinada pela presença de parasitos circulantes em exames parasitológicos diretos de sangue periférico (exame a fresco, esfregaço, gota espessa); presença de sintomas por mais de trinta dias são recomendados métodos de concentração devido ao declínio da parasitemia (teste de Strout, micro-hematócrito, QBC); presença de anticorpos IgM anti-*T. cruzi* no sangue indica doença aguda quando associada a fatores clínicos e epidemiológicos compatíveis. Já na fase crônica, o indivíduo apresenta anticorpos IgG anti-*T. cruzi* detectados por testes sorológicos de princípios distintos, a Imunofluorescência indireta, a Hemoaglutinação e o ELISA.

Palavras-chave
Doença de Chagas; Diagnóstico; Tratamento

INTRODUÇÃO

A tripanossomíase americana ou doença de Chagas (DC) é uma zoonose do continente americano com forte incidência no Brasil. Essa doença é causada pelo hemoprotozoário *Trypanosoma cruzi*. Esse protozoário e a doença foram descobertos e descritos pelo cientista Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas em 1909, sendo descritos a doença, o agente etiológico, os transmissores e o habitat dos mesmos, como também a sintomatologia da doença.(1)

O *Trypanosoma cruzi* é transmitido no ato da alimentação do vetor (insetos das espécies *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus* e *Panstrongylus megistus*, dentre mais de trezentas espécies que podem transmitir o *Trypanosoma cruzi*). A doença de Chagas também pode ser transmitida por transfusão de sangue ou na gravidez, da mãe infectada ao feto. Pode ser transmitida por alimentos contaminados com os vetores triturados ou os seus dejetos. Estima-se que existam 12 milhões de pessoas portadoras da doença nas Américas, e cerca de 2 ou 3 milhões no Brasil.(2)

O diagnóstico da doença de Chagas se dá em sua grande maioria por exames de sangue, sendo que o diagnóstico do agente causador poderá ser identificado por meio de métodos laboratoriais de visualização do parasito direto ou indiretamente, e por presença de anticorpos no soro.

Também podem ser utilizados para a identificação testes específicos como Imunoflorescência Indireta (IFI), Hemaglutinação Indireta (HAI) e enzimas (Eliza). Testes moleculares utilizando reação em cadeia da polimerase (PCR) acoplado à hibridização com sondas moleculares, e o "western blot" (WB) têm apresentado resultados promissores e podem ser utilizados como teste confirmatório em qualquer fase da doença.(1)

[1]Discente do curso de Farmácia da Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza (Fametro) – Fortaleza-CE, Brasil.
[2]Graduada em Farmácia pela Universidade Federal do Ceará, com habilitação em Análises Clínicas e Toxicologia e mestre e doutora em Ciências Farmacêuticas. Docente do curso de Farmácia da Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza (Fametro) – Fortaleza-CE, Brasil.

Instituição: Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza (Fametro) – Fortaleza-CE, Brasil.

Recebido em 29/05/2018
Artigo aprovado em 07/11/2018
DOI: 10.21877/2448-3877.201800726

MATERIAL E MÉTODOS

Para o cumprimento desta pesquisa, utilizaram-se guias, as bases de dados SciELO, Lilacs, e como descritor, doença de Chagas, cujos artigos foram publicados entre os anos de 1997 e 2017.

TRATAMENTO

É baseado em drogas antiparasitárias, para aniquilar o parasita, e no controle dos sinais e sintomas da infecção. O tratamento tem como objetivo a supressão da parasitemia, com o intuito de reduzir a velocidade de acometimento do sistema nervoso parassimpático.[3] Tabela 1

Tabela 1 - Tratamento da Doença de Chagas com drogas antiparasitárias

Nifurtimox: Age contra as formas sanguíneas e parcialmente contra as formas teciduais, via oral, comprimido na dose 8 a 12 mg/kg por dia	
≤10 anos	15-20 mg/kg por dia por via oral em 3 ou 4 doses divididas durante 90 dias.
11-16 anos	12,5-15 mg/kg por dia por via oral em 3 ou 4 doses divididas durante 90 dias.
≥ 17 anos	8-10 mg/kg por dia por via oral em 3 ou 4 doses divididas durante 90 dias.
Benzonidazol: Possui efeitos apenas contra as formas sanguíneas, via oral na dose 100 mg - Duas doses diárias por 90 dias	
Adulto	5 mg/kd/dia
Criança	5-10 mg/kg/dia
Lactentes	10 mg/kg/dia

PREVENÇÃO

Ainda não existe uma vacina para a cura da doença, a melhor maneira de combate à doença é a prevenção e controle, combatendo os vetores com emprego de inseticidas, construção de moradias adequadas, que não sejam propícias para a proliferação dos vetores, e também a eliminação dos animais domésticos infectados.[2]

DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE CHAGAS

Na fase aguda da doença de Chagas, os tripomastigotas sanguíneos podem ser detectados apenas através de métodos parasitológicos diretos, onde os parasitas são identificados diretamente no exame de sangue do paciente, pela visualização dos tripomastigotas sanguíneos. E também podem ser empregados métodos parasitológicos indiretos, como xenodiagnóstico e hemocultura. Os testes sorológicos são utilizados com frequência no diagnóstico da fase crônica e têm como base a detecção de imunoglobulinas específicas contra o *T. cruzi*.[2]

PRINCIPAIS MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE CHAGAS

Exames parasitológicos diretos: técnica para diagnóstico da doença na fase aguda. O sangue deve ser colhido para o processamento de todas as metodologias descritas a seguir, com o intuito de agilizar o diagnóstico.[2]

Pesquisa a fresco de tripanossomatídeos: utilizada como primeira alternativa por ser de fácil execução e simples. A situação ideal é a realização da coleta com paciente febril e dentro de 30 dias do início de sintomas.[2]

Métodos de concentração: possuem maior sensibilidade, são recomendados principalmente quando a pesquisa a fresco for negativa. Dentre os métodos diretos, são indicados quando o paciente estiver com sintomas há mais de 30 dias.[2]

Lâmina corada de gota espessa ou esfregaço: possui menor sensibilidade que os outros métodos diretos, é realizado prioritariamente na região da Amazônia Legal, em virtude da sua utilização para diagnóstico da malária, em casos de elevada parasitemia, como na transmissão por transfusão, e em pacientes imunodeprimidos.[2]

Exames parasitológicos indiretos: Na fase crônica da doença de Chagas, o uso de métodos parasitológicos diretos é pouco confiável, devido principalmente à baixa parasitemia. Assim sendo, é necessária a utilização de métodos indiretos, como o xenodiagnóstico e a hemocultura, para que se identifique ou não a presença dos parasitas.[2]

Exames sorológicos: para detecção de anticorpos anti-*T.cruzi* da classe IgG são necessárias duas coletas com intervalo mínimo de 21 dias entre uma coleta e outra. Para confirmação é necessária preferencialmente execução pareada, que possibilite comparar os resultados, ou seja, sorologia negativa na primeira amostra e positiva na segunda por qualquer um dos métodos. (Ensaio Imunoenzimático – ELISA, Imunofluorescência Indireta – IFI ou Hemaglutinação Indireta – HAI) ou a variação de pelo menos dois títulos sorológicos, pelo método de IFI.[4]

Detecção de anticorpos anti-*T. cruzi* da classe IgM: técnica complexa, com resultados falso-positivos em várias doenças febris. Para realização, o paciente deve obrigatoriamente apresentar alterações clínicas compatíveis com DCA e história epidemiológica sugestiva. É mais adequado na fase aguda tardia quando repetidos exames de pesquisa direta forem negativos.[4]

Xenodiagnóstico: este método tem o objetivo de investigar a presença de parasitas nas fezes e/ou conteúdo intestinal dos insetos vetores mantidos em laboratórios e alimentados com sangue de indivíduos que serão testados. É comumente utilizado para se verificar a infecção chagásica em humanos e animais. Quatro caixas contendo dez triatomíneos cada, fechada em um de seus lados por uma fina rede, são colocadas sobre a face ventral do antebraço do paciente por cerca de trinta minutos. Antes da realização deste exame é necessário que os triatomíneos sejam mantidos em jejum por um período de duas semanas. Após a alimentação com sangue do paciente, os insetos devem ser mantidos a uma temperatura entre 25°C e 30°C e umidade relativa de aproximadamente 85% na ausência de luz. O exame fecal ou do conteúdo intestinal será feito após 30-60 dias para pacientes em fase crônica e 10-30 dias para pacientes em fase aguda.[5]

Hemocultura: existe uma grande variedade de meios de cultura nos quais o *T. cruzi* pode multiplicar-se abundantemente, tais como os meios difásicos com base de àgar sangue (NNN) e outros. Meios líquidos como o LIT (*liver infusion tryotose*), BHI (*barin heart infusion*) e o meio Waren's são também empregados. Esta técnica, por vários anos, não foi rotineiramente utilizada, pois se tratava de um método de baixa sensibilidade.[5]

I**munofluorescência Indireta**: esta reação tem sido amplamente empregada no diagnóstico laboratorial da doença de Chagas. O antígeno é preparado com formas epimastigotas de *T. cruzi*, que são coletadas da cultura em meio LIT na fase exponencial de crescimento, lavados e fixados em solução de formol, paraformadeído e/ou liofilizado. Os anticorpos do soro de pacientes são colocados sobre uma lâmina contendo antígenos de *T. cruzi*. Os anticorpos anti-*T. cruzi* são revelados com o uso de anticorpos anti-imunoglobulina (Ig) humana conjugados a fluoresceína e observados ao microscópio de fluorescência. O uso deste método se deve principalmente por suas vantagens: relativa facilidade de se obterem reações padronizadas, alta sensibilidade, regularidade dos resultados e a possibilidade de processamento simultâneo de um grande número de amostras.[1]

Hemaglutinação: consiste numa reação muito simples, mais rápida e sensível que o teste de fixação de complemento, na detecção de anticorpos anti-*T. cruzi* no soro de indivíduos infectados. Baseia-se na aglutinação de hemácias de carneiro, recobertas com antígenos citoplasmáticos de *T. cruzi* em presença de soro que contenha anticorpos para este parasita. Havendo anticorpos anti-antígenos de *T. cruzi*, os mesmos formarão ligações entre as hemácias, interagindo com os antígenos na sua superfície. Assim, visualmente ocorrerá a formação de um manto nas placas de microtitulação. Em virtude do baixo custo, nitidez dos resultados e simplicidade de execução tem sido amplamente utilizada em situações de rotina.[1]

ELISA: esta técnica consiste em detectar anticorpos contra o parasita através da utilização de um segundo anticorpo (anti-imunoglobulina humana produzido em animais de laboratório), conjugados a enzimas, que, em presença de substratos específicos, geram produtos coloridos, cuja quantificação é feita espectrofotometricamente. Este método oferece alta sensibilidade, utilização de baixas quantidades de soro, processamento simultâneo de várias amostras e, finalmente, fácil uso em trabalhos realizados em campo.[1]

Reação em Cadeia da Polimerase ou PCR: este método de diagnóstico baseia-se no emprego de oligonucleotídeos sintéticos que amplificam sequências de DNA específicas do patógeno-alvo.[1] No entanto, os testes ainda não foram disponibilizados comercialmente e não são usados além do ambiente de pesquisa. Além do custo, pode ser citada a necessidade de sua execução em laboratórios com elevada tecnologia e com espaço exclusivo para a sua realização como o principal fator limitante no que se refere ao emprego do teste de PCR em situação ambulatorial ou hospitalar, ou mesmo na rotina dos bancos de sangue,[1] apesar de ser uma técnica muito importante para o diagnóstico da doença de Chagas.[1]

Western Blot: nesta técnica, o antígeno de *T. cruzi* é submetido à eletroforese em gel de poliacrilamida, para resolução das proteínas segundo o critério de massa molecular. Após transferência do material fracionado em gel para membranas de nitrocelulose, segue-se como no procedimento da reação antígeno anticorpo semelhante ao método de ELISA. Os soros são colocados sobre as fitas de nitrocelulose e, no caso de uma reação positiva, haverá o aparecimento de bandas características.[1]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por se tratar de uma doença com variadas formas de transmissão (vetorial, transfusional, congênita, acidentes laboratoriais, transmissão oral dentre outras formas de transmissão), o local com a presença do hospedeiro intermediário ainda se demonstra a principal fonte de infecção pelo *Trypanosoma cruzi* no Brasil.[2]

Muitos são os métodos de diagnóstico da doença de Chagas, sejam eles diretos ou indiretos, na fase aguda ou crônica, assim facilitando o diagnóstico e um possível tratamento da doença de uma forma efetiva. Os métodos vêm melhorando ao longo dos anos e se tornando mais precisos

em seus resultados. Um dos problemas relacionados a eles é o custo-benefício, onde os métodos mais precisos são mais caros, e, assim, os métodos tradicionais de diagnósticos são mais comumente utilizados por serem mais acessíveis.[2]

Abstract

Chagas disease (or American Trypanosomiasis) is the infection caused by the protozoan Trypanosoma cruzi. *It presents an acute phase (acute Chagas' disease - DCA) that can be symptomatic or not, being able to evolve to the chronic forms if it is not treated early with specific medicine. The treatment is based on antiparasitic drugs, to kill the parasite, and in the control of signs and symptoms of infection in cases of intolerance or that do not respond to treatment, especially acute cases and reactivation of Chagas' disease in immunosuppressed patients, indicated is the nifurtimox as an alternative treatment. There are different diagnoses in both acute and chronic phase. Acute phase is determined by the presence of circulating parasites in direct parasitological examinations of peripheral blood (fresh examination, smear, thick drop); presence of symptoms for more than 30 days, concentration methods are recommended due to the decline of parasitemia (Strout test, microhematocrit, QBC); presence of anti-T IgM antibodies.* cruzi *in the blood indicates acute disease when associated with clinical and epidemiological factors compatible. Already in the chronic phase the individual presenting anti-T IgG antibodies* T. cruzi *strains detected by two serological tests of different principles, with Indirect Immunofluorescence, Hemoagglutination and ELISA.*

Keywords

Chagas disease; Diagnosis; Treatment

REFERÊNCIAS

1. Gomes YM. Laboratório de imunoparasitologia, Departamento de Imunologia. Fiocruz, 2017.
2. Aspectos Gerais da Epidemiologia da Doença de Chagas, com especial atenção ao Brasil. Epidemiologia serv.saude, Brasília, 25 (núm.esp.):7-86, 2017.http://www.scielo.br/pdf/ress/v25nspe/2237-9622-ress-25-esp-00007.
3. Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 1997. 486 p. ISBN.
4. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância epidemiológica. Nov/18/2013.
5. Chiari E, Galvão LMC. Diagnóstico parasitológico da doença de Chagas. Editora. Fiocruz, 1997.

Correspondência
Daniela Ferreira Alves
Fametro - Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza
Rua Conselheiro Estelita, 500 - Centro
60010-260 – Fortaleza- CE, Brasil

Perfil dos pacientes com câncer de próstata em hospital de referência no estado de Pernambuco

Profile of prostate cancer patients in the reference hospital in the Pernambuco state

Danilo Pontes de Oliveira Barros[1]
Thâmara Rayssa da Mota[2]

Resumo
Objetivo: Teve como finalidade identificar o perfil dos pacientes atendidos no ambulatório de urologia oncológica do Hospital de Câncer de Pernambuco. **Métodos**: Este artigo refere-se a uma pesquisa epidemiológica do tipo seccional, realizada com prontuários de homens portadores do câncer na próstata diagnosticados no ano de 2013. **Resultados:** Segundo o laudo histopatológico desses indivíduos, o estudo mostrou que a maior incidência com relação ao escore de Gleason é a contagem final equivalente a 7, seguido do Gleason 6, que corresponde ao câncer de risco intermediário. Em relação ao local de metástase, foi constatado o predomínio de metástase óssea equivalente a 53% dos casos. Quanto ao tratamento, foram submetidos a prostatectomia, orquiectomia, hormonioterapia e radioterapia, sendo a associação da prostatectomia com a hormonioterapia a que mais auxiliou esses indivíduos (54%) de acordo com o caso clínico de cada um. No que se trata da resposta ao tratamento, foram identificados em maiores frequências e percentuais a anemia – 42 (51,22%) e eosinofilia – 56 (68,29%) respectivamente. **Conclusão**: O estudo possibilitou conhecer melhor todo o perfil clínico dos pacientes portadores dessa patologia, diagnosticados nesse período e, através disso, o serviço poderá se organizar para prestar uma assistência ainda melhor aos mesmos.

Palavras-chave
Neoplasia; Próstata; Histopatológica

INTRODUÇÃO

O câncer na próstata é a sexta neoplasia maligna mais comum no mundo e o mais frequente entre os homens. No Brasil, é o segundo mais incidente entre os mesmos, perdendo apenas para o câncer de pele não melanoma. Comparado aos outros tipos, esse é conhecido como o câncer da terceira idade, pois, em média, 3/4 dos casos que ocorrem no mundo acometem indivíduos a partir dos 65 anos.[1]

A maioria procura o serviço de saúde quando apresenta sintomas, ou seja, tardiamente. Esse fato está relacionado ao desconhecimento desses indivíduos sobre a prevalência, idade, hereditariedade e a raça como fatores de riscos, porque o adenocarcinoma prostático tem maior incidência em homens negros.[2] Além disso, o processo de urbanização, a industrialização das cidades, redução da fecundidade, avanços científicos e tecnológicos permitiram mudanças no perfil populacional, caracterizando o seu envelhecimento.[3]

Nos estágios iniciais, o câncer na próstata é completamente assintomático, porém, com o decorrer do tempo, poderão surgir dificuldades para expelir a urina, caracterizando um jato urinário fraco, presença de sangue, queimação e o aumento do número de micções durante o dia. Entretanto, esses sintomas não são específicos para a doença, de modo que a presença deles não indica, necessariamente, a existência da neoplasia e exige uma melhor avaliação médica para confirmação do diagnóstico.[4]

Como possíveis formas de diagnósticos, temos: a biópsia histopatológica associada aos níveis séricos do antígeno prostático específico (PSA), que permitem estratificar o risco de recidiva e progressão da doença, pois seu valor tende a aumentar no decorrer da idade.[3] As células epiteliais da zona de transição são as responsáveis pelos níveis séricos de PSA, e o aumento do volume prostático está diretamente relacionado com a elevação deste antígeno. Uma variedade de fatores pode afetar esses níveis e deve ser considerada na interpretação dos resultados.

[1]*Especialista em Citologia Clínica, Docente do Centro Universitário Maurício de Nassau – Aracajú-SE, Brasil.*
[2]*Bacharel em Biomedicina pelo Centro Universitário Maurício de Nassau – Aracajú-SE, Brasil.*

Instituição: Hospital de Câncer de Pernambuco – Recife-PE, Brasil.

Recebido em 09/08/2018
Artigo aprovado em 26/02/2019
DOI: 10.21877/2448-3877.201900766

As causas mais comuns para este crescimento são: prostatite, hiperplasia prostática benigna (HPB) e o câncer na próstata.[5]

É de suma importância a realização do toque retal e o risco dele representar um resultado positivo para o câncer é altamente dependente de outros valores como: dosagens das fosfatases ácida e alcalina, cintilografia óssea, estudo de ressonância magnética da pelve, do retroperitônio e a linfadenectomia ilíaca. A estratégia de tratamento dos casos com a neoplasia está diretamente ligada a perspectivas de vida do indivíduo.[6]

Apesar do conhecimento epidemiológico e biomolecular do câncer na próstata, não se pode prever quais pacientes irão desenvolver a doença clinicamente significativa e quais permanecerão com tumor confinado. A detecção precoce da neoplasia através da biópsia histopatológica associada ao PSA tem permitido a muitos a possibilidade de tratamento com intenção curativa, aumentando a perspectiva de vida dos indivíduos e favorecendo a cura para a doença.[7]

No tratamento do câncer, as principais terapias utilizadas são: a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia citotóxica. Nas últimas décadas, a imunoterapia (utilização de anticorpos monoclonais – Mabs) e a hormonioterapia (utilização de moduladores que inibem a ação de hormônios que agem na proliferação e na diferenciação celular), vêm ganhando espaço no tratamento das diferentes formas da doença.[8]

A hormonioterapia é um dos mais recomendados nos casos da doença. Apesar dos efeitos colaterais, tem se mostrado muito eficaz em conter o crescimento tumoral, sendo realizada de maneira paralela ou sequencial a outras modalidades de tratamentos.[9] Trata-se de uma opção de cuidado que está presente em todas as fases da neoplasia. Portanto, são esperados relatos de dor óssea devido a osteoporose, ginecomastia, ondas de calor, impotência, fadiga e diminuição da qualidade de vida do indivíduo.[10]

O sofrimento do homem portador de câncer na próstata afeta seu bem-estar físico e emocional, por ser um órgão que influencia na sensibilidade sexual masculina e a depressão e o sentimento de impotência estão presentes em quase todos os pacientes. Consequentemente, vários fatores interferem na adesão ao exame preventivo da neoplasia, tais como: constrangimento, desinformação, medo e preconceito em realizar os exames do toque retal e dosagem do PSA sanguíneo.[11]

A busca de um prognóstico ideal do câncer na próstata que inclua a decisão do paciente sobre o tipo de tratamento tem sido um dos grandes desafios da medicina. E, também, oferecer uma melhor qualidade de vida aos indivíduos com essa doença é de extrema importância, pois, independentemente do tipo, todas as formas de terapia deixam marcas. Identificar as variáveis biológicas que ajudem a indicar a terapêutica adjuvante provavelmente reduzirá as taxas de recorrência tumoral dessa e de outras neoplasias.[7]

Diante do panorama do câncer na próstata, sabe-se que os casos dessa patologia têm aumentado anualmente, sendo necessária maior precisão e especificidade nos exames de diagnósticos para uma melhor definição da situação clínica do paciente. Desta forma, o levantamento do perfil poderá ser relevante para caracterizar não apenas o grau histológico do tumor como também aumentar a cura e sobrevida dos portadores com relação ao melhor tratamento para a doença.

Esta pesquisa teve como objetivo descrever o perfil clínico dos pacientes com câncer na próstata atendidos no Hospital de Câncer de Pernambuco no ano de 2013.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo epidemiológico de base populacional do tipo seccional sobre os casos de câncer na próstata nos homens atendidos e em tratamento no ambulatório de oncologia do Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP), hospital filantrópico de referência na cidade do Recife-PE.

Foram incluídos na pesquisa 100 prontuários dos pacientes portadores do adenocarcinoma da próstata, diagnosticados no ano de 2013, que apresentaram resultado histopatológico positivo para neoplasia. Foram excluídos do estudo pacientes que não apresentaram o resultado. As variáveis analisadas foram: o estadiamento do tumor de acordo com o sistema Gleason, o percentual de metástases, as terapias mais utilizadas e a resposta imunológica ao tratamento.

A coleta de dados foi realizada por meio dos prontuários dos pacientes, e a análise do perfil clínico e histopatológico do tumor foi desenvolvida por meio de estatísticas descritivas (frequência e percentual).

Todas as informações coletadas foram transcritas para um formulário e o banco de dados foi montado e organizado por meio do programa Excel®. Para o cálculo do coeficiente de prevalência foram considerados os dados do censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) do ano de 2013, dividindo-se o número de casos da doença pela quantidade de homens registrados nesse mesmo ano em Recife e multiplicando-se por 100 mil habitantes. Os dados estatísticos foram avaliados por percentual e frequência.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCP (CAEE 58615916800005205), conforme as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos, com o objetivo de garantir a confidencialidade dos indivíduos envolvidos.

RESULTADOS

Foram analisados 100 prontuários de pacientes do HCP, atendidos no ambulatório de urologia e que possuíam resultados do histopatológico positivo para o câncer na próstata de acordo com o escore de Gleason, que é determinado após a análise das biópsias. De acordo com a Tabela 1 é possível identificar os estadiamentos predominantes referente à patologia.

Tabela 1 - Grau histopatológico do tumor da próstata de acordo com o escore de Gleason dos homens diagnosticados no HCP - Recife/PE

Estadiamento	Percentual (%)
Gleason 6	28%
Gleason 7	36%
Gleason 8	23%
Gleason 9	9%
Gleason 10	4%

Fonte: Dados coletados em prontuários

Como o objetivo do estudo foi observar o perfil clínico dos portadores da neoplasia maligna da próstata, tornou-se importante avaliar quais regiões estão mais suscetíveis a desenvolver metástase. Os órgãos que costumam ser mais afetadas são pulmão, fígado, gânglios linfáticos, retroperitônio, ossos. (Tabela 2)

Diante do panorama do câncer na próstata, uma das variáveis de extrema importância para a análise do perfil clínico desses indivíduos é quanto às terapias às quais eles

Tabela 2 - Proporção do câncer na próstata metastático dos indivíduos incluídos no estudo. Recife/PE - Janeiro a dezembro de 2013

Órgãos	Frequência relativa (%)
Pulmão	2%
Fígado	3%
Glânglios linfáticos	5%
Retroperitônio	9%
Ossos	53%
Não Consta	28%

Fonte: Dados coletados em prontuários

foram submetidos após o diagnóstico. Os tratamentos utilizados foram: prostatectomia, orquiectomia bilateral, hormonioterapia e radioterapia, e as terapias decorreram de acordo com o caso cínico de cada paciente. A Figura 1 representa a proporção entre os tratamentos e seus níveis de associações.

A fase final do perfil clínico do indivíduo corresponde ao modo como o organismo dele reagiu aos tratamentos ao qual foi submetido. Diante disso, pudemos, através da análise dos exames clínicos e complementares, observar as principais alterações presentes nos mesmos. Foram analisados todos os exames contidos nos prontuários, individualmente e de forma sequencial, conforme a Tabela 3.

É importante salientar que não foi possível observar o índice de mortalidade dos pacientes inclusos no estudo, pois grande parte dos prontuários encontrava-se incompleta com relação à devida informação.

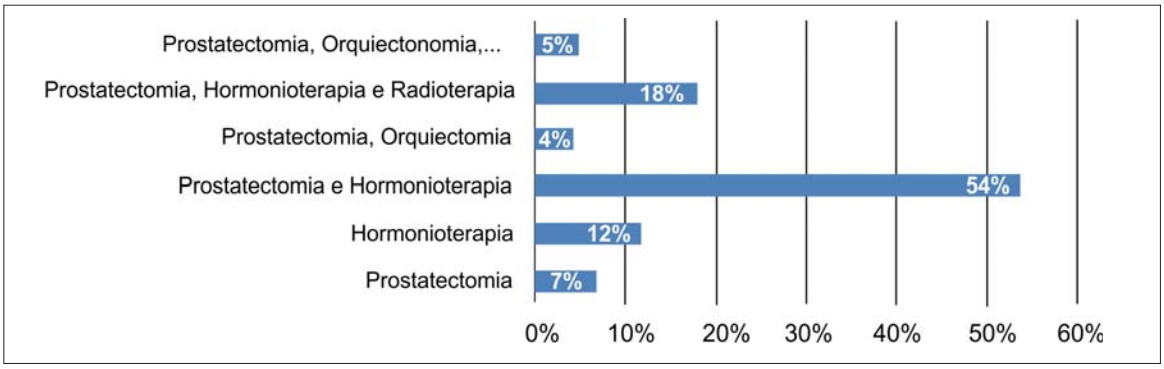

Figura 1. Terapias realizadas nos portadores do câncer da próstata atendidos no HCP.

Tabela 3 - Interpretação da resposta ao tratamento de acordo com as terapias utilizadas da população geral estudada - Recife/PE

Variáveis	Quantidade	Porcentagem
Hemograma Normal	18	21,95%
Anemia	42	51,22%
Leucopenia	15	18,29%
Leucocitose	33	40,24
Eosinofilia	56	68,29%
Neutrofilia	39	47,56%
Monocitose	27	32,93%

Fonte: Dados coletados em prontuários

DISCUSSÃO

Segundo o Instituto Nacional do Câncer – Inca (2016), a taxa de incidência do adenocarcinoma da próstata é maior em países desenvolvidos em comparação aos países em desenvolvimento. A detecção precoce da doença torna-se possível por diversos fatores, dentre eles a dosagem do antígeno prostático específico PSA, sendo o diagnóstico final por biópsia transretal guiada pela ultrassonografia.[13,14]

Diversas pesquisas procuram definir os fatores prognósticos que seriam capazes de estabelecer tempo de

sobrevida livre de doença. Partes dessas pesquisas relatam que o prognóstico dos pacientes com diagnóstico da neoplasia da próstata está associado a parâmetros histopatológicos, estadiamento, grau histológico, escore de Gleason.[15]

Neste estudo foi possível identificar o percentual do estadiamento da neoplasia de acordo com o escore de Gleason, que se respalda principalmente na extensão da doença com o risco de acometimento extracorpóreo, além de predizer o prognóstico e facilitar na escolha da terapia.[16,17] A análise do PSA não mostrou relevância quando comparado ao estadiamento do tumor, pois observamos que a dosagem desse antígeno não combinava com o estadiamento do tumor.

O estudo mostrou que a maior parte dos pacientes com adenocarcinoma da próstata apresentou em seu laudo histopatológico escore de Gleason 7 e 6 com percentual de (36%) e (28%) respectivamente, o que significa dizer que a maioria dos homens é diagnosticada com risco intermediário da doença, progredindo para um estadiamento mais avançado, como é o caso do Gleason 8 (23%). Posteriormente houve um declínio com relação ao percentual referente ao Gleason 9 e 10, considerados de alto risco, que apresentam uma maior probabilidade de evolução metastática.

A metástase pode se disseminar pela via linfática ou pela via sanguínea, portanto os locais com maior probabilidade são os órgãos mais irrigados como pulmão, fígado, ossos, linfonodos. Entretanto, o local mais comum de disseminação hematogênica do adenocarcinoma prostático são os ossos, e a presença ou não de metástase óssea relacionada à época do diagnóstico é um dado fundamental que direciona o tratamento.[18]

A maioria das morbidades e mortalidade nos casos de câncer na próstata avançados deve-se direta ou indiretamente ao comprometimento ósseo metastático, incluindo dor, fraturas e imobilidades. A confirmação da metástase óssea foi realizada através da técnica de medicina nuclear denominada cintilografia óssea. Dessa forma pudemos observar que o maior percentual metastático foi nos ossos e equivalente a 53% dos casos, seguido do retroperitônio (9%). Outro dado importante condiz com a ausência da respectiva informação nos prontuários, semelhante a 28%.

O objetivo do tratamento oncológico é o de prolongar a sobrevida dos indivíduos pelo maior tempo possível, desde que seja mantida a qualidade de vida dos mesmos. Tratando-se do câncer na próstata, a terapia adequada deve ser individualizada e levar em conta o estadiamento do tumor, idade, tamanho da próstata, grau histológico, comorbidades, anseios do paciente e recursos técnicos disponíveis.[19]

A maioria dos homens portadores da patologia foi tratada pela prostatectomia associada à hormonioterapia (54%). Esta terapia prevaleceu entre as demais, e isso nos mostra que o tratamento é escolhido por um conjunto de fatores, por se tratar de um procedimento que pode conter o crescimento tumoral devido à inibição de alguns hormônios favoráveis à multiplicação das células cancerígenas.[20]

A orquiectomia bilateral como forma de tratamento não está associada ao quadro de metástase testicular; pelo contrário, ela consegue reduzir a testosterona sérica em até 90% e atinge a meta do tratamento hormonal sem os efeitos colaterais do estrógeno, que põe em risco a vida do paciente.[21] Entretanto, o estudo mostra a orquiectomia associada às demais modalidades terapêuticas, principalmente nos casos mais graves da doença. Outra questão importante é com relação à presença do tratamento radioterápico, principalmente nos casos de metástase óssea, proporcional a 18% dos casos.

Sabe-se que as terapias utilizadas no combate ao câncer trazem efeitos adversos em grande parte dos indivíduos com a doença.[8, 22] Diante disso, foi possível observar a resposta imunológica dos pacientes mediante as modalidades de tratamentos a que foram submetidos, através da análise dos exames laboratoriais, com destaque nos hemogramas.

Do total estudado, foi possível analisar a resposta ao tratamento de 82 prontuários, pois 18 deles encontravam-se incompletos. De acordo com a interpretação dos exames observou-se um grande percentual relacionado aos casos de anemia, que correspondeu a 51,22% dos casos, seguido da neutrofilia (47,56%). Os casos de leucocitose (40,24%) estão relacionados aos pacientes que, no decorrer do tratamento, apresentaram quadros de infecções. A menor porcentagem corresponde a leucopenia (18,29%), subsequente dos indivíduos que durante a terapia apresentaram hemograma normal (21,95%).

Um achado importante no presente estudo foi a eosinofilia, que mostrou ser um dado alarmante condizente a 68,29%. Essa característica possivelmente está ligada à substância utilizada na hormonioterapia, pois os pacientes que apresentaram uma boa resposta a esta modalidade de tratamento não mostraram o número de eosinófilos alterados. Todavia, os pacientes que tiveram alterações no hemograma e que fizeram uso dessa terapia tiveram tal alteração.

CONCLUSÃO

Conhecer o perfil clínico dos pacientes com câncer na próstata é de extrema importância para a prevenção da doença. Além disso, o diagnóstico precoce visa uma melhor qualidade nas terapias para a neoplasia, do mesmo modo que aumenta a perspectiva de vida do indivíduo.

O estudo constatou que grande parte dos indivíduos são diagnosticados em estágios intermediários tendendo ao nível mais avançado da doença. Esse fato está relacio-

nado com a dificuldade que eles possuem em frequentar um urologista pelo menos uma vez ao ano, com o objetivo de prevenir a doença. Ou seja, torna-se cada vez mais importante a necessidade de investir em políticas de conscientização a favor da saúde masculina.

Agradecimentos

Ao Hospital do Câncer de Pernambuco pela liberação dos dados, bem como aos seus colaboradores, que contribuíram para a realização desse estudo.

Abstract

Objective: *The purpose of this study was to identify the profile of patients treated at the oncologic urology clinic of the Pernambuco Cancer Hospital.* ***Methods:*** *This article refers to a cross-sectional epidemiological survey carried out with medical records of men with prostate cancer diagnosed in the year 2013.* ***Results****: According to the histopathological report of these individuals, the study showed that the highest incidence in relation to the Gleason score is the final count equivalent to 7, followed by Gleason 6, which corresponds to intermediate risk cancer. Regarding the site of metastasis, the predominance of bone metastasis was found to be equivalent to (53%) of the cases. Regarding the treatment, they underwent prostatectomy, orchiectomy, hormone therapy and radiotherapy, and the association of prostatectomy and hormone therapy was the one that most assisted these individuals (54%) according to the clinical case of each one. In terms of response to treatment, anemia (42), (51.22%) and eosinophilia (56), (68.29%), respectively, were identified in higher frequencies and percentages.* ***Conclusion****: The study made it possible to know better the whole clinical profile of the patients with this pathology, diagnosed during this period and through this the service could be organized to provide an even better assistance to them.*

Keywords

Neoplasm; Prostate; Histopathology

REFERÊNCIAS

1. El Barouki MP. Rastreamento do câncer de próstata em homens acima de 50 anos através do exame diagnóstico de PSA.Revista Eletrônica Gestão e Saúde.2012; 02(03):426-37.
2. Neves JL, Schwartz E, Zillmer JGV, Lima LM, Feijó AM, Santos BP. Câncer de próstata: caracterização dos usuários de um serviço de oncologia. Revenferm UFPE online. 2013 Nov;7(11):6360-7.
3. Zacchi SR, Amorim MGC, Souza MAC, Miotto MHMB, Zandonade E. Associação de variáveis sociodemográficas e clínicas com o estadiamento inicial em homens com câncer de próstata. Cad. Saúde Colet. 2014; 22(1): 93-100.
4. Tonton TCA, Schoffen JPF. Câncer de Próstata: uma Revisão da Literatura. Revista Saúde e Pesquisa. 2009 Set/Dez;02(03):403-10.
5. Castro HAS, Iared W, Shigueoka DC, Mourão JE, Ajzen S. Contribution of PSA density in the prediction of prostate cancer in patients with PSA values between 2.6 and 10.0 ng/ml. Radiol Bras. 2011 Jul/Ago;44(4):205-09.
6. Rodrigues R, Sales CA. Aspectos epidemiológicos e diagnósticos do carcinoma prostático. Revista Saúde e Pesquisa. 2013 Jan/Abr; 06(01):131-40.
7. Nassif AE, ACBC-PR, Filho RT. Expressão imunohistoquímica do marcador tumoral CD34 e P27 como fator prognóstico em adenocarcinoma de próstata clinicamente localizado após prostatectomia radical. Rev. Col. Bras. Cir. 2010 Set/Out; 37(05): 339-44.
8. Alvarenga EC, Caires A, Ladeira LO, Gamero EJP, Andrade LM, Paz MTL, et al. Potenciais alvos terapêuticos contra o câncer. Cienc. Cult. 2014; 66(01):43-8.
9. Santana PXS, Borges JN, Barros AMSM. Qualidade de vida do paciente portador de câncer de próstata em homonioterapia. Ciências Biológicas e de Saúde Unit | Aracaju. 2015 Março;02(03):111-28.
10. Araújo ICS, Barbosa MH, Barichello E. Distúrbios do sono em homens com câncer de próstata em hormonioterapia. Escola Anna Nery Revista de Enfermagem. 2014 Out/Dez 18(04):705-09.
11. Vieira CG, Araújo WS, Vargas DRM. O homem e o câncer de próstata: prováveis reações diante de um possível diagnóstico. Revista Científica do ITPAC, Araguaína. 2012 Jan;05(01):712-28.
12. Inca. Instituto Nacional de câncer: próstata estimativas.[acesso em: 2014 abr 18]. Disponível em:<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata+/definicao
13. Ishida R, Kobayashi H, Yoshida S, Ogawa M, Shiota T, Nishikimi T, et al. Clinical study of radical prostatectomy for prostate cancer from single institution. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi. 2009 Sep;100(6):615-24. [Article in Japanese]
14. Belinelo RGS, Almeida SM, Oliveira PP, Onofre PSC, Viegas SMF, Rodrigues AB. Exames de rastreamento para o câncer de próstata: vivência de homens. Escola Anna Nery Revista de Enfermagem . 2014 Out/Dez;18(4):697-703.
15. Cambruzzi E, Zetter CG, Pegas KL, Teixeira S. Relação entre escore de Gleason e fatores prognósticos no adenocarcinoma acinar de próstata. J. Bras. Patol. Med. Lab. [Internet]. 2010 Feb;46(1):61-68. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442010000100011&lng=en.
16. Migowski A, Silva GA. Sobrevida e fatores prognósticos de pacientes com câncer de próstata clinicamente localizado. Rev Saúde Pública. 2010;44(2):344-52.
17. Löbler R, Pereira DV, Cóser VM, Franco Neto NB, Batuira GAC. Avaliação do Escore de Gleason como fator prognóstico em pacientes com câncer de próstata em hormonioterapia. Revista Brasileira de Oncologia Clínica. 2012 Jan/Fev;08(27):21-3.
18. Falavigna A, Righesso Neto O, Ioppi AE, Grasselli J. Metastatic tumor of thoracic and lumbar spine: prospective study comparing the surgery and radiotherapy vs external immobilization with radiotherapy. Arq Neuropsiquiatr. 2007 Sep;65(3B):889-95. [Article in Portuguese]
19. Bacelar Júnior AJ, Menezes CS, Barbosa CA, Freitas GBS, Silva GG, Vaz JPS, et al. Câncer de próstata: métodos de diagnósticos, prevenção e tratamento. Braz J Surg Clin Res. 2015 Mar/Mai;10(03): 40-6.
20. Araújo JS, Conceição VM, Oliveira RAA, Zago MMF. Caracterização social e clínica dos homens com câncer de próstata atendidos em um hospital universitário. REME rev. min. enferm;19(2):196-203, abr.-jun.2015.
21. Franco RC, Souhami L. Radioterapia e hormonioterapia no câncer de próstata de risco intermediário: uma revisão crítica. Revista Brasileira de Cancerologia. 2015;61(02):155-63.
22. Chedid HM, Franzi SA, Dedivitis RA. Avaliação dos fatores clínicos e do tratamento em pacientes com carcinoma indiferenciado da nasofaringe. Rev. Bras. Otorrinolaringol. [Internet]. 2008 Aug;74(4): 566-570. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992008000400013&lng=en.

Correspondência

Thâmara Rayssa da Mota

Hospital de Câncer de Pernambuco

Av. Cruz Cabugá, 1597 - Santo Amaro

50040-000 – Recife-PE, Brasil

Prevalência de anticorpos para o *Treponema pallidum* em uma clínica de hemodiálise do sul do Brasil

The prevalence of antibodies for Treponema pallidum *in a hemodialysis clinic in south of Brazil*

Érika Koch Cardoso[1]
Débora de Oliveira Tartari[1]
Deisy da Silva Fernandes Nascimento[2]

Resumo
Objetivo: Estimar a prevalência de anticorpos para o *Treponema pallidum* em pacientes de uma clínica de hemodiálise do sul do Brasil no período de outubro de 2014, bem como a análise sociodemográfica desses indivíduos. **Métodos:** Estudo observacional e analítico, com coleta de dados feita através de questionário estruturado e testagem sorológica através do VDRL RPR Bras, e Imuno-Rápido (Wama Diagnóstica). **Resultados:** A população do estudo foi composta por 120 pacientes em tratamento hemodialítico, usuários da Clínica de Doenças Renais, localizada no município de Tubarão-SC. Houve predomínio de homens brancos, com idade inferior a 60 anos, com menos de 11 anos de estudo e custeados pelo Sistema Único de Saúde. A taxa de prevalência de anticorpos para o *T. pallidum* encontrada pelo Imuno-Rápido foi de 10,8%. No entanto, nenhuma amostra apresentou resultado reagente pelo VDRL RPR Bras. Considerando as possíveis interferências da hemodiálise na detecção de anticorpos, bem como a redução do desempenho do VDRL nos estágios terciários e latente da sífilis, sugere-se uma investigação aprofundada dos pacientes reagentes para o teste rápido, incluindo anamnese, busca da história clínica e pesquisa de anticorpos de classe IgM e IgG por imunofluorescência indireta, a fim de se definir o diagnóstico de sífilis latente, terciária ou tratada. **Conclusão:** De acordo com a portaria 3242/2011 MS, nenhum paciente foi considerado portador de sífilis, no entanto, 10,8% dos pacientes apresentaram memória imunológica para o *T. pallidum.*

Palavras-chave
Sorodiagnóstico; Sífilis; Diálise renal

INTRODUÇÃO

A sífilis é uma doença infecciosa e crônica causada pela bactéria *Treponema pallidum.*[1-3] É considerada uma bactéria desafiadora, pois não há possibilidade de corá-la por técnica de Gram, e o cultivo em meios artificiais é inviável.[4] Há estimativas de que ocorram 12 milhões de novos casos de sífilis no mundo a cada ano, sendo que 90% desses casos ocorrem em países em desenvolvimento.[5] Além disso, estima-se que 1,1% da população brasileira, em torno de 937 mil pessoas, seja infectada pela sífilis todos os anos, sendo que 60% desses casos estão concentrados em indivíduos entre 20 e 39 anos.[6]

Quando estabelecida, a doença é caracterizada como lenta e multifacetada. Caso o indivíduo não receba o tratamento pode alternar por períodos sintomáticos e assintomáticos, possuindo características clínicas, imunológicas e histopatológicas distintas, em três estágios: primário, secundário e terciário, também conhecido como tardio.[5,7] As manifestações clínicas da fase tardia geralmente aparecem entre dez e trinta anos após o primeiro contato com o agente transmissor. Neste estágio é característico o aparecimento de lesões do tipo granulomas destrutivos, que atingem a pele e mucosas, ossos, músculos, sistema nervoso e órgãos vitais como o coração e fígado.[1]

[1]*Egressa do curso de Farmácia da Universidade do Sul de Santa Catarina (Unisul) – Tubarão-SC, Brasil.*
[2]*Professora. Universidade do Sul de Santa Catarina (Unisul) – Tubarão-SC, Brasil.*

Instituição: Universidade do Sul de Santa Catarina (Unisul) – Tubarão-SC, Brasil.

Suporte financeiro: Kits Imuno-Rápido Sífilis foram doados pela Wama Diagnóstica. Amostras de sangue foram disponibilizadas pelo Laboratório de Análises Clínicas da Unisul.

Recebido em 08/08/2018
Artigo aprovado em 08/11/2018
DOI: 10.21877/2448-3877.201800765

A bactéria é altamente transmissível durante a relação sexual desprotegida, transfusão sanguínea, no contato com lesões mucocutâneas, acidentes com materiais perfurocortantes e ao feto por via transplacentária, o que configura a sífilis congênita.[8] Pacientes que realizam hemodiálise configuram um grupo susceptível a infecções.[9] Dentre os fatores agravantes destacam-se os efeitos imunossupressores causados pela insuficiência renal avançada e medicamentos utilizados e presença de comorbidades que mascaram a forma terciária da doença.[10] Podem ocorrer também alterações na membrana glomerular em função da deposição de imunocomplexos e que, dependendo da proporção, podem levar à insuficiência renal crônica.[7]

De acordo com o Ministério da Saúde (2010) é possível a utilização de testes treponêmicos e não treponêmicos para o diagnóstico laboratorial da sífilis. Os testes treponêmicos apresentam resultado somente qualitativo. Nestes testes é empregada como antígeno a própria bactéria causadora da doença. Desta forma, os testes treponêmicos revelam se o indivíduo possui anticorpos para o *T. pallidum.* Já os testes não treponêmicos são qualitativos e semiquantitativos. No entanto detectam anticorpos não específicos que aparecem na vigência da lesão sifilítica. Os testes treponêmicos normalmente são utilizados para confirmar a reatividade de testes não treponêmicos. O Ministério da Saúde preconiza que o diagnóstico de sífilis deve ser realizado com as duas modalidades de ensaios diagnósticos, independente da sequência desses testes.[4]

A portaria nº 3.242 (2011) do Ministério da Saúde define as metodologias utilizadas no diagnóstico laboratorial da sífilis, bem como os fluxogramas de execução do diagnóstico laboratorial.[11,12] O teste rápido é uma alternativa recentemente ampliada pelo Ministério da Saúde dentro de vários programas da atenção básica.[13] É um teste treponêmico, cujo método é a imunocromatografia, e possui sensibilidade e especificidade adequadas para o diagnóstico.[4,10] Os resultados permanecem positivos mesmo após a sífilis prévia, podendo ser utilizado no diagnóstico da sífilis tardia, ou significando memória imunológica.[12]

A maior expectativa de vida da população mundial ligada a doenças crônicas como *diabetes mellitus* (DM) e hipertensão arterial (HAS) são os fatores que contribuem para o aumento da prevalência de doenças renais crônicas (DRC). A insuficiência renal avançada requer tratamento dialítico ou transplante renal. O número estimado de pacientes que realizam hemodiálise, nas 650 unidades atuantes em nosso país, é de 97.586 pessoas.[14] O boletim informativo publicado pela Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (2012) relata que no ano de 2011 foram realizados 4.957 transplantes renais em todo o Brasil.[15]

A portaria nº 82/GM, de janeiro de 2000, que dispõe o regulamento técnico para o funcionamento dos serviços de diálise, disponibiliza ainda a relação de exames hematológicos, bioquímicos e exames para a triagem de doenças virais, estabelecendo ainda a periodicidade desses exames. A realização tem por finalidade garantir o acompanhamento da evolução do tratamento dialítico e evitar a disseminação de doenças infecciosas.[16] No entanto, esta portaria não prevê triagem para sífilis, o que permite a ocorrência de falhas no diagnóstico, complicações por lesões sifilíticas e disseminação do *Treponema pallidum* por via hematogênica, veiculado pelo equipamento de hemodiálise. No Brasil, a incidência e a prevalência de falência da função renal estão aumentando, o prognóstico ainda é ruim e os custos do tratamento da doença são altíssimos.[17]

A ausência de triagem para sífilis em pacientes com doença renal avançada favorece a ocorrência de casos sem diagnóstico e, consequentemente, sem tratamento. Este grupo de pacientes, quando submetido à hemodiálise, está sob o risco de transmissão parenteral do agravo em questão. Tanto a doença renal como outras comorbidades presentes nestes indivíduos podem mascarar os sintomas da sífilis secundária, terciária ou latente.[18]

Embora a relação entre sífilis e o comprometimento renal seja conhecido, é perceptível a escassez de publicações sobre a prevalência da infecção pelo *Treponema pallidum* em pacientes com insuficiência renal. Enfatizamos ainda que esse grupo populacional se torna mais susceptível a infecções bacterianas em virtude de sua debilidade física e imunológica. Nesse contexto, o presente estudo teve o objetivo de estimar a prevalência de anticorpos para o *Treponema pallidum* em pacientes de uma clínica de hemodiálise do sul do Brasil no período de outubro de 2014, bem como a análise sociodemográfica desses indivíduos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo do tipo transversal de caráter descritivo e analítico a fim de determinar a prevalência de anticorpos contra o *Treponema pallidum* em pacientes da Clínica de Doenças Renais da cidade de Tubarão, Santa Catarina.

Os pacientes da clínica foram convidados a participar da pesquisa, e aqueles que aceitaram também assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e responderam a um questionário estruturado para coleta de dados do perfil sociodemográfico e clínico.

Na sequência, foi coletada uma amostra de sangue total heparinizado de cada participante pelo profissional de enfermagem atuante na Clínica. Estas amostras, devidamente identificadas, foram transportadas para o Laboratório de Análises Clínicas da Unisul, que forneceu uma alíquota para os autores. Essas amostras foram analisadas no Laboratório Didático da Saúde da Universidade do Sul de Santa

Catarina, onde foram centrifugadas para obtenção do soro, e este analisado pelos métodos de VDRL RPR Bras (floculação) e Imuno-Rápido para sífilis (imunocromatografia) da Wama Diagnóstica, obedecendo rigorosamente às instruções do fabricante.

A interpretação dos resultados se deu de acordo com a portaria nº 3.242 do Ministério da Saúde, que regulamenta os exames utilizados para o diagnóstico da sífilis. Os resultados do Imuno-Rápido para sífilis e o VDRL RPR Brás foram entregues em formato de lista ao responsável pela instituição, sob a responsabilidade do professor orientador, anexado ao manuscrito da pesquisa.

Os dados coletados foram digitados no programa Excel e a análise estatística foi realizada no *software* SPSS versão 18.0. Foram calculados média, mediana e desvio padrão para as variáveis contínuas e proporções para as variáveis categóricas. Para teste de associação entre as variáveis de interesse foi utilizado o teste de qui-quadrado de Pearson ou o exato de Fisher, quando apropriado. O nível de significância pré-estabelecido foi de 95%.

Ética

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas da Unisul (CEP-Unisul) sob o protocolo 828.879, de 13 de outubro de 2014. Os autores obedeceram rigorosamente as diretrizes da Resolução 466/12 recomendada pelo Comitê de Ética.

RESULTADOS

Na Clínica de Doenças Renais de Tubarão atualmente 142 pacientes realizam tratamento hemodialítico. No entanto, no mês de outubro de 2014, apenas 121 pacientes foram encontrados e convidados para participar deste estudo, dos quais 120 aceitaram o convite. Houve perda de 22 indivíduos (14%) da população, sendo uma recusa, e 21 ausências à sessão de hemodiálise em pelo menos duas visitas pré-agendadas, justificadas por internação hospitalar ou viagem.

Dos 120 pacientes que participaram do estudo, 47 (39,2%) residem na cidade de Tubarão-SC, o restante reside em cidades pertencentes à Amurel (Associação dos Municípios da Região de Laguna), como Laguna, Gravatal, Imbituba, Capivari de Baixo, Jaguaruna, Sangão, Braço do Norte, Imaruí, Pedras Grandes e Rio Fortuna.

A Tabela 1 apresenta os resultados obtidos da análise das variáveis numéricas, e a Tabela 2 apresenta os resultados do perfil sociodemográfico e clínico da população em estudo, e o valor de p é calculado em relação ao teste rápido.

Quando indagados sobre quais comorbidades foram pré-diagnosticadas à doença renal, 37 (30,8%) indivíduos relataram diabetes e hipertensão, 13 (10,8%) relataram somente diabetes, 35 (29,2%) relataram somente hipertensão, 10 (8,4%) relataram a presença de outras comorbidades, por exemplo, infecção urinária de repetição, cálculo renal e dislipidemia, e 25 (20,8%) indivíduos não souberam responder.

Em relação aos números decorrentes da realização do teste rápido, observou-se que 13 (10,8%) pacientes apresentaram resultado reagente. Quando realizado o VDRL, na amostra de soro puro, bem como diluído, 120 (100%) pacientes apresentaram resultado não reagente.

Tabela 1 - Análise descritiva das variáveis independentes (n=120)

Características	Valor máximo	Valor Mínimo	Média	Mediana	Desvio Padrão
Escolaridade em anos	16	0	6,97	7,00	4,506
Idade em anos	89	23	59,22	60,00	14,326
Tempo de hemodiálise em meses	240	1	36,21	17	46,679

Fonte: Elaboração das autoras.

Tabela 2 - Perfil sociodemográfico dos pacientes estudados (n=120)

Características	N	%	*p**
Sexo			0,936
Masculino	72	60%	
Feminino	48	40%	
Etnia			0,818
Branco	104	86,7%	
Não branco	16	13,3%	
Escolaridade em anos**			0,739
≤ 11	105	87,5%	
> 11	15	12,5%	
Idade em anos**			0,110
≤ 60	62	51,7%	
> 60	58	48,3%	
Estado conjugal			0,102
Com companheiro	78	65%	
Sem companheiro	22	35%	
Tempo de hemodiálise em meses**			0,378
≤17	60	50%	
>17	60	50%	
Recebeu transfusão sanguínea			0,124
Não	50	41,7%	
Sim	70	58,3%	
Recebeu transplante de órgãos			0,769
Não	108	90%	
Sim	12	10%	
Fonte pagadora			0,250
SUS	109	90,83%	
Outros convênios	11	9,16%	

Obs.: *O valor de *p* foi calculado em relação ao Teste Rápido.
**Para definição dos pontos de corte das categorias das variáveis numéricas foi usado a mediana da variável, e como ponto de corte para escolaridade foram usados dados do IBGE.
Fonte: Elaboração das autoras.

DISCUSSÃO

Uma análise minuciosa do Censo Brasileiro de Hemodiálise de 2016 revelou que, em Santa Catarina, o número de pacientes em tratamento dialítico crônico foi de 3.285, com uma taxa de prevalência estimada de 475 pacientes por milhão da população (pmp). A população deste estudo foi obtida na principal clínica de hemodiálise da região da Amurel, localizada no município de Tubarão, e se mostrou bastante heterogênea quanto à procedência dos participantes. Portanto, esta população pode representar o perfil de pacientes portadores de insuficiência renal grave da região da Amurel.[19]

Comparando os achados deste estudo com o Censo Brasileiro de Hemodiálise de 2016 é possível verificar semelhança quanto à distribuição dos pacientes por sexo, já que a maioria deles é do sexo masculino (60% em nosso estudo e 57% no Censo de Hemodiálise de 2016). Também foi observada a semelhança quanto à idade dos pacientes, sendo que mais de 65,7% da população em diálise, segundo o censo de hemodiálise, tinham entre 19 e 64 anos. Quanto à etnia, a predominância de brancos reflete a colonização europeia da região.

A escolaridade da população estudada se aproxima do perfil da população da região sul apresentada pelo IBGE[20] – 14,6% dos brasileiros com 25 anos de idade ou mais tinham o ensino fundamental completo e o médio incompleto. Em relação à fonte pagadora, 109 (90,83%) indivíduos eram custeados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e 11 (9,17%) por outros convênios, estando assim de acordo com o perfil brasileiro, já que, segundo o Censo Brasileiro de Hemodiálise de 2016,[19] o percentual de pacientes que realizavam hemodiálise financiada pelo Sistema Único de Saúde era de 83,% e os outros 17% por outros convênios.

Quanto às comorbidades pré-diagnosticadas, nossos achados são concordantes com o perfil de pacientes em tratamento dialítico apresentado no Censo de Hemodiálise de 2016, no qual 34% dos pacientes tinham hipertensão e 30% tinham diabetes precedendo a doença renal. De fato, alguns mecanismos relacionados à hipertensão e à hiperglicemia podem contribuir para a doença renal, tais como o aumento da pressão arterial, que causa danos em todas as artérias e arteríolas, bem como nas que estão localizadas nos rins, contribuindo assim para uma perda progressiva da função renal. Ainda assim, a glicemia mal controlada resulta no aumento das proteínas glicosiladas que se depositam no glomérulo renal causando o espessamento da membrana glomerular.[21]

Em nosso estudo, a prevalência de anticorpos para o *Treponema pallidum* encontrada pelo método de imunocromatografia (treponêmico) foi de 10,8%, no entanto, nenhuma positividade foi encontrada pelo método de floculação (não treponêmico). De acordo com a portaria 3.242/2011 MS, é necessário resultado reagente em um ensaio treponêmico e um ensaio não treponêmico para o diagnóstico sorológico de sífilis;[12] portanto, nenhum paciente foi diagnosticado portador de sífilis. Este dado não está contido nos censos de hemodiálise, pois estes exames não são preconizados pela portaria nº 82/GM de janeiro de 2000.

Os testes rápidos são testes qualitativos e sua reatividade indica que o paciente teve contato com o *Treponema pallidum* em algum momento de sua vida e desenvolveu anticorpos específicos. No entanto, a história clínica do paciente também deve ser avaliada, uma vez que resultados reagentes em métodos treponêmicos e não reagentes em métodos não treponêmicos podem ocorrer em pacientes com sífilis terciária.[4]

No período terciário da doença, os testes sorológicos são reagentes e os títulos dos testes não treponêmicos tendem a ser baixos.[1,4] De fato, a sensibilidade do VDRL cai de 100% no período secundário para 70% no período tardio, o que permite a ocorrência de resultados não reagentes. A sensibilidade dos testes disponíveis pode ser prejudicada no estágio tardio da doença, além da especificidade que pode se alterar em função de doenças crônicas.[22-24]

Estudos como o de Dahmani et al., que também empregaram testes treponêmicos e não treponêmicos em pacientes que realizavam hemodiálise, encontraram uma prevalência de 4,5% (n=45).[18] Em estudos semelhantes, empregando a mesma metodologia, Lee et al. encontraram a prevalência de 5,6% (n=556).[25] Saxena et al. encontraram a prevalência de 5,6% (n=556) em sua população de estudo, constituída por pacientes que realizavam hemodiálise frequentemente, sendo que, nos estudos citados, os pacientes eram assintomáticos, caracterizando o período latente da doença.[26]

Com base no exposto, sugere-se uma investigação aprofundada dos pacientes reagentes para o teste rápido, incluindo anamnese, busca da história clínica, e pesquisa de anticorpos de classe IgM e IgG por imunofluorescência indireta, a fim de se definir o diagnóstico de sífilis latente, terciária ou tratada.

Os pesquisadores levantaram a hipótese de que indivíduos que não viviam com companheiro ou que foram submetidos a transplante de órgãos ou transfusão de sangue poderiam apresentar maiores percentuais de exposição ao *T. pallidum*, no entanto, neste estudo não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre as variáveis dependentes e o desfecho, uma vez que o valor de *p* foi maior que 0,05.

CONCLUSÃO

Concluímos que a população em tratamento hemodialítico na Clínica de Doenças Renais de Tubarão é com-

posta de pacientes com procedência de vários municípios da região da Amurel, com predomínio de homens brancos com idade inferior a 60 anos, vivendo com companheira, custeada pelo SUS e com escolaridade compatível com o perfil de Santa Catarina.

As principais comorbidades foram hipertensão arterial e *diabetes melitus*, e a taxa de anticorpos para o *T. pallidum* foi de 10,8%. Nenhuma associação foi encontrada entre a presença de anticorpos e as variáveis sociodemográficas e clínicas estudadas.

Abstract

Objective: *To estimate the prevalence of antibodies for* Treponema pallidum *in patients in a hemodialysis clinic in southern Brazil from October 2014, as well as the socio demographic analysis of those individuals.* ***Methods****: An observational and analytical study with data collection done through structured questionnaire and serological testing by RPR VDRL Bras and ImunoRápido (Wama Diagnostics).* ***Results:*** *The study population consisted of 120 patients on hemodialysis, users Kidney Diseases Clinic, located in the municipality of Tubarão-SC. There was a predominance of white males under 60, under 11 years of schooling age, and funded by the Unified Health System. The prevalence of antibodies for* T. pallidum *found by ImunoRápido was 10.8 %. However, none had a positive result for RPR VDRL Bras. Considering the possible interference of hemodialysis in the detection of antibodies as well as the reduced performance of the VDRL in tertiary and latent stages of syphilis, it is suggested that a thorough investigation of patients reagents for rapid testing, including medical history, pursuit of clinical history, and for antibodies of class IgG and IgM by indirect immunofluorescence in order to define the diagnosis of latent syphilis, tertiary or treated.* ***Conclusion:*** *According to the ordinance 3242/2011 MS, no patient was considered to have syphilis, however, 10.8 % of patients had immunologic memory for* T. pallidumd *may increase the chances of harm to the health of the consumer.*

Keywords

Serodiagnosis, Syphilis, Renal Dialysis

REFERÊNCIAS

1. Avelleira JCR, Bottino G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. An Bras Dermatol. [internet]. 2006 [acesso em 19 jul 2018]; 81(2):111-26. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/abd/v81n2/v81n02a02.pdf
2. Santis M, Luca C, Mappa I, Spagnuolo T, Licameli A, Straface G, et al. Syphilis Infection during Pregnancy: Fetal Risks and Clinical Management. Infect Dis Obstet Gynecol. [internet]. 2012 [acesso em 19 jul 2018];2012:1-5. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3398589/pdf/IDOG2012-430585.pdf
3. Domingues RMSM, Saraceni V, Hartz ZNMA, Leal MC. Sífilis congênita: evento sentinela da qualidade da assistência pré-natal. Rev Saúde Pública. [internet]. 2013 [acesso em 19 jul 2018];47(1):147-57. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102013000100019
4. Ministério da Saúde (Brasil). Sífilis: Estratégias para Diagnóstico no Brasil. [internet]. 2010 [acesso em 19 jul 2018] Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/page/2012/50768/manual_sifilis_miolo_pdf_53444.pdf
5. Salem KMI, Majeed H, Bommireddy R, Klezl Z. Tertiary Syphilis in the Cervical Spine: A Case Report and Review of the Literature. Global Spine Journal [internet]. 2013 [acesso em 19 jul 2018];3(1):41-6. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3854603
6. Diretoria de Vigilância Epidemiológica (DIVE). Vigilância Epidemiológica alerta para a transmissão de sífilis na gravidez, por transfusão ou outros contatos com sangue [internet]. 2014 [acesso em 19 jul 2018] Disponível em: http://www.sc.gov.br/index.php/mais-sobre-saude/5580-vigilancia-epidemiologica-alerta-para-a-transmissao-de-sifilis-na-gravidez-por-transfusao-ou-outros-contatos-com-sangue
7. Ho EL, Lukehart AS. Shyphilis: using modern approaches to understandan old disease. J Clin Invest. [internet]. 2011 [acesso em 19 jul 2018];121(12):4584-92. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3225993/?report=reader
8. Souza CB, Santana LS. As consequências da sífilis congênita no binômio materno-fetal: um estudo de revisão. Interfaces Clínicas - Saúde e Ambiente [internet]. 2013 jun [acesso em 19 jul 2018]; 1(3):59-67. Disponível em: https://periodicos.set.edu.br/index.php/saude/article/view/746
9. Fram DS, Taminato M, Ferreira D, Neves L, Belasco AGS, Barbosa DA. Prevenção de infecções de corrente sanguínea relacionadas a cateter em pacientes em hemodiálise. Acta Paul Enferm. [internet]. 2009 [acesso em 19 jul 2018];22(suppl 1):564-68. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002009000800024
10. Dahmani O, Target N, Guy JP, Belkhelfa S, Mermet FJ, Servonnat J, et al. Progressive painless lower limbs weakness in a dialyzed patient: undiagnosed tertiary syphilis: a case report. Cases Journal [internet]. 2010 jan [acesso 19 jul 2018];3(3):1-4. Disponível em: http://www.casesjournal.com/content/3/1/23
11. Secretaria de Estado da Saúde. Diretoria de Vigilância Epidemiológica (Santa Catarina). Nota Técnica nº 11, de 25 de novembro de 2014. Dispõe sobre a utilização dos testes rápidos para a infecção pelo HIV, hepatites virais e sífilis nos serviços de saúde no Estado de Santa Catarina. [nota técnica NT na internet]. [acesso em 19 jul 2018]. Disponível em: http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/noticias/nota-tecnica-n11-2014-teste-rapido.pdf .
12 Ministério da Saúde (Brasil). Portaria nº 3242, de 30 de dezembro de 2011. Dispõe sobre o fluxograma laboratorial da sífilis e utilização de testes rápidos para triagem da sífilis em situações especiais e apresenta outras recomendações [internet]. Diário Oficial da União, 2 jan 2011; seção 1. [acesso em 19 jul 2018]; Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/page/2010/233/portaria_3242_12_pdf_28838.pdf
13. Nascimento DSF, Silva RC, Tártari DO, Cardoso EK. Relato da dificuldade na implementação de teste rápido para detecção de sífilis em gestantes na Atenção Básica do SUS em um município do Sul do Brasil. Rev Bras Med Fam Comunidade. 2018;13(40):1-8. http://dx.doi.org/10.5712/rbmfc13(40)1723
14. Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN). Insuficiência Renal [internet]. 2014 [acesso em 19 jul 2018]. Disponível em: http://www.sbn.org.br/leigos/index.php?insuficienciaRenal
15. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO). Cresce o número de transplantes [internet]. 2012 mar [acesso em 19 jul 2018]; Disponível em: http://www.abto.org.br/abtov03/Upload/file/ABTO_News/2012/1.pdf
16. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria nº 82/GM, de 30 de janeiro de 2000. Dispõe o regulamento técnico para o funcionamento dos serviços de diálise e as normas para cadastramento destes junto ao Sistema Único de Saúde [internet]. 2000 [acesso em 19 jul 2018]; Disponível em: http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/PORT2000/GM/GM-0082.html
17. Bastos MG, Bregman R, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. Rev Assoc Med Bras. [internet]. 2010 [acesso em 19 jul 2018]; 56(2):248-53. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302010000200028&lng=en.
18. Dahmani O, Belkhalfa S, Abi AK, Servonnat J, Carod JF. Late Latent Syphilis in two hemodialysis units. Saudi J Kidney Dis Transpl [serial online] 2013. [acesso em 19 jul 2018];24(1):124-7. Available from: http://www.sjkdt.org/text.asp?2013/24/1/124/106306 .

19. Sesso RC, Lopes AA, Thome FS, Lugon JR, Martins CT. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2016. J Bras Nefrol. [internet]. 2017 [acesso em 19 jul 2018]; 39(3):261-6. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/jbn/v39n3/pt_0101-2800-jbn-39-03-0261.pdf
20. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Síntese de indicadores sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira [internet]. 2017 [acesso em 18 jul 2018]; Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101459.pdf
21. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes [internet]. 2017-2018 [acesso em 18 jul 2018]; Disponível em: https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf
22. Larsson HO, Johnsonn A, Bredberg A. Syphilis Diagnosis: Three Cases with Increasing Treponemal Test Result after Therapy. Acta Derm Venereol. [internet]. 2013 [acesso em 18 jul 2018]; 94:1-5. Disponível em: http://www.medicaljournals.se/acta/content/?doi=10.2340/00015555-1686&html=1
23. Park IU, Chow JM, Bolan G, Stanley M, Shieh J, Schapiro JM. Screening for syphilis with the treponemal immunoassay: analysis of discordant serology results and implications for clinical management. J Infect Dis. [internet]. 2011 [acesso em 18 jul 2018]; 204(9):1297-304. Disponível em: https://academic.oup.com/jid/article/204/9/1297/847446
24. Loeffelholz MJ, Binnicker MJ. It is time to use treponema-specific antibody screening tests for diagnosis of syphilis. J Clin Microbiol. [internet]. 2012 [acesso em 18 jul 2018]; 50(1):1-6. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3256710/
25. Lee CT, Lam KK, Liao SC, Chen JB, Hsu KT. The significance of syphilis serology tests on long-term hemodialysis patients. Changgeng Yi Xue Za Zhi [internet]. 1998 [acesso em 19 jul 2018]; 21(4):447-52. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10074732
26. Saxena AK, Panhotra BR, Naguib M, Uzzaman W, Ai MK. Nosocomial transmission of syphilis during haemodialysis in a developing country. Scand J Infect Dis. [internet]. 2002 [acesso em 19 jul 2018]; 34(2):88-92. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11928859

Correspondência
Érika Koch Cardoso
Rua José Acácio Moreira, nº 787 - Bairro Dehon
88704-900 – Tubarão-SC, Brasil

Avaliação de isolados de *staphylococcus aureus* provenientes de carne bovina moída comercializada no oeste de Santa Catarina

Evaluation of staphylococcus aureus *isolates from bovine meat marketed west in Santa Catarina*

Géssica Aracéli Costa[1]
Beatriz Pasqualli Fernandes[2]

Resumo
Objetivo: *Staphylococcus aureus* tem sido reportado em surtos de origem alimentar em diversos lugares no mundo devido a expressões de variados fatores de virulência que causam injúrias no organismo humano, e, em Santa Catarina, entre 2012 a 2016, foi o segundo agente infeccioso que mais ocasionou surtos alimentares. O objetivo deste trabalho foi avaliar a presença de *S. aureus* em amostras de carne bovina moída da cidade de Xaxim-Santa Catarina, verificar a expressão de enzimas proteolíticas e lipolíticas, bem como a sensibilidade frente a diferentes antimicrobianos. **Métodos:** O isolamento do microrganismo foi realizado em ágar Baird-Paked. Os fatores de virulência foram determinados com a utilização de ágar Skim milk e ágar BHI enriquecido com óleo. A metodologia de disco-difusão foi utilizada para realização do antibiograma. **Resultados:** Os resultados obtidos demonstraram que, das 12 amostras coletadas, 10 estavam contaminadas com *S. aureus* com contagens acima do permitido pela legislação vigente. A expressão de enzimas proteolíticas foi verificada em 40% dos isolados na primeira coleta. Na coleta subsequente, todos os isolados obtiveram resultados positivos. Contudo, os isolados não demonstraram resultados em relação à expressão de enzimas lipolíticas. Na avaliação da sensibilidade aos antimicrobianos, a maior suscetibilidade foi evidenciada aos antibióticos tetraciclina e gentamicina. Em relação à penicilina, rifampicina e eritromicina foram verificadas porcentagens variadas de resistência. **Conclusão:** Os resultados demonstraram que os alimentos encontravam-se impróprios para o consumo, e, além disso, a capacidade de produção de proteases e a resistência antimicrobiana apresentada podem aumentar as chances de danos à saúde do consumidor.

Palavras-chave
Staphylococcus aureus; Carne bovina; Resistência a antimicrobianos

INTRODUÇÃO

A carne é um dos alimentos mais consumidos pelo homem, possui alto valor nutritivo, é de fácil preparo e é bem aceita pelo consumidor.(1) Segundo a instrução normativa (IN) n°83, de 21 de novembro de 2003, do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), define-se carne moída como o produto obtido a partir da moagem de massas musculares de bovinos, sendo isenta de tecidos inferiores, como ossos, cartilagem e carnes mecanicamente separadas (CMS), com imediato resfriamento ou congelamento.(2)

Este alimento apresenta atividade de água livre (aw) alta e potencial hidrogeniônico (pH) neutro, portanto, é considerado um ambiente favorável para crescimento e propagação de microrganismos patogênicos e deteriorantes.(3,4) Além disso, o alimento pode sofrer diversas contaminações devido às falhas durante o processamento, como a manipulação inadequada, aumentando a probabilidade de dispersão de microrganismos indesejáveis.(5)

As doenças transmitidas por alimentos (DTAs) são consideradas um problema de saúde pública. Elas são ocasionadas por microrganismos patogênicos que contaminam os alimentos e a água, tornando-os veículos de disseminação de doenças.(5) Contaminações por *Staphylococcus aureus* na carne bovina moída representam um grave risco à saúde humana, devido à capacidade do mesmo em desencadear doenças como a síndrome do choque tóxico, febre e toxinfecções alimentares através da produção de toxinas.(6)

[1]*Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – Porto Alegre- RS, Brasil.*
[2]*Analista de Laboratório. Celer Faculdades – Xaxim-SC, Brasil.*

Instituição: Celer Faculdades – Xaxim-SC, Brasil.

Recebido em 08/05/2018
Artigo aprovado em 07/11/2018
DOI: 10.21877/2448-3877.201800700

A capacidade de *S. aureus* em produzir enterotoxinas está associada como a principal causa de surtos de DTA, devido à sua capacidade e resistência aos tratamentos térmicos.[7] No Brasil, o Ministério da Saúde notificou entre 2000 a 2014 os principais alimentos e microrganismos envolvidos em DTAs; destes, a carne bovina *in natura,* processados e miúdos foram relacionados com 365 surtos e o microrganismo *S. aureus* foi apontado como o responsável por 9,23% das DTAs em geral.[8]

Sabe-se que a carne bovina moída deve atender obrigatoriamente aos padrões estabelecidos pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 12, de 02 de janeiro de 2001, os quais visam garantir a qualidade e inocuidade do alimento. Segundo esta legislação, o valor máximo permitido de *S. aureus* neste alimento é de $5{,}0x10^3$ UFC/g.[9] A relação entre a presença de *S. aureus* e a ocorrência de surtos de DTAs envolvendo alimentos cárneos remete à importância de se realizar a identificação e quantificação da presença do microrganismo no alimento comercializado, bem como a avaliação de seus fatores de virulência e resistência antimicrobiana, os quais podem torná-lo ainda mais prejudicial ao consumidor.

MATERIAL E MÉTODOS

Coleta de amostras

Doze amostras de 150 gramas de carne bovina moída foram coletadas em seis açougues e mercados da cidade de Xaxim, Santa Catarina, num período de dois meses e identificadas com as nomenclaturas: A, B, C, D, E e F. As amostras foram acondicionadas no próprio recipiente ofertado pelo açougue e transportadas em caixas de isopor contendo gelo até o laboratório da Celer Faculdades em um período de meia hora.

Identificação e quantificação dos isolados de *Staphylococcus aureus*

O procedimento para identificação de *S. aureus* ocorreu conforme descrito na Instrução Normativa nº 62, de 23 de novembro de 1989, do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA).[10]

Para a quantificação das células de *S. aureus* inicialmente foi realizada a diluição 10^{-1} adicionando-se 25 ± 0,2 gramas de carne bovina moída em 225 mL de solução salina peptonada 0,1% previamente esterilizada. Em seguida, foram realizadas sucessivas diluições até obter a diluição final 10^{-3}.

Foi adicionado 0,1 mL de cada diluição em placa Petri contendo ágar Baird-Parker. As placas foram incubadas a 35°-37°C por 48 horas.

As colônias típicas (colônias circulares, negras e com halo transparente) foram transferidas para Caldo Infusão Cérebro Coração (BHI) e incubadas a 35°-37°C por 24 horas e realizados os testes de coloração de Gram, prova da catalase, prova da coagulase e avaliação do crescimento em meio ágar Manitol.

Caracterização fenotípica de atividade proteolítica

A atividade proteolítica dos isolados de *S. aureus* foi determinada conforme descrito por Ruaro et al.[11] Foram inoculadas colônias provenientes de ágar Infusão Cérebro Coração (BHI) em ágar Skim milk e incubadas a 37°C por 48 horas, utilizando-se como controle positivo a cepa de *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. O resultado positivo foi evidenciado por aparecimento de halo de clarificação ao redor da colônia devido à degradação da caseína presente no leite.

Caracterização fenotípica de atividade lipolítica

A atividade lipotítica também foi determinada conforme Ruaro et al.,[11] onde colônias indicativas de *S. aureus* foram inoculadas em ágar BHI enriquecido com óleo e incubadas por 37°C por 72 horas. Como controle positivo foi utilizada a cepa *S. aureus* ATCC 25923. O resultado foi considerado positivo quando houve a presença de halo de clarificação ao redor da colônia devido à degradação do óleo presente no meio.

Teste de sensibilidade aos antimicrobianos – TSA

Para avaliação de sensibilidade aos antimicrobianos, os isolados de *S. aureus* foram submetidos ao teste de disco-difusão conforme estabelecido pelo *Clinical & Laboratory Standards Institute*.[12] Os antimicrobianos testados foram: tetraciclina (30 ug); penicilina (10 ug); eritromicina (15 ug); rifampicina (5 ug) e gentamicina (10 ug).

O teste foi realizado através de semeaduras em placas contendo ágar Müeller-Hinton a partir de culturas diluídas a 0,5 na escala de McFarland; posteriormente, as placas foram incubadas a 37°C por 18 a 24 horas, para posterior verificação dos halos de inibição.

Os isolados resistentes a pelo menos três antimicrobianos foram considerados multirresistentes.

Análise estatística

Os resultados obtidos na pesquisa foram submetidos à análise estatística para avaliação de diferenças significativas entre amostras coletadas através do Teste de Tukey, onde diferenças com valor de $p<0{,}05$ foram consideradas estatisticamente significativas.

RESULTADOS

Do total de amostras avaliadas nos seis estabelecimentos, um local não demonstrou contaminação por *S. aureus* (A). Entretanto, cinco apresentaram contaminação bacteriana por *S. aureus* nas duas coletas realizadas (B, C,

D, E e F), sendo, portanto, positivas para os testes de seleção em ágar Baird Parked, catalase, coagulase e em ágar Manitol.

Em relação às contagens, foi verificado que todas as amostras positivas para *S. aureus* apresentavam contagens superiores ao limite estabelecido pela RDC N° 12, de 02 de janeiro de 2001, cuja contagem máxima de UFC/g permitida é de $5,0x10^3$ UFC/g. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Comparação da contagem de *Staphylococcus aureus* entre as duas coletas

	UFC/g	
Estabelecimentos	Agosto	Setembro
B	$1,4x10^4 \pm 0,58_a$	$1,7x10^5 \pm 0,84_a$
C	$9,0x10^3 \pm 0,53_a$	$1,4x10^5 \pm 0,92_b$
D	$1,7x10^4 \pm 0,32_a$	$4,9x10^4 \pm 1,03_a$
E	$2,0x10^4 \pm 0,22_a$	$3,5x10^4 \pm 0,71_a$
F	$3,6x10^4 \pm 0,29_a$	$5,5x10^3 \pm 0,98_a$

Resultados da análise do Teste de Tukey. Para cada microrganismo e amostra avaliada, letras iguais não indicam diferença estatística significativa (p>0.05).
Fonte: Dados autor, 2017

Na determinação da atividade proteolítica e lipolítica, apenas dois estabelecimentos (B e C) obtiveram isolados que apresentaram atividade proteolítica; já na segunda coleta, os isolados dos cinco estabelecimentos demonstraram este fator de virulência positivo. Entretanto, na avaliação da atividade lipolítica, nenhum dos cinco isolados apresentou capacidade de degradação de lipídeos no meio testado em ambas as coletas (Tabela 2).

Tabela 2 - Resultados da avaliação da expressão enzimática

Resultado	Agosto		Setembro	
	Protease (%)	Lipase (%)	Proteases (%)	Lipases (%)
Positivo	2 (40%)	0 (0%)	5 (100%)	0 (0%)
Negativo	3 (60%)	5 (100%)	0 (0%)	5 (100%)

Fonte: Dados autor, 2017

O teste da determinação de sensibilidade aos antimicrobianos demonstrou que todos os isolados apresentaram resistência a pelo menos um dos antimicrobianos testados.

Foi possível observar que os isolados encontrados na carne bovina moída apresentaram as maiores porcentagens de sensibilidade aos antibióticos gentamicina e tetraciclina em ambas as coletas. Foram 100% sensíveis a gentamicina e 60% a tetraciclina nas amostras coletadas no mês de agosto; já no mês de setembro, a sensibilidade foi de 60% e 20% respectivamente.

Em relação aos demais antimicrobianos – eritromicina, penicilina e rifampicina –, os isolados apresentaram maiores porcentagens de resistência. Quanto à penicilina, observou-se resistência em 80% dos isolados na primeira análise e 100% na segunda. Esses resultados foram semelhantes aos obtidos para eritromicina, a qual, na primeira coleta, 100% dos isolados apresentaram resistência, e, na segunda, 80%.

DISCUSSÃO

Os alimentos com alto teor de proteínas e atividade de água livre são considerados ótimos meios para desenvolvimento de microrganismos patogênicos, bem como um ótimo veículo de disseminação microbiana nas linhas de processamento de indústrias e açougues.[3,4]

Neste estudo foi possível observar que a maior parte dos estabelecimentos permaneceu com contagens similares entre as duas coletas. Porém, a amostra do estabelecimento C obteve contagens elevadas e estatisticamente significativas (p<0,05) entre os meses avaliados. Resultados semelhantes foram observados por Freitas e colaboradores,[13] que avaliaram quarenta isolados de *S. aureus* provenientes de carcaça de frango em Pernambuco e observaram grande diferença entre as contagens. Os autores apontaram como a principal causa desses resultados a temperatura, onde as maiores contaminações foram observadas em amostras armazenadas em temperaturas acima do permitido pela legislação, que é de 0ºC a 4°C.[2]

Entretanto, neste trabalho não foi verificada a temperatura em que a carne bovina moída estava sendo exposta no balcão de vendas. Supõe-se que a diferença de contagem obtida entre as amostras tenha como principal fator a falta de higiene pessoal dos manipuladores e dos utensílios utilizados na manipulação do alimento, pois durante as coletas foi possível observar situações que aumentam as chances de contaminação, como: falta de higienização das mãos, manter diálogo com o cliente durante a manipulação do alimento, a não utilização de luvas, manipulação de diferentes tipos de cortes de carnes sem a higienização das mãos, apresentação ao consumidor da carne bovina já moída, porém não embalada, como rege a legislação. Esta constatação também foi relatada por Oliveira e Salvador,[14] que isolaram em suas dez amostras de carne de frango *S. aureus*, sendo o predomínio de contaminação atribuído às condições higiênico-sanitárias deficientes.

A amostra de setembro do estabelecimento F apresentou contagens inferiores em comparação ao mês anterior. Porém, mesmo com o percentual diminuído, a contagem manteve-se fora do padrão solicitado pela legislação, representando riscos ao consumidor.[9]

A qualidade da carne bovina moída também foi avaliada por Santos e colaboradores,[15] que analisaram vin-

te amostras do produto e observaram que 90% delas estavam contaminadas por *Staphylococcus* sp.; destas, 50% continham *S. aureus* com contagens iguais ou superiores a 1,2 x 10^4 UFC/g. Rosina e Monego[16] coletaram quarenta amostras de carne bovina moída em cinco redes de supermercado em Canoinhas, Santa Catarina e avaliaram que 95% estavam contaminadas com *S. aureus*, cuja maioria apresentava contagens entre 10^3 a 10^5 UFC/g. Luz e colaboradores[17] encontraram *S. aureus* em todas as suas vinte amostras de carne bovina moída analisadas, e todas obtiveram contagens acima do permitido pela legislação.

As contagens elevadas observadas no presente estudo em conjunto com pH, temperatura, atividade de água livre e oxigênio em condições ideais tornam o ambiente propicio para a produção de enterotoxinas estafilocócicas no alimento, podendo ocasionar uma toxinfecção alimentar ao consumidor.[18] Apesar deste trabalho não ter avaliado a presença de enterotoxinas estafilocócicas no alimento, a contagem apresentada pela maior parte das amostras é considerada fator de risco, especialmente nas amostras dos estabelecimentos C e D que obtiveram contagens com 10^5 UFC/g, visto que estes valores indicam risco epidemiológico, devido à grande chance de produção de enterotoxinas.[19]

Embora em algumas ocasiões as enzimas proteolíticas e lipolíticas atribuam características desejáveis ao produto, como na maturação de salame e queijos, demonstrado por Carpiné e colaboradores,[20] em outros alimentos a atividade enzimática de bactérias pode levar à rancificação e degradação do produto.

O presente estudo avaliou apenas as atividades das enzimas proteolíticas e lipolíticas, porém apenas enzimas proteolíticas foram observadas, o que é indicativo de que os isolados de *S. aureus* possuem capacidade de expressar, ou não, genes destes fatores de virulência. Em um trabalho realizado por Rossatto,[21] que avaliou a presença de atividade das enzimas em amostras de morcilha, foi possível verificar que 28,57% das amostras foram positivas para atividade proteolítica e 57,14% positivo para atividade lipolítica. No organismo humano, as proteases auxiliam *S. aureus* a se disseminar de forma mais rápida, devido à capacidade de causar danos nas membranas mucosas, aumentando o poder de invasão.[22]

Os testes de sensibilidade aos antimicrobianos foram realizados em duplicata nas duas coletas e os resultados foram correspondentes nas duas avaliações. Identificar a resistência dos isolados é necessário, especialmente devido ao último informativo publicado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) onde foram listados os principais agentes patogênicos que apresentam resistência a antibióticos, aumentando o risco à saúde humana, e *S. aureus* está entre os 12 agentes citados.[23]

Em nossa pesquisa, os antimicrobianos gentamicina e tetraciclina mostraram-se efetivos contra os isolados avaliados. Resultados similares foram observados por Oliveira et al.,[14] que, de nove isolados de *S. aureus* provenientes de carcaça de ovinos comercializados no estado de Minas Gerais, obtiveram 100% de sensibilidade a gentamicina e 42% a tetraciclina.

A maior sensibilidade verificada para gentamicina e tetraciclina, por *S. aureus* em comparação com outros antibióticos, pode ser explicada pelas campanhas de conscientização da utilização abusiva dos mesmos e aumento de fiscalização do uso indevido pelos órgãos fiscalizadores.[24]

Já a grande resistência apresentada à classe dos antibióticos rifampicina, eritromicina e penicilina também foi observada por Abdalrahman et al.,[25] que isolaram *S. aureus* em 168 amostras de carne de frango e peru em Tulsa, Oklahoma, dos quais 70,8% foram resistentes a penicilina, 44,6% a eritromicina e 14,9% a rifampicina.

A resistência apresentada à maioria dos antibióticos testados pode ser explicada por ser a região sul um dos principais polos no comércio de produção e abate de carnes, onde os medicamentos são utilizados de forma profilática, ocasionando maior seleção de bactérias resistentes.[26] Além disso, a falta de boas práticas de fabricação (BPFs) durante o abate e processamento da carne pode gerar contaminações cruzadas, aumentando as chances de passagem de genes de resistência entre os microrganismos, inclusive na própria linha de processamento do abatedouro.[27]

Para consumidores frequentes de carne bovina moída, se esta estiver contaminada com microrganismos resistentes aos antimicrobianos, há riscos destes agentes repassarem seus genes de virulência a outras bactérias presentes na microbiota normal do organismo humano, ou, ainda, desencadearem doenças infecciosas de difícil profilaxia. Foi o que demonstrou o trabalho realizado por Mateu e Martin,[28] no qual os autores relataram que crianças que consumiam diariamente alimentação de origem animal e nunca haviam sido medicadas com antibióticos possuíam em sua microbiota células de *Escherichia coli* resistentes a fluoroquinolonas.

CONCLUSÕES

No alimento avaliado foi possível verificar a presença de *S. aureus* acima do limite permitido pela legislação vigente. Além disso, a verificação da produção de proteases e da multirresistência a antimicrobianos ressalta que o alimento em questão seja considerado um potencial veículo para a transmissão de doenças.

Sugere-se que nos locais de fabricação e manipulação de alimentos, as boas práticas de fabricação devem

seguir protocolos padronizados com o intuito de diminuir o desenvolvimento e disseminação de patógenos resistentes e, consequentemente, a ocorrência de doenças transmitidas por alimentos.

As boas práticas de fabricação e manipulação de alimentos são consideradas a principal abordagem para evitar o aumento da contagem de *S. aureus* nos alimentos, bem como a contaminação cruzada de outros alimentos da mesma linha de processamento.

Abstract

Objective: Staphylococcus aureus *has been reported in food-borne outbreaks in several places around the world due to expressions of various virulence factors that cause injury in the human body, in Santa Catarina between 2012 to 2016, was the second infectious agent that caused most food outbreaks.* ***Methods:*** *The objective of this work was to evaluate the presence of* S. aureus *in samples of ground beef from the city of Xaxim-Santa Catarina and verify the expression of proteolytic and lipolytic enzymes as well as the sensitivity to different antimicrobials.* ***Results:*** *Isolation of the microorganism was performed on Baird-Paked agar. The virulence factors were determined with the use of Skim milk agar and BHI agar supplemented with oil. The disc-diffusion methodology was used to perform the antibiogram. The results showed that of the 12 samples collected, 10 were contaminated with* S. aureus *with counts above that allowed by current legislation. The expression of proteolytic enzymes was verified in 40% of the isolates in the first collection. In the subsequent collection, all the isolates obtained positive results. However, the isolates did not show results in relation to the expression of lipolytic enzymes. In the evaluation of sensitivity to antimicrobials, the highest susceptibility was evidenced to antibiotics tetracycline and gentamicin. In relation to penicillin, rifampicin and erythromycin, there were varied percentages of resistance.* ***Conclusion:*** *The results demonstrate that food was unfit for consumption, and the protease production capacity and antimicrobial resistance presented may increase the chances of harm to the health of the consumer.*

Keywords

Staphylococcus aureus; *Bovine meat; Drug resistance*

REFERÊNCIAS

1. Olivo R, Olivo N. O mundo das carnes. 3ª. ed. Criciúma: Varela; 2006.
2. Ministério da agricultura, pecuária e abastecimento (Brasil). Instrução Normativa nº 83, de 21 de Novembro de 2003. Regulamento Técnicos de Identidade e Qualidade de Carne Bovina em Conserva (CORNED BEEF) e Carne Moída de Bovino. 2003.
3. Costa LC. Avaliação higiênico-sanitária e físico-química de carne moída in natura comercializadas em Campo Mourão / PR. Paraná. Monografia [Graduação em Tecnologia de Alimentos]. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, 2014.
4. Gul K, Singh P, Wani AA. Safety of Meat and Poultry. In: Regulating Safety Of Traditional And Ethnic Foods. Eds. Prakash V, Martin-Belloso O, Keener L, Astley SB, Braun S, McMahon H, Lelieveld H. Elsevier. 2016. p. 63-77. DOI: 10.1016/B978-0-12-800605-4.00004-9
5. Silva Júnior EA. Manual de Controle Higiênico- Sanitário em Serviços de Alimentação. 7ª ed. São Paulo: Varela; 2014.
6. Wiliams RJ, Ward JM, Henderson B, Poole S, O'Hara BP, Wilson M, et al. Identification of a novel gene cluster encoding staphylococcal exotoxin-like proteins: characterization of the prototypic gene and its protein product, SET1. Infect Immun. 2000 Aug;68(8):4407-15.
7. Kadariya J, Smith TC, Thapaliya D. Staphylococcus aureus and staphylococcal food-borne disease: an ongoing challenge in public health. Biomed Res Int. 2014;2014:827965.
8. Ministério da Saúde (Brasil). Vigilância Epidemiológica das Doenças Transmitidas por Alimentos - VE-DTA. 2014. [acesso em 20 jan 2018]. Disponível em: https://docplayer.com.br/7576781-Vigilancia-epidemiologica-das-doencas-transmitidas-por-alimentos-ve-dta.html
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução RDC Nº12, de 02 de janeiro de 2001. Dispõe sobre o regulamento técnico sobre os padrões microbiológicos para alimentos. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/RDC_12_2001.pdf/15ffddf6-3767-4527-bfac-740a0400829b
10. Secretaria de Agricultura e Abastecimento. Coordenadoria de Defesa Agropecuária. Instrução Normativa nº 62, de 26 de agosto de 2003. Oficializar os Métodos Analíticos Oficiais para Análises Microbiológicas para Controle de Produtos de Origem Animal e Água 2003. Disponível em: https://www.defesa.agricultura.sp.gov.br/legislacoes/instrucao-normativa-sda-62-de-26-08-2003,665.html
11. Ruaro A, Andrighetto C, Torriani S, Lombardi A. Biodiversity and characterization of indigenous coagulase-negative staphylococci isolated from raw milk and cheese of North Italy. Food Microbiol. 2013 May;34(1):106-11.
12. CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute .Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Pennsylvania, 2009.
13. Freitas MFL, Leão AEDS, Stamford TLM, Mota RA. Ocorrência de Staphylococcus aureus em carcaças de frango. B. ceppa. Curitiba. 2004; 22(2):271-82.
14. Oliveira FA, Salvador FC. Determinação da contaminação microbiológica da carne de frango comercializada na cidade de Apucarana e Califórnia-PR. Revista F@pciência. Apucarana. 2011; 15(8):159-71. Disponível em: http://www.cesuap.edu.br/fap-ciencia/edicao_2011/015.pdf
15. Santos NAF, Leôncio GG, Silva FDS, Pinheiro MFN, Pereira DM, Lopes IS. Presença de Staphylococcus aureus em carne moída bovina comercializada em feiras e mercados públicos da cidade de São Luís-MA. In: Anais/Resumos da 64ª Reunião Anual da SBPC. São Luís: SBPC, 2012. p. 12 - 13. Disponível em: <http://www.sbpcnet.org.br/livro/64ra/resumos/resumos/4577.htm>.
16. Rosina A, Monego F. Avaliação microbiológica da carne bovina moída nas redes de supermercados de Canoinhas/SC. Saúde e Meio Ambiente. 2013; 2(2): 55-64.
17. Luz JRD, Araújo JHL, Batista D, Silva TC, Araújo LBA, Carvalho CT. Qualidade microbiológica da carne moída comercializada em Natal, Rio Grande do Norte. Nutrivisa - Revista de Nutrição e Vigilância em Saúde. Natal. 2015; 2(2):1-5.
18. Borges MF, Nassu RT, Pereira JL, Andrade APC, Kuaye AY. Perfil de contaminação por Staphylococcus e suas enterotoxinas e monitorização das condições de higiene em uma linha de produção de queijo de coalho. Cienc. Rural, Santa Maria, v. 38, n. 5, p. 1431-1438, Aug. 2008. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782008000500037&lng=en&nrm=iso
19. Marchi PGF. Estudo comparativo do estado de conservação de carne moída através de métodos microbiológicos e físico-químicos. Dissertação (Mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - Unesp), Campus de Jaboticabal, 2006
20. Carpiné D, Dagostin JLA, Santa HSD, Alvarez DC, Terra NN, Santa ORD. Atividade proteolítica e lipolítica de bactérias lácticas isoladas de salames artesanais. Ambiência - Revista do Setor de Ciências Agrárias e Ambientais. v; 6 n. 1 Jan./Abr. 2010. Disponível em: https://revistas.unicentro.br/index.php/ambiencia/article/viewFile/979/987
21. Rossatto F. Avaliação da formação de biofilme por Staphylococcus sp. e diversidade genética de estafilococos coagulase-negativos. 2015. Dissertação [Mestrado] - Curso de Biomedicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.
22. Sakay D.K. Loss of virulence in a protease. Deficience mutant of Aeromonas Salmonicida. Infect Immun. 1985 Apr;48(1):146-152.

23. Organização Mundial da Saúde (Brasil). OMS publica lista de bactérias para as quais se necessitam novos antibióticos urgentemente. 2017. [acesso em 18 jan 2018]. Disponível em: http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5357:oms-publica-lista-de-bacterias-para-as-quais-se-necessitam-novos-antibioticos-urgentemente&Itemid=812
24. Nações Unidas do Brasil (Brasil). Comissão pede vigilância sobre uso de antibióticos na cadeia de alimentos.2016. [acesso em 18 jan 2018]. Disponível em: https://nacoesunidas.org/comissao-pede-vigilancia-sobre-uso-de-antibioticos-na-cadeia-de-alimentos/
25. Abdalrahman LS, Stanley A, Wells H, Fankhr MK. Isolation, Virulence, and Antimicrobial Resistance of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and Methicillin Sensitive Staphylococcus aureus (MSSA) Strains from Oklahoma Retail Poultry Meats. Int J Environ Res Public Health. 2015 May 29;12(6):6148-61.
26. Akbar A, Anal AK. Prevalence and antibiogram study of Salmonella and Staphylococcus aureus in poultry meat. Asian Pac J Trop Biomed. Bangkok. 2013; 3(2):163-8.
27. Kuchenbecker BS, Ribeiro AR, Cardoso M. Perfil de resistência de isolados de Staphylococcus aureus obtidos de produtos de origem animal analisados pelo Serviço de Inspeção Federal do Brasil. Acta Scientiae Veterinariae. 2008; 37(2):143-9.
28. Mateu E, Martin M. Why is antimicrobial resistance a veterinary problem as well? J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health. 2001 Oct;48(8):569-81.

Correspondência
Beatriz Pasqualli Fernandes
Rodovia BR 282, km 528, Trevo da Limeira
89825-000 – Xaxim- SC, Brasil
Tel.: (49) 3353-8787

Avaliação microbiológica de sorvetes comercializados em Goiânia-GO

Microbiological evaluation of ice creams commercialized in Goiânia-GO

Jéssica Rios Pedroso Neme Hamú[1]
Alessandra Marques Cardoso[2]

Resumo
Objetivo: O sorvete é um alimento de alto valor nutricional, possibilitando uma alimentação equilibrada, sendo consumido independente da estação do ano. Tendo em vista a segurança alimentar dos consumidores, este estudo objetivou avaliar a qualidade microbiológica de sorvetes comercializados em Goiânia-GO, conforme a Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária Nº 12, de 02 de Janeiro de 2001. **Métodos:** Foram analisadas vinte amostras, sendo dez oriundas de sorveterias do tipo *self-service* e dez do tipo *gourmet,* nos sabores creme e chocolate. **Resultados:** Das vinte amostras analisadas, 100,0% apresentaram ausência de *Salmonella* spp., oito (40,0%) apresentaram coliformes termotolerantes e quatro (20,0%) apresentaram estafilococos coagulase positiva acima do limite permitido. **Conclusão:** Nossos achados evidenciaram que 80,0% das sorveterias analisadas não atenderam à legislação brasileira vigente. Comparando os tipos de sorveteria, *self-service* e *gourmet*, evidenciou-se que o tipo *self-service* retratou um número ligeiramente maior de amostras inadequadas para consumo, quando comparadas ao tipo *gourmet*. Com relação aos sabores avaliados, de 12 sorvetes impróprios para o consumo, sete eram de chocolate e cinco de creme. Em conclusão, os resultados da pesquisa revelaram condições higiênico-sanitárias insatisfatórias na maioria das sorveterias de Goiânia-GO analisadas, comprometendo a segurança alimentar dos consumidores.

Palavras-chave
Doenças transmitidas por alimentos; Sorvetes; Coliformes

INTRODUÇÃO

O sorvete é um dos produtos alimentícios preferidos para consumo humano, sobretudo no verão, alcançando diferentes faixas etárias. Em função da sua composição, pode albergar importantes patógenos, podendo ocorrer contaminação durante sua produção, transporte e armazenamento. O consumo deste alimento pode desencadear doenças, principalmente em crianças, idosos e indivíduos debilitados.[1]

Sendo um derivado do leite, podendo ser acrescido de outros ingredientes, o sorvete representa um ótimo substrato para a multiplicação bacteriana, principalmente porque muitos microrganismos sobrevivem às baixas temperaturas empregadas em seu armazenamento.[2]

Além da propriedade de elevada digestibilidade, quando o processo de homogeneização é realizado de forma adequada, o sorvete caracteriza-se pela atribuição terapêutica nos quadros de úlcera e gastrites crônicas devido ao resfriamento que acarreta a desobstrução da mucosa gástrica inflamada e a estimulação da eliminação das enzimas digestivas.[3]

Os gelados comestíveis demonstram um elevado valor nutricional, grande quantidade de água, extensão no processo de armazenamento e pH próximo ao neutro (entre 6,5 e 7,5); dessa forma tornam-se excelentes meios de cultura, favoráveis para o crescimento bacteriano. O pH neutro favorece o crescimento da maioria das bactérias patogênicas, de modo que enzimas bacterianas importantes podem ser inativadas em meios com valores extremos de pH, ou seja, muito baixo ou muito alto.[4]

O armazenamento dos sorvetes em baixas temperaturas relaciona-se a prejuízos de origem microbiológica à

[1]*Graduanda do Curso de Farmácia pela Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás). Goiânia-GO, Brasil.*
[2]*Biomédica (PUC Goiás). Doutora e Mestre em Medicina Tropical e Saúde Pública (UFG). Professora Adjunta da Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas da PUC Goiás. Biomédica da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (SES-GO) – Goiânia-GO, Brasil.*

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás – Goiânia-GO, Brasil.
Conflito de interesse: não há conflito de interesse.
Suporte financeiro: A pesquisa foi financiada pelas autoras.

Recebido em 25/01/2019
Artigo aprovado em 25/02/2019
DOI: 10.21877/2448-3877.201900820

saúde, porém dependerá da resistência do microrganismo ao congelamento, que é considerada variável. Caso apresente contaminação da matéria-prima ou contaminação durante o processamento do alimento e haja resistência dos micro-organismos, os mesmos poderão continuar viáveis e, ao serem consumidos, acarretarão toxinfecções.[3]

As doenças transmitidas por alimentos (DTA) são decorrentes da contaminação por micro-organismos patogênicos, substâncias químicas, objetos lesivos ou que apresentem em sua composição constituintes tóxicos e sejam ingeridos pelos consumidores ocasionando diarreia, dores abdominais, vômitos e náuseas como sinais e sintomas mais comuns. Integrando as DTA tem-se a salmonelose, decorrente de ingrediente contaminado como o ovo e/ou o leite para o preparo do sorvete, por exemplo, intoxicação por *Staphylococcus aureus* conseguinte de secreções humanas que alcançam o sorvete e toxinfecção por *Escherichia coli* designando contaminação fecal são alguns dos exemplos de DTA. De acordo com os mecanismos patogênicos podem ser classificadas em toxinfecções, infecções e intoxicações, conforme descrito a seguir.[5-7]

As toxinfecções são provocadas por micro-organismos toxigênicos como *Escherichia coli* enterotoxigênica, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Clostridium perfringens* e *Bacillus cereus* partindo da liberação das toxinas ocasionadas pela multiplicação, esporulação ou lise na luz intestinal dos mesmos, acarretando um quadro clínico de diarreia intensa sem sangue, febre discreta ou ausente e desidratação, ligado apenas às toxinas.[7]

As infecções são ocasionadas pela deglutição dos micro-organismos patogênicos como *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica* e *Campylobacter jejuni*, chamados de invasivos e que apresentam a capacidade de penetração e invasão dos tecidos provocando o quadro clínico de diarreia sanguinolenta e com pus, dores abdominais intensas, febre e desidratação.[7]

As intoxicações são acarretadas pela deglutição das toxinas, sendo sintetizadas devido à grande difusão do microrganismo patogênico como *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* (cepa emética) e *Clostridium botulinum* no alimento, que são as categorias das DTA.[7]

Considerando o risco de DTA vinculado ao consumo de sorvetes, é fundamental a conduta dos manipuladores em relação à aplicação das boas práticas de produção e manipulação, higienização dos equipamentos e controle de tempo e temperatura de armazenamento para garantir a qualidade do produto.[8] Assim, faz-se necessária a fiscalização continuada do processamento do produto por parte dos órgãos competentes para que haja o atendimento da legislação vigente, resultando em produto apto à comercialização e ao consumo.[2]

A Resolução RDC Nº 12, de 02 de Janeiro de 2001 regulamenta os padrões microbiológicos para alimentos propiciando o controle da qualidade microbiológica, por exemplo, de sorvetes que apresentam como limites preconizados a ausência de *Salmonella* spp. a cada 25 g, 5,0 x 10^2 UFC/g de estafilococos coagulase positiva (*Staphylococcus* spp.) e 5,0 x 10 UFC/g de coliformes termotolerantes.[9]

Tendo em vista a segurança alimentar dos consumidores, este estudo objetivou avaliar a qualidade microbiológica de sorvetes, nos sabores creme e chocolate, comercializados em Goiânia-GO, conforme a RDC Nº 12, de 02 de Janeiro de 2001.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisadas em duplicata vinte amostras de sorvetes no período de setembro a dezembro de 2017, sendo dez amostras de cada sabor, creme e chocolate, oriundas de sorveterias de Goiânia-GO, sendo cinco do tipo *self-service* e cinco do tipo *gourmet*, selecionadas aleatoriamente em quatro setores da cidade. As amostras foram adquiridas congeladas, em frascos plásticos e transportadas em caixa de isopor para o Laboratório de Análises Clínicas da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, onde foram analisadas.

Foram realizadas pesquisas de coliformes termotolerantes (crescimento a 45ºC), bolores e leveduras, estafilococos coagulase positiva, *Salmonella* spp. e bactérias heterotróficas mesófilas nas amostras de sorvete obtidas.

A metodologia empregada baseou-se em Silva et al.,[10] com modificações. Utilizando-se frascos de Erlenmeyer, foram pesados 25 g de cada amostra de sorvete nos sabores creme e chocolate, e a seguir foram acrescentados 225 mL de água peptonada a 0,1%, procedendo-se à homogeneização manual, obtendo-se uma diluição de $10^{-1.}$

Para a contagem de bolores e leveduras utilizou-se esta diluição 10^{-1}, retirando com pipeta esterilizada 1,0 mL da mesma e transferindo para um tubo de ensaio com 9,0 mL de água peptonada a 0,1%, resultando em uma diluição de 10^{-2}. Posteriormente, 100 microlitros de cada diluição (10^{-1} e 10^{-2}) foram semeados na superfície de placas de Petri contendo ágar Sabouraud Dextrose utilizando-se *swabs*. Estas placas foram incubadas à temperatura ambiente, sendo as leituras realizadas com 24 horas, 48 horas e sete dias. A identificação de bolores e leveduras foi realizada a partir da análise das características macromorfológicas e micromorfológicas das colônias.[11]

Para a contagem de microrganismos heterotróficos mesófilos, adotou-se a metodologia descrita acima, utilizando-se como meio de cultura o ágar Plate Count Ágar (PCA) distribuído em placas para semeadura das duas diluições das amostras (10^{-1} e 10^{-2}). As placas foram incubadas à temperatura de 37ºC, e as leituras realizadas com 24 horas e 48 horas.

Para a contagem de estafilococos coagulase positiva, foi eleito o ágar Manitol-sal em placa e empregado o

método mencionado anteriormente. Após semeadura das amostras, as placas foram incubadas à temperatura de 37ºC, sendo as leituras realizadas com 24 horas e 48 horas. Os microrganismos isolados em ágar Manitol-sal foram submetidos à prova da coagulase em tubo.

Para a pesquisa de *Salmonella* spp. foi adotado o mesmo procedimento já referido nas pesquisas dos demais microrganismos, contudo, utilizando-se o ágar *Salmonella-Shigella* (SS), que, após semeadura das amostras, foi incubado a 37ºC com leituras realizadas após 24 horas e 48 horas. Adotou-se também o pré-enriquecimento das amostras (10^{-1} e 10^{-2}) em água peptonada durante sete dias à temperatura de 37ºC, com posterior semeadura em superfície de ágar SS e leituras realizadas com 24 horas e 48 horas.

Para a contagem de coliformes termotolerantes repetiu-se o processo discorrido anteriormente, porém com a inoculação das diluições das amostras de sorvete (10^{-1} e 10^{-2}) em placas de ágar MacConkey (MC), as quais foram incubadas a 37ºC por 24 horas e 48 horas. Os microrganismos isolados em ágar MC foram submetidos às provas bioquímicas clássicas: tríplice açúcar e ferro (TAF), malonato, citrato, Voges-Proskauer (VP), ureia, fenilalanina, lisina e motilidade, indol e ornitina (MIO). Os isolados que fermentaram o TAF foram também submetidos à cultura em Caldo EC (*Escherichia coli*) com tubos de Durham a 45ºC, para pesquisa de coliformes termotolerantes. Por outro lado, os não fermentadores do TAF foram submetidos ao teste da Oxidase e à identificação automatizada pelos painéis MicroScan (Neg combo 66), cuja leitura foi realizada no equipamento AutoScan 4/Dade Behring.

RESULTADOS

Os resultados das análises microbiológicas das amostras de sorvetes nos sabores creme e chocolate serão apresentados a seguir, nas Tabelas 1, 2 e 3.

Tabela 1 - Resultados das análises microbiológicas das amostras de sorvetes nos sabores creme e chocolate, comercializados em sorveterias do tipo self-service de Goiânia-GO

Sorveteria	Sabor	Atendimento à Legislação Brasileira	Contagem de bactérias heterotróficas mesófilas (UFC/g)	Pesquisa de *Salmonella* spp.	Pesquisa de *Staphylococcus* spp. (UFC/g)	Pesquisa de bactérias Gram-negativas UFC/g)	Pesquisa de coliformes termotolerantes	Pesquisa de bolores e leveduras (UFC/g)
1	Creme	Não	$5,0 \times 10^4$	Negativa	Negativa	$1,1 \times 10^3$	Positiva	$5,0 \times 10^4$
1	Chocolate	Não	$2,5 \times 10^3$	Negativa	Negativa	$7,5 \times 10^2$	Positiva	$1,0 \times 10^3$
2	Creme	Sim	$1,0 \times 10^4$	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	$1,0 \times 10^4$
2	Chocolate	Não	$1,8 \times 10^5$	Negativa	Negativa	$1,0 \times 10^2$	Positiva	$3,5 \times 10^5$
8	Creme	Não	$1,1 \times 10^5$	Negativa	$3,7 \times 10^3$ (CN)	$0,6 \times 10^2$	Positiva	Negativa
8	Chocolate	Não	$4,8 \times 10^4$	Negativa	$2,0 \times 10^2$ (CN)	$> 10^5$	Positiva	Negativa
9	Creme	Sim	$7,0 \times 10^3$	Negativa	Negativa	$1,0 \times 10^1$	Positiva	Negativa
9	Chocolate	Não	$2,7 \times 10^4$	Negativa	$1,25 \times 10^3$ (CP)	$> 10^5$	Positiva	Negativa
10	Creme	Não	$1,1 \times 10^4$	Negativa	$1,25 \times 10^3$ (CP)	$> 10^5$	Positiva	$3,0 \times 10^2$
10	Chocolate	Sim	$8,4 \times 10^3$	Negativa	$2,5 \times 10^2$ (CP)	Negativa	Negativa	$2,0 \times 10^2$

CP = coagulase positiva; CN = coagulase negativa. Fonte: elaborada pelas autoras

Tabela 2 - Resultados das análises microbiológicas das amostras de sorvetes nos sabores creme e chocolate, comercializados em sorveterias do tipo *gourmet* de Goiânia-GO

Sorveteria	Sabor	Atendimento à Legislação Brasileira	Contagem de bactérias heterotróficas mesófilas (UFC/g)	Pesquisa de *Salmonella* spp.	Pesquisa de *Staphylococcus* spp. (UFC/g)	Pesquisa de bactérias Gram-negativas UFC/g)	Pesquisa de coliformes termotolerantes	Pesquisa de bolores e leveduras (UFC/g)
3	Creme	Não	$5,5 \times 10^4$	Negativa	$1,0 \times 10^3$ (CN)	Negativa	Negativa	$5,2 \times 10^4$
3	Chocolate	Não	$1,8 \times 10^4$	Negativa	$1,55 \times 10^4$ (CN)	Negativa	Negativa	$2,9 \times 10^4$
4	Creme	Sim	$3,5 \times 10^3$	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa	Negativa
4	Chocolate	Sim	$3,0 \times 10^3$	Negativa	0,5x 10^3 (CN)	Negativa	Negativa	Negativa
5	Creme	Não	$6,0 \times 10^4$	Negativa	$1,0 \times 10^3$ (CP) $1,0 \times 10^3$ (CN)	Negativa	Negativa	$3,2 \times 10^4$
5	Chocolate	Não	$4,9 \times 10^4$	Negativa	$5,0 \times 10^3$ (CP) $7,5 \times 10^3$ (CN)	$0,5 \times 10^2$	NR	$4,4 \times 10^4$
6	Creme	Sim	$> 10^5$	Negativa	$1,4 \times 10^4$ (CN)	Negativa	Negativa	$0,5 \times 10^2$
6	Chocolate	Sim	$> 10^5$	Negativa	$> 10^5$ (CN)	Negativa	Negativa	$1,0 \times 10^3$
7	Creme	Sim	$2,7 \times 10^4$	Negativa	$5,0 \times 10^2$ (CP)	$> 10^5$	Negativa	Negativa
7	Chocolate	Não	$1,3 \times 10^4$	Negativa	5,0 x10 (CN)	$> 10^5$	Positiva	$5,7 \times 10^3$

CP = coagulase positiva; CN = coagulase negativa; NR = não realizada. Fonte: elaborada pelas autoras

Tabela 3 - Distribuição de bactérias Gram negativas isoladas das amostras de sorvetes nos sabores creme e chocolate, comercializados em sorveterias de Goiânia-GO.

	Sorveteria	Tipo	Sabor	Espécie
Enterobacteriaceae	1	*Self-Service*	Creme	*Klebsiella aerogenes*
	1	*Self-Service*	Chocolate	*Enterobacter cloacae*
	2	*Self-Service*	Chocolate	*Klebsiella pneumoniae*
	7	*Gourmet*	Creme	*Escherichia coli*
	7	*Gourmet*	Chocolate	*Enterobacter cloacae*
	8	*Self- Service*	Creme	*Escherichia coli* e *Klebsiella aerogenes*
	8	*Self- Service*	Chocolate	*Enterobacter agglomerans* e *Klebsiella aerogenes*
	9	*Self-Service*	Creme	*Klebsiella aerogenes* e *Escherichia coli*
	9	*Self-Service*	Chocolate	*Enterobacter agglomerans*
	10	*Self-Service*	Creme	*Escherichia coli*
Bacilo Gram-negativo não fermentador	5	*Gourmet*	Chocolate	*Grimontia hollisae*
	7	*Gourmet*	Creme	*Pseudomonas oryzihabitans*
	7	*Gourmet*	Chocolate	*Pseudomonas fluorescens*

Elaborada pelas autoras.

A presença de coliformes termotolerantes foi observada nas amostras de creme e chocolate da sorveteria 1, sendo identificada na amostra de creme a espécie *Klebsiella aerogenes* e na amostra de chocolate *Enterobacter cloacae*. A amostra de chocolate da sorveteria 2 também revelou a presença de coliformes termotolerantes, sendo recuperada a espécie *Klebsiella pneumoniae*. Esses resultados não atendem à legislação brasileira vigente e denotam falta de higiene das mãos dos manipuladores, comprometendo a segurança alimentar dos consumidores e corroborando com os achados de Kankaban et al.,[12] os quais identificaram índices elevados de coliformes em amostras coletadas das mãos do pessoal do departamento de vendas e da fábrica de sorvetes.

As amostras nos sabores creme e chocolate da sorveteria 5 obtiveram resultados superiores de unidades formadoras de colônias (UFC) de estafilococos coagulase positiva frente ao determinado pela Legislação vigente, sugerindo contaminação pela saliva ou nasofaringe dos manipuladores durante a etapa de entrega do sorvete ao consumidor. Além disso, a amostra sabor chocolate da sorveteria 5 também apresentou contaminação por uma bactéria Gram negativa, representada pela espécie *Grimontia hollisae,* que possivelmente trata-se de contaminação cruzada. Destacando a patogenicidade deste microrganismo, um achado sobre *G. hollisae* relata o caso de uma mulher de 40 anos que foi hospitalizada cinco dias após a ingestão de ostras cruas, com gastroenterite grave, apresentando quadros de cólicas abdominais, vômitos, febre e diarreia aquosa.[13]

A amostra de chocolate da sorveteria 7 mostrou-se imprópria para o consumo uma vez que apresentou o crescimento de duas espécies de bacilos Gram negativos, *Enterobacter cloacae* (coliforme termotolerante) e *Pseudomonas fluorescens*. Quanto ao sabor creme da sorveteria 7, este também se revelou impróprio para o consumo, apresentando o crescimento de duas espécies de bacilos Gram negativos, *Escherichia coli* (coliforme termotolerante) e *Pseudomonas oryzihabitans.* Assim, as amostras analisadas da sorveteria 7 contrariam as exigências da legislação brasileira.

Na amostra sabor creme da sorveteria 8, detectou-se a presença de coliformes termotolerantes, sendo recuperadas duas espécies da família *Enterobacteriaceae*, a saber, *Escherichia coli* e *Klebsiella aerogenes*. Na amostra sabor chocolate da mesma sorveteria, detectou-se a presença de coliformes termotolerantes, sendo recuperadas as espécies *Enterobacter agglomerans* e *Klebsiella aerogenes.*

Nas amostras oriundas da sorveteria 9, identificou-se a presença de coliformes termotolerantes no sabor creme, recuperando-se concomitantemente duas espécies diferentes da família *Enterobacteriaceae*: *Klebsiella aerogenes* e *Escherichia coli.* O sabor chocolate desta sorveteria também estava contaminado com coliformes termotolerantes, sendo identificado *Enterobacter agglomerans*.

Nas amostras oriundas da sorveteria 10, a pesquisa de coliformes termotolerantes foi positiva na amostra sabor creme, identificando-se *Escherichia coli*. Já na amostra sabor chocolate, foi detectada a presença de estafilococos coagulase positiva, embora em quantidade situada dentro do limite aceitável, segundo a legislação vigente.

Os sorvetes no sabor creme das sorveterias 2, 4, 6, 7 e 9, e no sabor chocolate das sorveterias 4, 6 e 10 atende-

ram plenamente aos critérios estabelecidos pela RDC Nº 12, de 02 de Janeiro de 2001.[9]

As enterobactérias *K. aerogenes*, *E. coli*, *E. cloacae*, *K. pneumoniae* e *E. agglomerans*, detectadas nas amostras de sabor creme das sorveterias 1, 7, 8, 9 e 10, e de sabor chocolate das sorveterias 1, 2, 7, 8 e 9, juntamente com os bacilos Gram-negativos não fermentadores da glicose *P. oryzihabitans*, *G. hollisae* e *P. fluorescens*, encontrados nas amostras de sabor creme da sorveteria 7 e de sabor chocolate das sorveterias 5 e 7, ressaltam o impacto do achado destes microrganimos de relevância clínica em sorvetes. As diferentes espécies bacterianas Gram negativas podem causar infecções urinárias, sepses, infecções em feridas e queimaduras, doenças diarreicas, meningites, pneumonias, infecções em sítios cirúrgicos, dentre outras.[13-15]

DISCUSSÃO

No presente estudo, a pesquisa de *Salmonella* spp. teve resultado divergente de Souza et al.,[6] que encontraram *Salmonella* spp. em nove das amostras analisadas de sorvetes *self-service* sabor chocolate da cidade de Sinop-MT. Nossos achados de ausência de *Salmonella* spp. corroboram com Degenhardt e Boff,[16] que não observaram presença de *Salmonella* spp. em pesquisa realizada com 32 sorvetes, sendo 16 em *buffet* e 16 tipo expresso.

Nossos resultados estão de acordo com Dias et al.,[17] que analisaram amostras de sorvetes do tipo italiano comercializados na cidade de Fortaleza-CE e detectaram ausência de *Salmonella* spp. Este patógeno pode causar salmonelose dependendo da quantidade de células bacterianas ingeridas, e a contaminação do alimento deve-se à insuficiente higiene empregada na produção do leite ou mesmo contaminação cruzada do sorvete acondicionado em recipientes precedentemente utilizados para colocar ovos líquidos não pasteurizados contaminados, o que levou a uma epidemia de *Salmonella enteritidis* em 41 estados dos Estados Unidos da América, atingindo mais de 200 mil pessoas em 1994.[18]

Os resultados obtidos na pesquisa de estafilococos coagulase positiva discordam do trabalho de Armondes et al.,[19] que encontraram *S. aureus* em 10,0% das amostras de sorvetes produzidos artesanalmente na cidade de Goiânia-GO e das autoras Santos e Verona,[20] que observaram que todas as análises de amostras de sorvetes de sabor creme comercializados na cidade de Francisco Beltrão-PR apresentaram-se dentro do padrão exigido pela Legislação vigente, enquanto que das vinte amostras analisadas no presente estudo, quatro (20,0%) revelaram a presença de estafilococos coagulase positiva e 16 (80,0%) a ausência deste microrganismo, podendo ser resultado de uma possível contaminação pela saliva e/ou nasofaringe dos manipuladores durante o atendimento ao consumidor. Entretanto, os quadros de intoxicação são ocasionados pela ingestão de aproximadamente 10^6 células bacterianas por grama de sorvete.

Semelhante aos resultados encontrados em nosso estudo, Paiva et al. verificaram presença de *Staphylococcus* spp. fora dos padrões exigidos em sorvetes do tipo italiano comercializados em Pombal, Paraíba. Estes autores concluíram que todos os pontos de venda analisados estavam inaptos à comercialização dos sorvetes, apresentando condições higiênico-sanitárias não satisfatórias.[21]

A contagem de coliformes termotolerantes foi divergente dos resultados encontrados por Pazianotti et al.,[22] que detectaram a presença de coliformes a 45ºC, ultrapassando o padrão vigente em 100,0% das amostras de sorvetes artesanais e industriais comercializados na região de Arapongas-PR, enquanto que das vinte amostras analisadas neste artigo, oito (40,0%) apresentaram coliformes termotolerantes. O estudo de Degenhardt e Boff[16] também divergiu do nosso trabalho em relação à quantificação dos coliformes termotolerantes. Estes autores concluíram que seus achados estavam de acordo com o padrão estabelecido pela legislação vigente.

A *E. coli* foi encontrada em quatro amostras (20,0%), denotando contato de material de origem fecal com sorvete, devido provavelmente à falha na higiene tanto de manipuladores quanto de consumidores.[6]

Nas amostras de sabor chocolate oriundas das sorveterias 6, 7 e 10 detectou-se a presença de fungos, sendo isolados *Mycelia sterilia*, *Cladosporium* spp. e *Curvularia* spp.; na amostra sabor creme da sorveteria 1, identificou-se a presença de *Aspergillus flavus*. O achado de fungos em amostras de sorvetes pode denotar exposição ambiental do produto, embora a legislação brasileira não contemple o limite aceitável da presença de bolores e leveduras em gelados comestíveis. Neste estudo constatou-se a presença fúngica em 65,0% das amostras, enquanto que Diogo et al.[23] identificaram a presença de fungos em todas as três amostras de sorvetes analisadas na cidade de Ponta Grossa-PR, sugerindo exposição ambiental.

Embora a legislação brasileira não estabeleça padrão para a contagem de bactérias heterotróficas mesófilas, nosso estudo detectou a presença destes microrganismos em 100,0% das amostras analisadas, corroborando com Santos e Verona,[20] que também encontraram estes micro-organismos em 100,0% das amostras avaliadas. Contudo, nossos achados contrariam Armondes et al.,[19] que observaram a presença de bactérias heterotróficas mesófilas em 35,0% das amostras analisadas. A presença destes microrganismos pode significar contaminação da matéria-prima, processamento inadequado do produto ou abuso relacionado ao tempo e à temperatura de armazenamento do alimento.[20]

CONCLUSÃO

Nossos achados evidenciaram que, das dez sorveterias analisadas, oito (80,0%) não atenderam à legislação brasileira vigente. Comparando os tipos de sorveteria, *self-service* e *gourmet,* foi possível observar que o tipo *self-service* retratou um número ligeiramente maior de amostras inadequadas ao consumo quando comparadas ao tipo *gourmet*. Com relação aos sabores avaliados, a análise apontou uma variação pouco significativa, pois das 12 amostras de sorvetes impróprios para o consumo, sete eram de chocolate e cinco de creme. Em conclusão, os resultados da pesquisa revelaram condições higiênico-sanitárias insatisfatórias na maioria das sorveterias de Goiânia-GO analisadas, comprometendo a segurança alimentar dos consumidores.

Agradecimentos

Aos meus amados pais Ricardo e Daura e irmãos Juliana e David pelo carinho, compreensão, amor, amizade e respeito. À minha orientadora Alessandra pela dedicação e compreensão. Ao meu namorado Pedro e minha amiga Marina pelo incentivo e força.

Abstract

Objective: *The ice cream is a food consumed regardless of the season, with high nutritional value, allowing for a balanced diet. With a view to food safety for consumer, this study aimed to evaluate the microbiological quality of ice cream commercialized in Goiânia-Goiás, as the Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária N° 12 of 02 January 2001.* ***Methods:*** *Twenty samples were analyzed, of which 10 were from self-service type ice cream shops and 10 from the gourmet type, in cream and chocolate flavors.* ***Results:*** *Of the twenty samples analyzed, 100.0% showed absence of Salmonella spp., eight (40.0%) had thermotolerant coliforms and four (20.0%) presented coagulase positive staphylococci above the allowed limit.* ***Conclusion:*** *Our findings showed that 80.0% of the ice cream shops analyzed did not comply with current brazilian legislation. Comparing the types of ice cream shops, self-service and gourmet, it was noticed that the self-service type portrayed a slightly larger number of samples inadequate to consumption, when compared to the gourmet type. Regarding the flavors evaluated, of twelve ice creams unfit for consumption, seven were chocolate and five creams. In conclusion, the results of the research revealed unsatisfactory hygienic-sanitary conditions, in the majority of the Goiânia-GO ice cream parlors analyzed, compromising the food safety of consumers.*

Keywords

Foodborne diseases; Ice cream; Coliforms

REFERÊNCIAS

1. Jadhav AS, Raut PD. Evaluation of microbiological quality of ice creams marketed in Kolhapur city, Maharashtra, India. Int.J. Curr. Microbiol. App.Sci 2014;3(9):78-84.
2. Silva HI, Vidal AMC, Rossi Junior OD. Análises de coliformes totais e termotolerantes em produtos derivados lácteos e sorvetes. Revista de Ciência e Tecnologia 2016;8 (número especial).
3. Rizzo- Benato RT. Qualidade Microbiológica do Leite e do Sorvete de Massa de uma Indústria de Pequeno Porte do Município de Piracicaba - SP. Piracicaba. Dissertação [Mestre em Ciências] - Universidade de São Paulo; 2004.62 p.
4. Estrela C. Endodontia Laboratorial e Clínica. São Paulo: Artes Médicas; 2013. p. 57-8.
5. Moura AJ, Fernandes PM. Relação entre as doenças transmitidas por alimentos e as boas práticas de fabricação. Goiânia: Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Pós-graduação em Vigilância Sanitária.
6. Souza JM, Brito NJN, Santos ECG, Silva GA. Análise microbiológica dos sorvetes self-service sabor chocolate da cidade de Sinop-MT. Demetra 2015;10(4):857-66.
7. Ministério da Saúde. Manual Integrado de Vigilância, Prevenção e Controle de Doenças Transmitidas por Alimentos. Brasília, DF: O Ministério; 2010.
8. Weber C, Carrijo KF. Análise Microbiológica de Sorvete Expresso Comercializados em Uberlândia, Minas Gerais, Brasil. Enciclopédia Biosfera 2018 dez;15(28):58.
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). RDC no. 12, de 02 de janeiro de 2001. Dispõe sobre Regulamento Técnico sobre padrões microbiológicos para alimentos. Diário Oficial da União 10 jan 2001; seção 1.
10. Silva N, Junqueira VCA, Silveira NFA. Manual de métodos de análise microbiológica de alimentos. São Paulo: Livraria Varela; 1997.
11. Sidrim JJC, Brilhante RSN, Rocha MFG. Aspectos Gerais de Fungos Filamentosos e Dimórficos na Apresentação Filamentosa. In: Sidrim JJC, Rocha MFG. Micologia Médica à Luz de Autores Contemporâneos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2012.p. 83-7.
12. Kanbakan U, Çon AH, Ayar A. Determination of microbiological contamination sources during ice cream production in Denizli, Turkey. Food Control 2004 set;15(6):463-70.
13. Carnahan AM, Harding J, Watsky D, Hansman S. Identification of Vibrio hollisae associated with severe gastroenteritis after consumption of raw oysters. J Clin Microbiol 1994 jul;32(7):1805-6.
14. Bergogne-Bérézin E, Towner KJ. Acinetobacter spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. Clin Microbiol Rev 1996 abr;9(2):148-65.
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde: Módulo 6 detecção e identificação de bactérias de importância médica. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2013.
16. Degenhardt RT, Boff JB. Qualidade Microbiológica de Sorvetes comercializados em Buffet e Tipo Expresso. In: Anais do XXII Seminário de Iniciação Científica; 2016 set. 12-16; Joaçaba, Brasil. Joaçaba: Universidade do Oeste de Santa Catarina; 2016.
17. Dias FGB, Pereira EC, Ferreira MJG, Araújo DC, Queiroz LO, Figueiredo EAT. Condições higiênico-sanitárias e pesquisa de Listeria monocytogenes em sorvetes do tipo italiano comercializados na cidade de Fortaleza. In: Anais do 25º Congresso Brasileiro de Ciência e Tecnologia de Alimentos; 2016 out. 24-27; Gramado, Brasil. Sociedade Brasileira de Ciência e Tecnologia de Alimentos; 2016.
18. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn Júnior WC. Diagnóstico Microbiológico: Texto e Atlas colorido. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.p.210.
19. Armondes MP, Issy PN, André MCDPB, Serafini AB. Aspectos higiênico-sanitários de sorvetes e calda de sorvetes, produzidos artesanalmente na cidade de Goiânia-GO. Rev Hig aliment 2003 abr; 17(107): 86-94.
20. Santos TC, Verona V. Avaliação microbiológica e química de sorvetes de sabor creme comercializados na cidade de Francisco Beltrão- PR. Francisco Beltrão. Monografia [Graduação de Tecnologia em Alimentos] - Universidade Tecnológica Federal do Paraná; 2014.52p.
21. Paiva YF, Silva EV, Araújo AS, Azevedo PTM, Sousa TCA. Condições Higiênico-Sanitárias de Sorvetes do Tipo Italiano (Soft), comercializados em Pombal, Paraíba. Revista Verde 2016 jul/set; 11(3):75-9.

22. Pazianotti L, Bosso AA, Cardoso S, Costa MR, Sivieri K. Características Microbiológicas e Físico-Químicas de Sorvetes Artesanais e industriais comercializados na região de Arapongas-PR. Rev Inst Latic 2010 nov/dez; 65(377):15-20.
23. Diogo GT, Aguiar GM, Tolentino MC, Buffara D, Pileggi M. Avalição Microbiológica de Sorvetes comercializados na cidade de Ponta Grossa-PR e da água usada na limpeza das colheres utilizadas para servi-los. Biological and Health Sciences 2002;8(1):23-32.

Correspondência
Alessandra Marques Cardoso
Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Avenida Universitária, 1440, Setor Universitário
74.605-010 – Goiânia-GO, Brasil
E-mail: alemarquespuc@gmail.com

Correlação entre valores de glicemia média estimada e glicemia em jejum

Relationship between values of estimated average glucose and fasting glucose

Mauren Isfer Anghebem[1]
Adriana dos Santos Oliveira[2]
Camila Adriane Greidanus[2]
Felipe Sampaio Mariano[2]
Rafael de Medeiros Tomazi[2]
Marcelo Jahnel[3]
Renato João Lopes[4]
Geraldo Picheth[5]

Resumo
Os procedimentos de rotina para avaliação do controle glicêmico em indivíduos com *diabetes mellitus* (DM) são a glicemia de jejum, que reflete a concentração glicêmica no momento do teste, e a hemoglobina glicada (A1C), que traduz a glicemia dos últimos quatro meses. Recentemente tem sido recomendado o cálculo da glicemia média estimada (GME) para avaliar o controle glicêmico, pela equação GME (mg/dL) = 28,7 × HbA1C - 46,7. A GME é mais simples de ser interpretada pelo diabético, facilitando a compreensão do seu estado glicêmico. Neste estudo avaliamos a relação da GME com os valores da glicemia em jejum. Foram estudados 49 diabéticos (grupo DM) com três coletas de sangue cada, a intervalos de 120 dias entre as coletas, e 30 indivíduos sadios (grupo controle). As médias das três determinações de glicemia em jejum e A1C do grupo DM foram utilizadas para as análises. Os valores médios de glicemia em jejum (mg/dL), A1C (%) e GME (mg/dL) para os grupos DM e controle foram, respectivamente: 163,55, 8,38 e 193,83; e 71,0, 5,14 e 100,91. A fórmula não traz benefícios para indivíduos não diabéticos, pois superestima os valores de glicemia. Os resultados da glicemia em jejum e GME do grupo DM foram diferentes (P<0,001, Wilcoxon), com correlação (r) de 0,83 (p<0,001). Portanto, a GME tem boa correlação com a glicemia de jejum, mas seus valores podem diferir pelo fato de a GME refletir a A1C, um marcador glicêmico de longo prazo.

Palavras-chave
Diabetes; Média glicêmica; Glicemia média estimada; Hemoglobina glicada

INTRODUÇÃO

O *Diabetes mellitus* (DM) é caracterizado por hiperglicemia crônica devido à deficiência da síntese e/ou ação da insulina. As altas concentrações glicêmicas são responsáveis pelo desenvolvimento e progressão de complicações (micro e macrovasculares) associadas ao DM, como retinopatia, nefropatia diabética e doenças cardiovasculares.(1) A hiperglicemia prolongada é danosa ao organismo por promover glicação de proteínas, hiperosmolaridade plasmática e aumento das concentrações de sorbitol dentro da célula, o que acarreta mudanças na função dos nervos.(2,3)

A Organização Mundial da Saúde(4) estima que 5% de todas as mortes ocorridas anualmente no mundo são decorrentes das complicações do DM, e que a mortalidade mundial por DM tende a crescer mais de 50% nos próximos dez anos. No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, 9,7% da população é diabética, o que constitui um problema de saúde pública.(5)

A avaliação do controle glicêmico é tradicionalmente feita através da dosagem laboratorial de glicemia e de hemoglobina glicada (A1C). A dosagem de glicemia reflete a concentração glicêmica do paciente no momento do teste; já os valores de A1C refletem a glicemia média pregressa dos últimos dois a quatro meses, avaliando em longo prazo o controle glicêmico.(6)

A determinação da glicemia foi utilizada durante décadas como critério diagnóstico de diabetes, sendo que a A1C era utilizada apenas para monitorar o controle glicêmico de indivíduos já diagnosticados. A partir de 2010, o uso da A1C passou a ser recomendado também para diagnóstico,

[1]*Professora de Bioquímica Clínica. Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Curitiba-PR, Brasil.*
[2]*Alunos do Curso de Farmácia. Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Curitiba-PR, Brasil.*
[3]*Professor de Bioestatística. Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Curitiba-PR, Brasil.*
[4]*Bioquímico. Laboratório do Hospital da Polícia Militar do Paraná – Curitiba-PR, Brasil.*
[5]*Professor de Bioquímica Clínica. Universidade Federal do Paraná – Curitiba-PR, Brasil.*

Instituição: Pontifícia Universidade Católica do Paraná – Curitiba,PR, Brasil.

Artigo recebido: 18/07/2012
Artigo aprovado: 15/02/2016
DOI: 10.21877/2448-3877.201900832

preconizando-se valores iguais ou maiores que 6,5% como critério para diabetes.[7]

Além da glicemia de jejum e da A1C, mais recentemente foram desenvolvidos outros dois parâmetros para avaliação do paciente diabético: a glicemia média estimada e a variabilidade glicêmica.[8] A variabilidade glicêmica refere-se à amplitude de variação das concentrações glicêmicas durante todo o dia. Pacientes com a mesma média glicêmica podem apresentar diferenças significativas na amplitude dos picos glicêmicos, o que representa um fator de risco isolado e independente dos níveis médios de glicemia para a função endotelial, favorecendo complicações cardiovasculares no paciente diabético.[9,10]

A glicemia média estimada (GME) é um novo conceito na avaliação do controle glicêmico e sua utilização, em conjunto com os resultados da A1C, está sendo recomendada por entidades médicas relacionadas ao diabetes.[10] Esse valor é obtido por meio de uma equação matemática estabelecida pelo grupo de estudo denominado *A1C Derived Average Glucose* (ADAG),[11] onde: glicose média estimada (mg/dL) = 28,7 × A1C - 46,7.

O estudo ADAG contou com a participação de 507 pacientes, portadores de DM tipo 1, DM tipo 2 e indivíduos não diabéticos, os quais apresentavam ampla variação étnica. A determinação de glicemia média foi feita pelo monitoramento contínuo da glicose e automonitoramento da glicemia através de métodos portáteis. O estudo durou 12 semanas, e, ao final deste período, para cada participante foram realizadas aproximadamente 2.700 medições de glicose. A partir deste estudo foi determinada a fórmula para obtenção de glicemia média estimada.[11]

Indivíduos com DM precisam manter um rígido controle glicêmico para minimizar as complicações micro e macrovasculares da hiperglicemia crônica. Sabendo dessa necessidade, a proposta deste trabalho foi avaliar a relação da GME com os valores da glicemia em jejum, a fim de proporcionar ao paciente diabético uma interpretação mais simples e realista de seu estado glicêmico.

MATERIAL E MÉTODOS

Seleção da amostra

Após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (Parecer no 0005460/11), foram convidados a participar desta pesquisa 150 indivíduos que iriam realizar coleta de sangue para análises laboratoriais em um laboratório público da cidade de Curitiba-PR. Todos os participantes receberam informações sobre o estudo, assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e responderam a um questionário de inclusão.

Foram excluídos do estudo indivíduos com idade inferior a 18 anos e superior a 80 anos, com doença renal crônica, hemoglobinopatias, hepatopatias, valvulopatias e doença pulmonar. Também foram critérios de exclusão: tabagismo, uso contínuo de vitamina C, uso de drogas de abuso e/ou álcool, realização de intervenção cirúrgica nos últimos três meses, hipertrigliceridemia, hiperbilirrubinemia e uremia. Os critérios de exclusão foram elencados com base nos possíveis interferentes analíticos da determinação da hemoglobina glicada.[9]

Dos 150 voluntários, apenas 79 atendiam aos critérios de inclusão. Quarenta e nove indivíduos com diagnóstico prévio de DM (conforme assinalado pelo sujeito de pesquisa no questionário aplicado), de ambos os sexos, com idade entre 18 e 80 anos e trinta indivíduos sadios, não diabéticos (conforme assinalado pelo sujeito de pesquisa no questionário aplicado), de ambos os sexos, com idade entre 18 e 80 anos, foram incluídos no grupo controle.

Coleta de sangue e processamento das amostras

Foram realizadas três coletas de sangue de cada participante do grupo DM, com um intervalo de 120 dias entre cada coleta; e uma coleta de sangue de cada participante do grupo controle. Em cada ocasião, foram coletados 10 mL de sangue de cada participante, sendo 5 mL de sangue total em tubos Vacutainer® (BD) contendo EDTAK2 para as análise de A1C, e 5 mL de sangue em tubos Vacutainer® (BD) com gel separador, para as análises de glicemia de jejum.

Após a coleta de sangue, os tubos com gel separador foram submetidos à centrifugação a 3.500 rotações por minuto (rpm) por 15 minutos, imediatamente após o processo de coagulação da amostra, que leva cerca de 5 a 12 minutos. As análises de glicemia em jejum foram realizadas com o sobrenadante. Os tubos contendo o anticoagulante EDTAK2 foram homogeneizados por 10 minutos antes das análises de A1C.

Dosagens laboratoriais

As dosagens laboratoriais de glicemia de jejum foram realizadas no autoanalisador Vitros® 350 (Johnson & Johnson), através do princípio da reflectância e metodologia enzimática (glicose oxidase).

A determinação da A1C foi realizada no autoanalisador Variant II® (Bio -ad), o qual utiliza sistema de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) com troca iônica. Esta metodologia é certificada pelo *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP).[8]

Os ensaios, calibração e controle de qualidade interno e externo foram realizados conforme protocolos fornecidos pelo fabricante dos reagentes. Todas as análises laboratoriais foram realizadas no mesmo dia da coleta de sangue.

Análise dos dados

Os valores de A1C foram aplicados na fórmula determinada pelo ADAG e as médias dos valores de glicemia em jejum foram comparadas com as médias de glicemia obtidas pela equação matemática. As análises estatísticas foram realizadas com os recursos dos programas Microsoft Excel 2010 e Statistica Six Sigma (StatSoft®).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram realizadas três coletas de sangue, com intervalos de 120 dias entre elas, nos indivíduos do grupo DM para se obter uma média dos valores de glicemia em jejum e hemoglobina glicada desses indivíduos, minimizando a interferência de variações biológicas e/ou analíticas. O grupo controle foi formado apenas para que pudéssemos demonstrar que os valores de glicemia em jejum e hemoglobina glicada de indivíduos diabéticos são estatisticamente superiores aos de indivíduos sem diabetes.

A fórmula derivada do estudo ADAG,[10] onde a glicemia média estimada (mg/dL) = 28,7 × A1C - 46,7) foi aplicada em 49 indivíduos diabéticos e 30 indivíduos não diabéticos, a fim de comparar os valores obtidos pela glicemia em jejum e a glicemia média estimada.

Os indivíduos do grupo DM apresentaram idade variando de 32 a 80 anos, com média de 53 anos (± 10 anos). A média da idade do grupo controle foi 21 anos (± 3 anos), estatisticamente inferior à do grupo DM (p<0,001, Teste t), com indivíduos de 18 a 25 anos. A justificativa para tal diferença foi a dificuldade de encontrar voluntários sadios com idade superior a 50 anos durante o período da pesquisa. Contudo, esta diferença não trouxe viés à pesquisa, já que a idade não é uma variável que interfere na aplicação da fórmula e na comparação entre os valores de glicemia em jejum e glicemia média estimada.[10]

O grupo DM foi composto por 28 homens (57,2%) e 21 mulheres (42,8%); e o grupo controle, 11 homens (36,7%) e 19 mulheres (63,3%), conforme ilustrado na Figura 1.

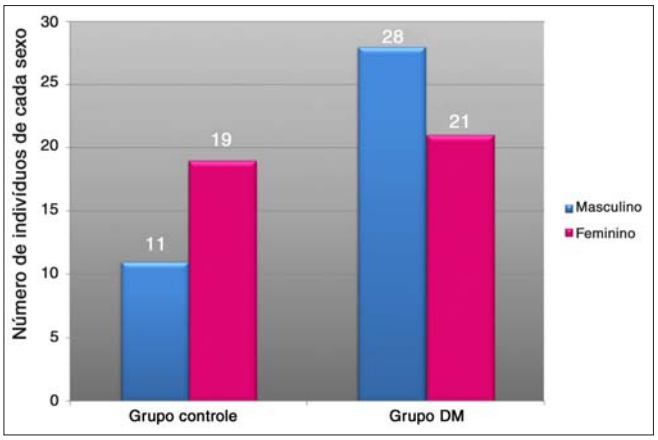

Figura 1. Distribuição da frequência de sexo entre os grupos.

Segundo a Associação Americana de Diabetes e a Sociedade Brasileira de Diabetes, valores de glicemia em jejum acima de 125 mg/dL ou hemoglobina glicada superior a 6,5%, em duas ocasiões diferentes, confirmam o diagnóstico de DM.[1,6] Ao se avaliarem as médias de glicemia em jejum, hemoglobina glicada e GME dos grupos DM e controle, houve diferença estatisticamente significante (p<0,001, Teste t), comprovando a estratificação da amostra em indivíduos com diabetes (grupo DM) e indivíduos sem diabetes (grupo controle), conforme demostrado na Figura 2.

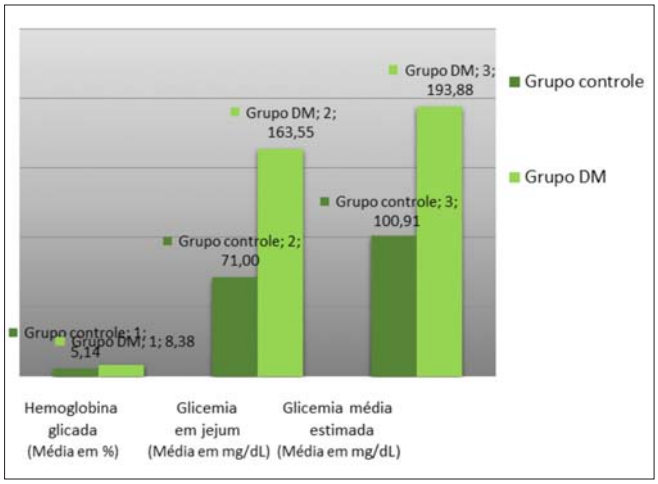

Figura 2. Médias de hemoglobina glicada, glicemia em jejum e GME dos grupos estudados.

A aplicação da fórmula de GME ao grupo controle mostrou uma glicemia média estimada de 100,9 mg/dL (±13 mg/dL), enquanto que a média de glicemia de jejum desses pacientes foi de 71 mg/dL (±7,53 mg/dL), sendo estatisticamente diferentes entre si (p<0,001, Teste t). A fórmula da GME obtida no estudo ADAG[11] foi baseada na premissa de que existe uma relação linear entre A1C e a média glicêmica plasmática, assumindo que a variação de A1C na população é aleatória ou devido à variação da concentração glicêmica. Entretanto, inúmeros trabalhos demonstraram a existência da variação biológica da A1C.[12,13] Uma vez que a GME é estimada com base nos valores de A1C, seus resultados sofrem a interferência da variação biológica, o que pode justificar a diferença encontrada no grupo controle. Apesar da fórmula da GME ter sido desenvolvida a partir de médias glicêmicas de indivíduos diabéticos e indivíduos saudáveis, sua aplicação para o segundo grupo não tem sido indicada já que pode ser tendenciosa em virtude da variação biológica da A1C.[12,13]

A média da glicemia em jejum do grupo DM foi de 163,55 mg/dL (± 59,75 mg/dL), enquanto a de GME foi de 193,83 mg/dL (± 58,70 mg/dL) sendo estatisticamente diferente entre si (p<0,001, Wilcoxon). Para esse teste de correlação foi considerado 5% de significância, ou seja, para

valores de probabilidade p <0,05 dizemos que a correlação de Pearson (r) entre essas duas variáveis é significativa. O coeficiente de correlação foi de 0,83, o que é considerado estatisticamente elevado em virtude das variações biológicas. As análises mostram que a GME tem boa correlação com a glicemia de jejum já que apresentou baixa dispersão como mostra a Figura 3.

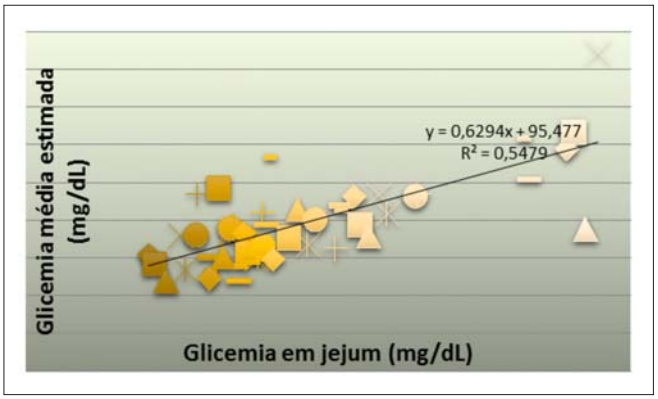

Figura 3. Dispersão dos valores de glicemia em jejum versus GME para o grupo DM.

Realizamos um teste de correlação entre as variáveis "glicemia em jejum" e "GME" subdividindo o grupo DM em um grupo com média de glicemia em jejum inferiores a 126 mg/dL (DM <126), e outro, com médias de glicemia em jejum superiores a 126 mg/dL (DM>126). O valor de 126 mg/dL foi escolhido com base no valor de referência superior para diagnóstico de DM.[1]

Os coeficientes obtidos foram 0,2652 para o grupo DM<126 e 0,8147 para o grupo DM>126, conforme Figuras 4 e 5. Essa análise indica que a medida que os valores de glicemia em jejum aumentam, a correlação entre a glicemia de jejum e a glicemia média também aumenta.

Apesar da boa correlação entre glicemia em jejum e GME, seus valores podem diferir bastante, já que a GME se baseia nos valores de A1C, marcador de controle glicêmico de longo prazo.[8,11]

Alguns pacientes diabéticos realizam a dieta recomendada pelo médico e fazem o uso de seus medicamentos de forma adequada apenas dias antes da coleta de sangue, com o intuito de obter um "melhor resultado" de seus exames. A glicemia em jejum avalia o estado glicêmico no momento da coleta, podendo, neste caso, sofrer a interferência dessas condutas e apresentar concentrações mais baixas. A A1C, ao contrário, reflete o estado glicêmico dos 2 a 4 meses anteriores a coleta. Uma mudança no estilo de vida do paciente apenas nos dias que antecedem a coleta, não fará com que seus valores reduzam significativamente.[7,11,14,15]

Para entender o papel da determinação laboratorial da A1C na avaliação do paciente diabético é necessário

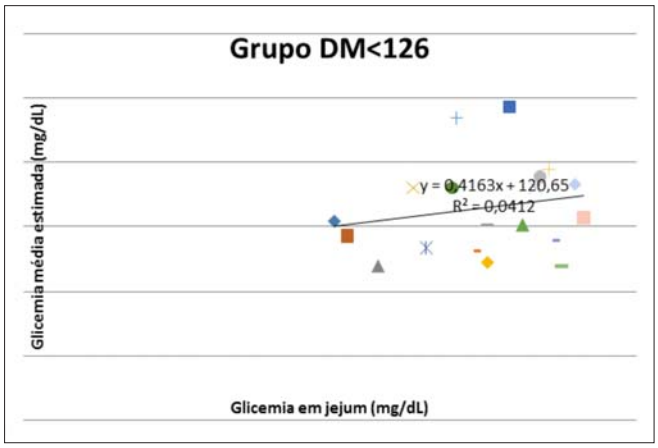

Figura 4. Dispersão dos valores de glicemia em jejum versus GME para o grupo DM<126.

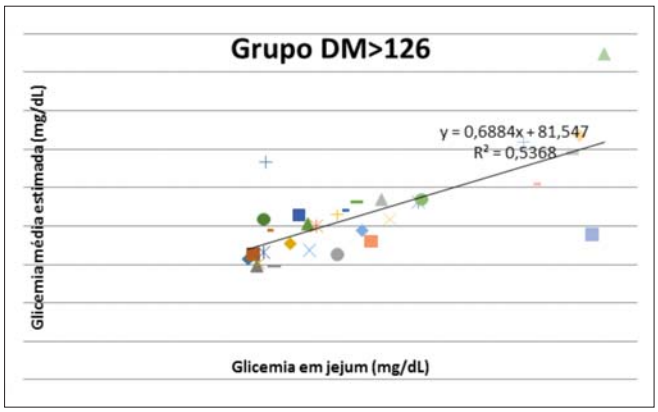

Figura 5. Dispersão dos valores de glicemia em jejum versus GME para o grupo DM>126.

entender seu conceito. O processo de "glicação" de proteínas envolve uma ligação não enzimática e estável com açúcares redutores como a glicose. O termo genérico "hemoglobina glicada" refere-se a um conjunto de substâncias formadas pelas reações entre a hemoglobina A e alguns açúcares.[16,17] A fração HbA da hemoglobina é a predominante em adultos, sendo que a HbA0 é o principal componente da HbA e sofre glicação em outros pontos da cadeia alfa e beta da hemoglobina. Por outro lado, a HbA1 total corresponde às formas de HbA carregadas mais negativamente devido à adição de glicose e outros carboidratos. Existem vários subtipos de HbA1 cromatograficamente distintos, tais como HbA1a1, HbA1a2, HbA1b e HbA1c. A fração A1C é a que se refere à hemoglobina glicada propriamente dita, pois cerca de 80% ligam-se à glicose. É formada pela condensação da glicose a um resíduo de valina N-terminal de uma ou ambas as cadeia beta da hemoglobina A para formar uma base de Schiff instável (aldimina, pré-A1C). A base de Schiff pode dissociar-se ou sofrer uma modificação para formar uma cetoamina estável (A1C).[8,17,18] A Figura 6 ilustra o processo de glicação da molécula de hemoglobina.

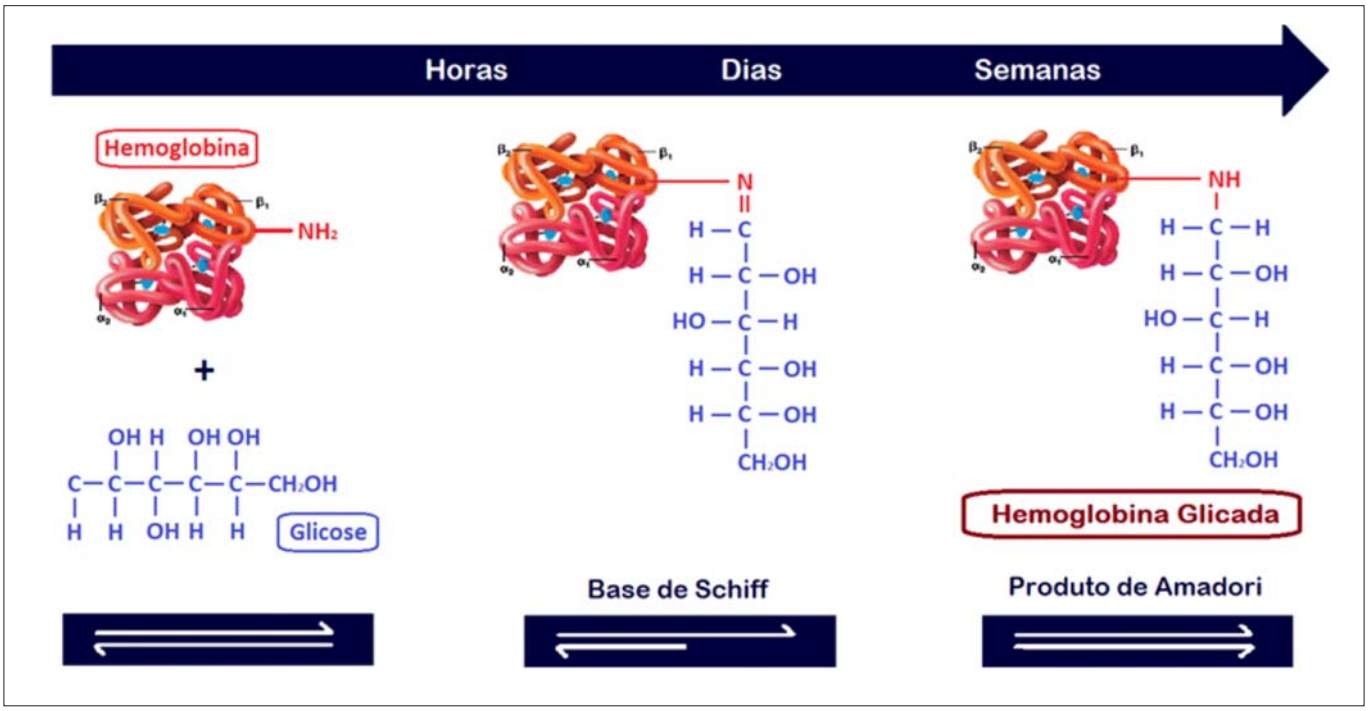

Figura 6. A molécula de hemoglobina, assim como a maioria das proteínas, se liga de forma não enzimática a açúcares como a glicose, formando uma Base de Schiff. Esta ligação é instável. Após uma série de reações, haverá a formação de um produto estável, denominado de hemoglobina glicada.

Praticamente todas as proteínas podem sofrer glicação, sendo que a albumina glicada é considerada um melhor marcador de controle glicêmico que a A1C, pois não é afetada pela alteração no tempo de sobrevida das hemácias, hemoglobinopatias e outras alterações eritrocitárias. Contudo, os valores de referência para albumina glicada ainda não foram bem estabelecidos e seu resultado pode sofrer interferência de condições que alterem as concentrações de proteínas plasmáticas. Com isso, a utilização da hemoglobina glicada ainda é mais indicada para avaliar o controle glicêmico em longo prazo, por conveniência e por demonstrar melhor o risco de desenvolvimento das complicações crônicas do diabetes.[8,19]

O valor de A1C depende da concentração de glicose plasmática, do tempo de vida do eritrócito e da variabilidade biológica da A1C. A hemoglobina glicada é resultado da glicação da hemoglobina presente em todas as hemácias circulantes no organismo, desde a mais velha, com cerca de 120 dias até aquela recém-liberada na corrente sanguínea. A glicemia recente, dos últimos trinta dias anteriores à dosagem é a que mais influencia na formação da A1C, contribuindo com 50% do seu valor. Outros 25% da A1C serão formados no segundo mês anterior ao exame, e os 25% remanescentes no terceiro e quarto mês.[20,21] Já que a GME se baseia na A1C, também refletirá o estado glicêmico de longo prazo.

No presente estudo, a média da GME do grupo DM, 202,8 mg/dL, mostrou-se estatisticamente diferente da média da glicemia em jejum, 159,8 mg/dL ($p<0,001$, Teste t). Um estudo realizado na Turquia com pacientes diabéticos mostrou resultados semelhantes aos nossos, onde a comparação entre GME e glicemia em jejum apresentou forte correlação ($r = 0,757$, $p<0,05$), mas com médias estatisticamente diferentes ($p<0,05$, Wilcoxon).[22] Estes resultados podem indicar que os indivíduos do grupo DM seguiram as recomendações médicas em relação à dieta e medicamentos apenas nos dias que antecederam a coleta; no entanto, a longo prazo, tiveram um pior controle glicêmico. Por outro lado, as médias de glicemia em jejum e GME parecem não ser intercambiáveis, já que forneceram resultados discrepantes. Em pacientes onde a GME superestimar a glicemia média, um tratamento intensivo baseado apenas nos valores da GME poderia levar a quadros de hipoglicemia severa.[23]

Em contrapartida, a falta de controle das concentrações glicêmicas expõe o paciente aos riscos da hiperglicemia crônica. As complicações microvasculares, como nefropatia, retinopatia e neuropatia, e macrovasculares, como acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio, são responsáveis pela alta taxa de morbidade e mortalidade entre diabéticos.[24,25]

O risco de mortalidade por doença cardiovascular é três vezes maior em diabéticos sem outros fatores de risco quando comparados a indivíduos sem diabetes.[26,27] Só em 2000, o Sistema Único de Saúde (SUS) gastou aproximadamente 39 milhões de reais com a hospitalização

de pacientes diabéticos devido às complicações vasculares, que demandam procedimentos altamente complexos.[28]

Embora não deva substituir a glicemia em jejum e A1C na avaliação do controle glicêmico, sugere-se que a GME seja calculada e reportada paralelamente aos valores de A1C e glicemia de jejum como forma de evidenciar ao paciente com DM a necessidade de atingir as metas terapêuticas sugeridas pelo médico. Para superar as limitações da GME, o ideal seria verificar o controle glicêmico do paciente de forma individualizada usando, quando possível, o monitoramento contínuo da glicemia.

CONCLUSÕES

A glicemia média estimada mostrou boa correlação com as médias de glicemia em jejum de pacientes diabéticos. Entretanto, os valores de GME e glicemia em jejum podem diferir bastante, já que a GME se baseia na A1C, marcador de controle glicêmico de longo prazo. A correlação se mostra boa em valores de glicemia em jejum superiores a 126 mg/dL, reforçando a premissa de que a fórmula para estimar GME só se mostra eficaz em pacientes com glicemia alterada.

Neste estudo, a GME foi superior às médias de glicemia em jejum em pacientes com DM, o que pode ser reflexo da falta de controle glicêmico de longo prazo, ou pela característica que a fórmula tem de superestimar os valores de glicemia. Estudos com um maior número de amostras devem ser conduzidos para esclarecer estes dados.

Abstract

The routine procedures for assessment of glycemic control in individuals with diabetes mellitus (DM) is the fasting glucose, which reflects the glucose concentration at the moment, and glycated hemoglobin (A1C), which shows glycemic status over the past four months. It has been recommended the estimated average glucose (GME) to assess glycemic control, by using the equation GME (mg/dL) = 28.7 x A1C - 46.7. The GME is easier to be interpreted by the diabetic, facilitating the understanding of their glycemic status. This study evaluated the relationship between the GME and fasting glucose of diabetic patients and controls. We studied 49 diabetic (DM group), three blood samples each, at intervals of 120 days between collections, and 30 healthy individuals (control group). The average of the determinations of fasting glucose and A1C of the DM group were used for analysis. The mean values of fasting plasma glucose (mg/dL), A1C (%) and GME (mg/dL) for DM and control groups were respectively: 163.55, 183.83 and 8.38 and 71.0 , 5.14 and 100.91. The formula does not bring benefits to non-diabetic subjects since overestimates glycemia. The results of fasting glucose and GME of the DM group were different (P <0.001, Wilcoxon), with correlation (r) of 0.83 (p <0.001). Therefore, GME has good correlation with fasting glucose, but their values may differ because of GME reflect the HbA1C, a long-term glycemic marker.

Keywords

Diabetes; Glycemic average; Estimated average glucose; Glycated hemoglobin

REFERÊNCIAS

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2012;35 Suppl 1:S64-71.
2. Jax TW. Metabolic memory: a vascular perspective. Cardiovasc Diabetol. 2010 Sep 14;9:51.
3. van den Oever IA, Raterman HG, Nurmohamed MT, Simsek S. Endothelial dysfunction, inflammation, and apoptosis in diabetes mellitus. Mediators Inflamm. 2010;2010:792393.
4. Who - Word Health Organization. Diabetes Programme. Disponível em: http://www.who.int/diabetes/en/. Acesso em 07 de novembro de 2010.
5. Datasus. Indicadores e Dados Básicos - IDB - Brasil - 2009. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabnet.exe?idb2009/g01.def. Acesso em 07 de novembro de 2010.
6. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes SBD - 2009. Disponível em: http://ipgs.kinghost.net/aperfeicoamento_2009/anch-rj/SBD_Diabetes.pdf Acesso em 30 de maio de 2012.
7. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2012. Diabetes Care. 2012 Jan;35 Suppl 1:S11-63.
8. Grupo Interdisciplinar de Padronização da Hemoglobina Glicada (A1C). Atualização sobre hemoglobina glicada (a1c) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. Posicionamento Oficial 3ed. 2009. Disponível em: http://www.sbpc.org.br/upload/conteudo/ 320090402145957.pdf. Acesso em: 07 nov 2010.
9. Kovatchev BP, Otto E, Cox D, Gonder-Frederick L, Clarke W. Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes. Diabetes Care. 2006 Nov;29(11):2433-8.
10. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. Diabetes. 2008 May;57(5):1349-54.
11. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. Diabetes Care. 2008 Aug;31(8):1473-8. Erratum in Diabetes Care. 2009 Jan;32(1):207.
12. Rohlfing C, Wiedmeyer HM, Little R, Grotz VL, Tennill A, England J, et al. Biological variation of glycohemoglobin. Clin Chem. 2002 Jul;48(7):1116-8.
13. Braga F, Dolci A, Montagnana M, Pagani F, Paleari R, Guidi GC, et al. Revaluation of biological variation of glycated hemoglobin (HbA(1c)) using an accurately designed protocol and an assay traceable to the IFCC reference system. Clin Chim Acta. 2011;412 (15-16):1412-6.
14. Phillips PJ. HbA1c and monitoring glycaemia. Aust Fam Physician. 2012;41(1-2):37-40.
15. Múnera-Jaramillo MI, Restrepo-Lozada MA, Gómez-Bahamón LM, Mesa-Suarez Ddel R, Ramirez-Puerta BS. Glycosylated haemoglobin A1c compared to fasting plasma glucose in outpatients referred to a medical laboratory. Rev Salud Publica (Bogota). 2011; 3(6):980-9. [Article in Spanish]
16. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM, Sacks DB. Tests of glycemia in diabetes. Diabetes Care. 2004 Jul;27(7):1761-73.
17. Nitin S. HbA1C and factors other than diabetes mellitus affecting it. Singapore Med J. 2010 Aug;51(8):616-22.
18. Little RR, Sacks DB. HbA1c: how do we measure it and what does it mean? Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2009 Apr;16(2):113-8.
19. Sacks DB. Correlation between hemoglobin A1c (HbA1c) and average blood glucose: can HbA1c be reported as estimated blood glucose concentration? J Diabetes Sci Technol. 2007 Nov; 1(6):801-3.
20. Chandalia HB, Krishnaswamy PR. Glycated hemoglobin. Curr. Sci. 2002;83:1522-32.

21. Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. Clin Chem. 2001 Feb;47(2):153-63. Erratum in Clin Chem 2001 Jun;47(6):1141.
22. Bozkaya G, Ozgu E, Karaca B. The association between estimated average glucose levels and fasting plasma glucose levels. Clinics (Sao Paulo). 2010;65(11):1077-80.
23. Hempe JM, Soros AA, Chalew SA. Estimated average glucose and self-monitored mean blood glucose are discordant estimates of glycemic control. Diabetes Care. 2010;33(7):1449-51.
24. Yamagishi S. Cardiovascular disease in recent onset diabetes mellitus. J Cardiol. 2011;57(3):257-62.
25. Dailey G. Overall mortality in diabetes mellitus: where do we stand today? Diabetes Technol Ther. 2011;13:S65-74.
26. Hansen MB, Jensen ML, Carstensen B. Causes of death among diabetic patients in Denmark. Diabetologia. 2012;55(2):294-302.
27. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care. 1993; 16:434-44.
28. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Disponível em: <www. saude.gov.br/sps/areastecnicas/cnhd/publicacoes/home.htm>. Acesso em: 06 mai 2011.

Correspondência
Mauren Isfer Anghebem
Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Paraná - UFPR
Curitiba-PR, Brasil
mauren.isfer@pucpr.br

Projeto de implantação da gestão da qualidade com base na norma PALC e metodologia ONA em um laboratório de análises clínicas

Project of quality management implementation based on the PALC standard and ONA methodology in a clinical analysis laboratory

Laís Oliveira Barbosa[1]
Samir Nicola Mansour[2]

Resumo
O laboratório clínico tem a responsabilidade e compromisso de assegurar que os resultados dos exames reflitam de forma fidedigna a situação clínica apresentada pelos pacientes, por isso é necessário a implantação de um sistema de qualidade e a busca por um certificado de acreditação. O presente trabalho tem como principal objetivo analisar os processos da fase pré-analítica, analítica e pós-analítica em relação aos critérios estabelecidos na metodologia ONA e na norma PALC, identificando as melhores práticas para elaborar um projeto de implantação de um sistema de gestão da qualidade em um laboratório de análises clínicas através de uma análise comparativa com os processos do laboratório clínico. A metodologia usada foram pesquisas em bibliografias especializadas nas plataformas SciELO, PubMed, Lilacs e livros para avaliar a implantação de um sistema de qualidade no laboratório de análises clínicas. Como resultados após comparação das metodologias ONA e PALC, definimos a PALC como a melhor metodologia para o laboratório de análises clínicas, mostrando as ações necessárias para garantir que o processo seja realizado de forma correta.

Palavras-chave
Gestão da qualidade total; Laboratórios; Técnicas de laboratório clínico

INTRODUÇÃO

Os laboratórios clínicos envolvem processos e técnicas para realização dos exames laboratoriais que contribuem com o diagnóstico clínico auxiliando o médico para melhor conduta terapêutica. De acordo com Westgard e Darcy,[1] os resultados das análises laboratoriais são responsáveis por 65% a 75% das informações necessárias para o médico. Segundo Bittar, Algarte e Quintanilha,[2,3] com os avanços tecnológicos na medicina laboratorial, o desafio do laboratório é prestar atendimento humanizado, com taxa de produtividade alta e baixo custo. Diante disso faz-se necessário a implantação de um sistema de qualidade visando à padronização dos processos, otimização dos custos, melhoria nas análises laboratoriais e a satisfação do cliente.

Laboratório clínico pode ser definido como o local onde são realizados exames microbiológicos, imunológicos, bioquímicos, hematológicos, citológicos, histopatológico, entre outros (NBR 14785).[4]

A missão do laboratório de análises clínicas é a de fornecer resultados fidedignos e compatíveis com a metodologia empregada, sendo úteis para o correto diagnóstico, prognóstico, tratamento e acompanhamento da terapêutica, a evolução e a prevenção de enfermidades.[5,6]

A execução dos exames laboratoriais é dividida em três etapas:

- *Pré-Analítica* – consiste no preparo do paciente, identificação, coleta, manipulação e armazenamento da amostra biológica, ou seja, todas as atividades que antecedem os ensaios laboratoriais.[7]
- *Analítica* – é a realização dos testes e a interpretação dos resultados, onde os métodos utilizados, antes de serem implantados na rotina, são analisados em relação ao tipo da amostra, duração do ensaio, precisão,

[1]*Bacharel em Biomedicina e pós-graduanda no curso de especialização de Administração Hospitalar e Gestão de Organizações de Saúde pela FHO Uniararas Centro Universitário Hermínio Ometto (Uniararas) – Araras-SP, Brasil.*
[2]*Graduação em Farmácia Industrial pela Universidade Braz Cubas (2006) e licenciatura em Ciências Biológicas pela Universidade Nove de Julho (2009). Docente na FHO Uniararas – Araras, SP, Brasil.*

Instituição: Uniararas Centro Universitário Hermínio Ometto (Uniararas) – Araras, SP, Brasil.

Recebido em 08/05/2018
Artigo aprovado em 08/11/2018
DOI: 10.21877/2448-3877.201800701

exatidão, sensibilidade, especificidade, linearidade, estabilidade dos reagentes, garantindo confiabilidade dos resultados.[6]

- *Pós-Analítica* – começa com resultado quantitativo e/ou qualitativo obtido após as análises e finaliza com a entrega do laudo.[7]

A melhoria de processos na área da saúde visa melhorar e priorizar a segurança dos serviços prestados ao paciente, garantindo também o retorno financeiro e a participação no mercado competitivo.[8]

Para a implantação de qualquer sistema de gestão da qualidade é necessário propor um modelo que contenha as fases de implantação e as vantagens desse processo.

Ações necessárias:

- Diagnóstico e planejamento atual para verificar como está o laboratório;
- Formar uma equipe que conheça a instituição;
- Verificar aspectos positivos e negativos do sistema a ser implantado e orientar seus colaboradores;
- Mapear os processos, incluindo os operacionais com normas técnicas e treinamentos documentados;
- Planejamento da qualidade;
- Documentos necessários;
- Auditorias internas para avaliação do que foi planejado e se são necessárias ações corretivas e preventivas;
- Avaliações externas para certificação realizadas por órgãos externos que não possuam vinculo com a instituição.[9]

Os processos de Acreditação ou de Certificação são métodos de avaliação de uma instituição, realizados de maneira voluntária, periódica, que objetivam garantir a qualidade da assistência através de padrões exigidos das instituições, sendo necessários instruções e incentivo aos seus colaboradores e avaliação de recursos, visando garantia de qualidade da assistência por meio de padrões estabelecidos.[10]

O PALC é uma norma específica e abrangente, contendo 148 exigências, distribuídas por 79 ítens divididos em dez categorias que definem normas a serem cumpridas, específicas para o laboratório, as quais são: organização geral; segurança ambiental e biossegurança; gestão da qualidade; documentação da qualidade; atendimento ao cliente; equipamentos e reagentes; controle da qualidade analítica; laboratório de apoio; sistema de informação laboratorial, e laudos.

A Organização Nacional de Acreditação (ONA) é uma organização não governamental sem fins lucrativos, responsável pelo processo de acreditação das instituições de serviços de saúde.[12]

A ONA contempla três níveis:

- Nível 1: atende aos critérios de segurança do paciente em todas as áreas de atividade, incluindo aspectos estruturais e assistenciais.
- Nível 2: atende aos critérios de segurança e apresenta gestão integrada, com processo ocorrendo de maneira fluida e plena comunicação entre as atividades
- Nível 3: este nível é a "excelência em gestão". A Organização ou Programa da Saúde Acreditado com excelência atende aos níveis 1 e 2, além dos requisitos específicos de nível 3. A instituição tem de demonstrar uma cultura organizacional de melhoria contínua com maturidade institucional.[12]

Para implantação de um sistema de qualidade, os gestores responsáveis pelo processo têm a missão de garantir o sucesso do projeto, visando todas as mudanças e melhorias que devem ser realizadas na instituição, lembrando que a tecnologia e melhoria dos serviços estão intimamente ligadas com a transformação de todos os colaboradores, que, junto com os gestores, devem fazer tudo o que for necessário para o sistema de qualidade.[11]

Este trabalho tem por objetivo analisar os processos da fase pré-analítica, analítica e pós-analítica em relação aos critérios estabelecidos na metodologia ONA e na norma PALC e identificar as melhores práticas para elaborar um projeto de implantação de um sistema de gestão da qualidade em um laboratório de análises clínicas.

MATERIAL E MÉTODOS

Para o desenvolvimento do trabalho foram realizadas pesquisas em bibliografias especializadas tais como SciELO, PubMed, Lilacs, livros, nas quais foram utilizadas como palavras-chave: qualidade, ONA, PALC, laboratório de análises clínicas, na busca de textos, artigos, dissertações e teses em língua portuguesa para avaliar a implantação de um sistema de qualidade no laboratório de análises clínicas.

RESULTADOS

Para as adequações necessárias ao laboratório baseados nos critérios estabelecidos pelas normas PALC e ONA, deverá ser aplicada a ferramenta 5W2H para elaborar os planos de ação em cada fase do processo, necessários para a implantação da qualidade no laboratório clínico.

A ferramenta 5W2H possui as seguintes etapas, conforme os quadros a seguir:

Quadro 1 - Critérios da PALC, fluxo do laboratório e adequações necessárias na fase Pré-Analítica

Critérios PALC	Fluxo atual do laboratório	Adequações necessárias
Pedidos de exames com nome do paciente, médico solicitante, exames e indicação clínica	Pedido com nome do paciente, médico e exames	Acrescentar indicação clínica
Cadastro por dois meios e quando urgência verificar prontuário ou com familiar	Cadastro feito na emissão de guias e no sistema do laboratório. Caso de urgência checado no prontuário	Quando familiar presente, perguntar para o mesmo
Cadastro com nome, idade, sexo, telefone, endereço, médico, hora do atendimento e coleta, exames e informações adicionais.	Cadastros feitos com todos esses registros, mas em alguns casos colocado apenas nome, médico, data de nascimento, exames a serem feitos	Priorizar que todos os cadastros devem ser completos
Identificação de quem coletou e recebeu amostras	Não tem essa identificação	Implantar um sistema que permita rastreabilidade
Orientar preparo de exames	Alguns pacientes não estão sendo orientados corretamente	Garantir que toda orientação seja dada
Amostras devem ser identificadas e para serem rejeitadas devem ter critérios documentados	Amostras identificadas com código de barras com número de registro e nome	Documentar os critérios para rejeição
Comprovante de atendimento	Entregue um protocolo ao paciente com nome, registro, exames e data de entrega	Nenhuma adequação
Treinamento documentado dos profissionais da coleta	Todos os profissionais da coleta são treinados	Documentar todos os treinamentos
Recepção e profissionais da coleta têm que saber orientar pacientes	Recepção um pouco falha na orientação	Treinar a recepção para orientação de exames
Instruções de preparos, exames disponíveis	Instruções são dadas, mas às vezes não de forma correta	Fornecer instruções impressas.
Transporte em recipiente adequado, garantindo estabilidade da amostra	Transporte realizado de forma correta	Nenhuma adequação
Contato de prestação de serviços de terceiros (transporte)	Possui contrato e garantia de responsabilidade do transporte	Nenhuma adequação

Fonte:Norma PALC 2016

Quadro 2 - Critérios da ONA fluxo do laboratório e adequações necessárias na fase Pré- Analítica

Critérios ONA	Fluxo atual do laboratório	Adequações necessárias
Qualidade da amostra	Amostra coletada e armazenada de forma correta	Nenhuma adequação
Profissionais capacitados e suporte técnico	Profissionais treinados	Nenhuma adequação
Estrutura segura e manutenções preventivas e corretivas	Estrutura segura e todas as manutenções são feitas	Nenhuma adequação
Fluxo de atendimento estabelecido e comunicação eficiente com paciente	Fluxo estabelecido, comunicação às vezes falha	Treinar para atendimento do paciente
Rastreabilidade de amostras coletadas	Não tem um sistema que mostre uem atendeu e coletou	Estabelecer um processo que garanta rastreabilidade
Critérios para aceitação, rejeição transporte de amostras	Existem os critérios e transporte garante estabilidade da amostra	Documentar critérios de aceitação e rejeição de amostras
Comunicação com áreas assistenciais	Comunicação com toda a equipe	Nenhuma adequação
Medidas de biossegurança	Biossegurança efetiva	Nenhuma adequação
Identificação dos riscos pré-analíticos	Riscos identificados para paciente e profissional	Nenhuma adequação
Informações dos pacientes	Informações dos pacientes garantidas	Nenhuma adequação

Fonte: Manual da ONA Versão 2014

Quadro 3 - Critérios da PALC, fluxo do laboratório e adequações necessárias na fase Analítica

Critérios PALC	Fluxo atual do laboratório	Adequações necessárias
Exames atualizados	Sistema com exames realizados	Nenhuma adequação
Métodos validados para realizar exame	Todos os métodos são validados	Nenhuma adequação
Métodos in house devidamente registrados e documentados	Não possui métodos *in house*	Nenhuma adequação
Legislação vigente dos testes realizados	Segue a legislação	Nenhuma adequação
Valores de referência devem ser verificados com população atendida	Valores de referência de acordo com o padrão do laboratório	Verificar se valores de referência atendem a população

Fonte: Norma PALC 2016

Quadro 4 - Critérios da ONA fluxo do laboratório e adequações necessárias na fase Analítica

Critérios ONA	Fluxo Atual do Laboratório	Adequações Necessárias
Confiabilidade das amostras precisão, especificidade, exatidão e sensibilidade.	Garantia de confiabilidade das amostras	Nenhuma adequação
Critérios para processar as amostras	Critérios estabelecidos	Nenhuma adequação
Controle de qualidade interno e externo	Possui controle de qualidade interno e externo	Nenhuma adequação
Suporte aos profissionais	Suporte garantido aos profissionais	Nenhuma adequação
Qualidade da água	Osmose reversa no laboratório	Nenhuma adequação

Fonte:Manual da ONA Versão 2014

Quadro 5 - Critérios da PALC fluxo do laboratório e adequações necessárias na fase Pós-Analítica

Critérios PALC	Fluxo atual do laboratório	Adequações necessárias
Laudos legíveis, sem rasura, língua portuguesa, liberado e assinado por profissional com sistema que registre o profissional e o mesmo seja responsável	Laudos liberados com assinatura digital, conferidos antes da liberação	Nenhuma adequação
Laudo deve conter endereço, telefone e registro do laboratório com identificação do responsável técnico e dados do paciente (nome e registro do laboratório), valores, unidades de medida e valores de referência	Laudo com informações do laboratório e do paciente (nome, data de nascimento, registro e médico solicitante, data da coleta e emissão), resultados, unidades de medida e valores de referência	Nenhuma adequação
Atraso de laudos documentados	Não são documentados	Documentar
Monitorar tempo de exames de urgência	Prazo de uma hora para entrega de laudos de urgência	Nenhuma adequação
Laudos de laboratório de apoio quando digitados devem estar corretos	Laudos de apoio não são digitados	Nenhuma adequação
Instruções para retificação e correção de laudos	Possui instruções para correção de laudos	Nenhuma adequação
Processo documentado de descarte das amostras	Possui processo documentado	Nenhuma adequação
Doenças de notificação compulsória, contato com a vigilância	Vigilância notificada	Nenhuma adequação

Fonte: Norma PALC 2016

Quadro 6 - Critérios da ONA fluxo do laboratório e adequações necessárias na fase Pós-Analítica

Critérios ONA Nível 1 e 2	Fluxo Atual do Laboratório	Adequações Necessárias
Confiabilidade e consistência do resultado	Confiabilidade no laudo	Nenhuma adequação
Critérios e procedimentos que estabelecem forma segura para análise, transcrição, liberação e comunicação dos resultados	Sistema que garante forma segura de liberação dos laudos	Nenhuma adequação
Entrega do laudo para paciente ou representante legal	Entrega do laudo para paciente ou representante legal	Nenhuma adequação
Liberação de laudos parciais em caso de urgência	Em casos de urgência, conforme os exames são feitos já são liberados	Nenhuma adequação
Avaliação do desempenho e ações	Feita análise do desempenho	Nenhuma adequação
Utiliza *feedback* de pacientes e acompanhantes para melhorar o processo	Informações dos pacientes contam para melhoria dos processos	Nenhuma adequação

Fonte:Manual da ONA Versão 2014

Quadro 7 - Aplicação da 5W2H no laboratório de análises clínicas baseada nas adequações necessárias de acordo com a PALC e ONA

Projeto	Implantação da Qualidade					
What?	Quem?	Onde?	Quando?	Por que?	Como?	Quanto?
Orientar os médicos a colocarem indicação clínica	Biomédico	Consultório médico	01/05 a 10/05	Relacionar com os exames feitos	Contato com os médicos	Custo de ligação
Instruir cadastro completo na recepção	Biomédico	Laboratório	01/05 a 31/05	Permitir rastreabilidade dos pacientes	Treinamento da equipe	Custo hora/ funcionário
Criar sistema de rastreabilidade	Gerente da TI	Laboratório	01/05 a 10/05	Identificar quem cadastrou, coletou e recebeu amostras	Sistema que dentifique quem coletou e recebeu amostra	Valor da plataforma e software
Treinar recepção para orientar preparo de exames e instruções impressas	Laís	Laboratório	01/05 a 31/05	Evitar preparo errado e assim evitar novas coletas	Treinamento individual com cada recepcionista	Gasto com papel, tonner de impressora
Documentar critérios de rejeição de amostras	Equipe da Qualidade, Gerente e Responsável Laboratório	Laboratório	01/05 a 31/05	Padronizar quais amostras são aceitas e quais rejeitadas	Estabelecer padrões de rejeição e aceitação de amostras	Custo hora/ funcionário
Estudar a população atendida para definir valores de referência	Laís	Laboratório	01/05 a 31/05	Estabelecer valores que condizem com a população	Avaliar os resultados	Custo hora/ funcionário

Fonte: Manual da ONA Versão 2014

DISCUSSÃO

Considerando as duas metodologias PALC e ONA e avaliando os critérios estabelecidos por elas, ambas priorizam o atendimento com qualidade e segurança do paciente desde o início da coleta até a liberação do resultado, cada uma com suas particularidades e critérios, mas focadas num único objetivo que é ter um sistema de gestão de qualidade fidedigno em relação aos processos realizados.

A PALC prioriza a organização geral do laboratório, documentações necessárias para registro dos processos realizados, atendimento ao cliente desde o cadastro até a identificação da amostra, garantia dos métodos, reagentes e equipamentos usados na realização de exames, dos processos analíticos com base nos controles de qualidade interno e externo, garantindo resultados confiáveis e fidedignos, garantindo qualidade e confiabilidade dos resultados e laudos emitidos; em resumo, é uma norma específica e abrangente, com exigências que incluem todas as áreas críticas do laboratório clínico e fases do processo (pré-analítica, analítica e pós-analítica).[13]

A ONA é mais específica e nos seus níveis mostra que o laboratório deve atender aos requisitos básicos de qualidade em assistência prestada, disponibilidade de recursos e condições de infraestrutura. Possui foco no planejamento organizado dos processos da assistência no que se refere aos documentos e preparo de equipe, treinamentos, documentação de procedimentos, constante melhoria de processos nas ações de assistência e informações disponíveis que evidenciem que o foco da instituição está no cliente/paciente, com ênfase na melhoria contínua em relação à estrutura, novas tecnologias, atualização dos profissionais, ações assistenciais focada sempre na busca da excelência.[14]

Entre as duas metodologias, a PALC é a norma que melhor se adequa aos laboratórios clínicos que atendem pacientes eletivos baseando-se nos seus critérios mais técnicos e menos processual quanto à coleta e conservação das amostras, atendimento aos clientes, qualidade das análises, cumprimento de prazos e cuidados com resultados, mostrando que a PALC determina a revisão e o fluxo de seus processos para torná-lo mais confiável e seguro, melhorando o desempenho do laboratório e a confiança de seus resultados.

CONCLUSÃO

Analisando-se os critérios estabelecidos, a PALC seria o programa de acreditação que melhor se adequaria ao laboratório clínico em questão. Algumas adequações seriam necessárias para que o laboratório conseguisse ser acreditado.

No entanto, para a implantação do programa de acreditação, alguns procedimentos devem ser implantados e outros melhorados, incluindo principalmente um treinamento técnico-profissional contínuo, conscientização e empenho de cada um dos profissionais e principalmente dos gestores, visando à importância do processo desde a recepção e preparo do paciente até a liberação dos resultados, garantindo

um serviço de saúde eficaz, de qualidade e que supere a expectativa do cliente.

Abstract

The Clinical Laboratory has the responsibility and commitment to ensure that the results of the examinations reliably reflect the clinical situation presented by the patients, so it is necessary to implement a quality system and the search for an accreditation certificate. The main objective of this work is to analyze the processes of the pre-analytical, analytical and post-analytical phases in relation to the criteria established in the ONA methodology and the PALC standard, identifying the best practices to elaborate a project to implement a management system laboratory in clinical analysis through a comparative analysis with clinical laboratory processes.The methodology used was researches in specialized bibliographies SciELO, Pubmed, Lilacs, books, to evaluate the implantation of a quality system in the laboratory of clinical analyzes. As results after comparison of the methodologies ONA and PALC, we defined the PALC as best methodology for the laboratory clinical analysis, showing the actions necessary to ensure that the process is performed correctly.

Keywords

Total quality; Activation analysis; Organization and administration

REFERÊNCIAS

1. Westgard JO, Darcy T. The truth about quality: medical usefulness and analytical reliability of laboratory tests. Clin Chim Acta. 2004 Aug 2;346(1):3-11.
2. Bittar OJNV. Gestão de processos e certificação para qualidade em saúde. Rev Ass Med Brasil 1999; 45(4): 357-63.
3. Algarte W, Quintanilha D. A história da qualidade e o programa brasileiro da qualidade e produtividade. Rio de Janeiro: Inmetro/Senai; 2000.
4. NBR14785- Laboratório Clínico - Requisitos de segurança. 2002. Disponível em: http://w2.fop.unicamp.br/cibio/downloads/nbr_14785.pdf. Acesso em: 27/10/2017.
5. Chaves CD. Controle de qualidade no laboratório de análises clínicas. J. Bras. Patol. Med. Lab. [Internet]. 2010 Oct ;46(5):352-352. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442010000500002&lng=en
6. Lopes HJJ. Garantia e controle da qualidade no laboratório clínico. 2003. Disponível em: http://www.goldanalisa.com.br/publicac/es/Garantia e Controle da Qualidade no Laboratório Clinico.pdf. Acesso em: 28/10/2017.
7. Kanashiro-Cussiol A, Bottini PV, Shitara ES, Furtado-Vieira K, Garlipp CR. Changes in costs over time at a médium-sized clinical laboratory. Lab Medicine, v.41, n.3 p.145 -6. 2010.
8. Berlitz FA. Controle de qualidade no laboratório clínico: alinhando melhoria de processos, confiabilidade e segurança do paciente. . Bras. Patol. Med. Lab. [Internet]. 2010 Oct;46(5): 353-363. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442010000500003&lng=en.
9. Dias VS, Barquette FRS, Bello AR. Padronização da qualidade: alinhando melhorias contínuas nos laboratórios de análises clínicas. Rev. Bras. Anal. Clin. (Rio de Janeiro), v.45, n.2, p164-165, 2017.
10. Motta DRP, Rabelo MS. A Influência da acreditação na escolha do paciente pelo laboratório de análises clínicas. Revista Saúde e Ciência, v.3, n.2, 2013.
11. Nehme NS. Implantação do sistema de Gestão da Qualidade em um laboratório de pesquisa do Instituto Oswaldo Cruz (IOC): Desafios e soluções da realidade do programa PALC (Programa de acreditação de Laboratórios clínicos) da SPBC/ML(Sociedade Brasileira de Patologia Clínica - Medicina Laboratorial). Dissertação de Mestrado - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca - ENSP. Rio de Janeiro, 2008).
12. Neves MAB. Avaliação da qualidade de prestação de serviços de saúde: um enfoque baseado no valor para o paciente. III Congresso Consad de Gestão Pública. Brasília, 2010. Acessível em http://consad.org.br/evento/iii-congresso/
13. Lima CCJ. Diretriz de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial da Cardiologia. Arq. Bras. Cardiol. [Internet]. 2003 Dec;81(Suppl 7): 1-4. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2003002100001&lng=en.
14. Junior AA, et al. Certificação de Qualidade para Acreditação da Instituição Hospitalar: aspectos a serem superados. Gestão em Foco, 2016.

Correspondência
Laís Oliveira Barbosa
Rua Benjamin Francklin, nº 699
Jardim Abolição de Lourenço Dias
13607-363 - Araras-SP, Brasil
lahobarbosa@gmail.com

Ceratite micótica por *Acremonium* spp.: relato de caso

Mycotic keratitis by Acremonium *spp.: case report*

Barbara Catarina de Antoni Zoppas[1]
Jeferson Dedéa[2]
Claudia Pissaia[3]
Jorge Alberto Menegasso Vieira[3]
Lucas Piccoli Conzatti[3]
Olívia Egger de Souza[3]
Eduardo Della Giustina[4]

Resumo
Ceratite micótica é uma infecção corneana fúngica de aspecto supurativo e normalmente ulcerativo. Representa uma condição potencialmente devastadora e de difícil tratamento. Mais de sessenta espécies de fungos foram reportadas como agentes de ceratites, dependendo da região geográfica. O gênero *Acremonium* spp. é um agente incomum de infecções de córnea. Paciente masculino, agricultor, portador de transplante de córnea, procurou atendimento devido à dor e vermelhidão na região ocular. Apresentava lesão ulcerada, a qual teve progressão mesmo com o tratamento inicial proposto, sendo necessária a realização de retransplante de córnea a quente. A cultura do material coletado mostrou-se positiva para o fungo *Acremonium* spp. Existem na literatura poucos relatos de ceratite por *Acremonium* spp., sendo estes, em sua maioria, ocorridos após procedimentos, como Laser in situ keratomileusis (LASIK). A ceratite fúngica pode ser causada por fungos filamentosos ou leveduras e requer um tratamento específico orientado pela análise microbiológica. O prognóstico destas lesões e o grau de acometimento visual dependem do uso de antifúngicos efetivos contra o agente em questão.

Palavras-chave
Infecção fúngica; Ceratite; *Acremonium*

INTRODUÇÃO

Ceratite micótica é uma infecção corneana fúngica de aspecto supurativo e ulcerativo, potencialmente devastadora e de difícil tratamento.[1,2] Mais de sessenta espécies de fungos foram identificadas como agentes de ceratites, dependendo dos locais geográficos.[2] Os principais fungos envolvidos são: *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp. e *Candida* spp. *Acremonium* spp. é um agente incomum de lesões de córnea tendo sido identificado em menos de 3% dos casos de ceratites micóticas.[3]

RELATO DE CASO

Paciente masculino, 46 anos, agricultor, procurou atendimento oftalmológico no Ambulatório Central da Universidade de Caxias do Sul, com queixas de dor e vermelhidão na região ocular direita após ter sofrido trauma contuso com um galho de árvore, três dias antes de procurar consulta médica. Paciente era portador prévio de um transplante de córnea realizado há oito meses por motivo de leucoma pós-trauma. Ao exame oftalmológico apresentava lesão esbranquiçada, ulcerada no botão doador da córnea, medindo aproximadamente 3 mm de diâmetro. A região mostrava também comprometimento das bordas da córnea, havendo vazamento de humor aquoso. Foi submetido na mesma data à raspagem da lesão para investigação laboratorial quanto à etiologia da úlcera com aspecto infeccioso. A cultura foi realizada num laboratório de análises clínicas de Caxias do Sul. Tendo como suspeita etiologia fúngica, foi injetado na câmara anterior uma dose de 10 microgramas de anfotericina B, realizado recobrimento conjuntival e sutura corneana associada. Após quatro dias, apresentou deiscência de sutura e novo vazamento de humor aquoso com piora da lesão. Foi submetido a retransplante a quente, tendo em vista a degradação do quadro. O paciente recebeu tratamento empírico com fluconazol via oral e anfotericina B tópica. Duas semanas após o transplante, a cultura em ágar-Sabouraud dextrose do material da úlcera e da córnea removida mostrou-se positiva para o fungo *Acremonium* spp. (Figuras 1 e 2). Neste momento optou-se por substituir o antifúngico sistêmico para cetoconazol e

[1]*Acadêmico da Universidade de Caxias do Sul – Caxias do Sul-RS, Brasil.*
[2]*Farmacêutica pela Universidade de Caxias do Sul – Caxias do Sul-RS, Brasil.*
[3]*Médico pela Universidade de Caxias do Sul – Caxias do Sul-RS, Brasil.*
[4]*Médico Oftalmologista do Ambulatório Central da Universidade de Caxias do Sul – Caxias do Sul-RS, Brasil.*

Instituição: Universidade de Caxias do Sul – Caxias do Sul-RS, Brasil.

Recebido em 19/09/2017
Artigo aprovado em 08/11/2018
DOI: 10.21877/2448-3877.201800622

manter o tratamento tópico com anfotericina B. A duração do tratamento foi de dois meses. Seis meses após a cirurgia, o paciente encontrava-se sem sinais de recidiva da lesão.

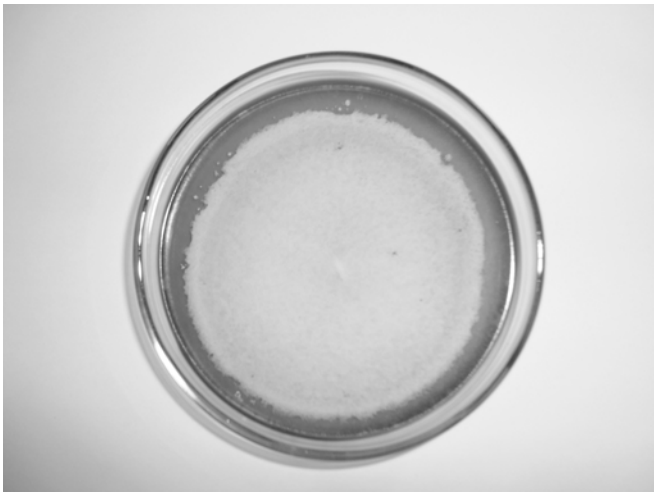

Figura 1. Macromorfologia de Acremonium *spp.*

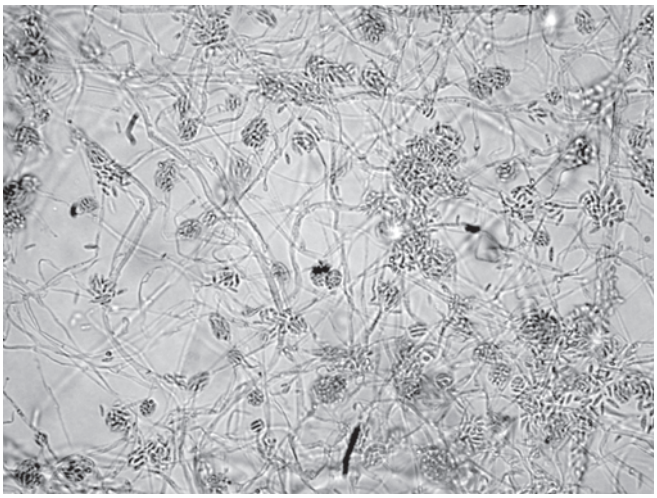

Figura 2. Micromorfologia de Acremonium *spp. (40X).*

DISCUSSÃO

A infecção da córnea é uma das principais causas de morbidade ocular e cegueira em todo o mundo.[3] Demonstrou-se que, no sudeste do Brasil, 17% das ceratites infecciosas são causadas por fungos. *Fusarium* spp. e *Aspergillus* spp. foram os fungos mais isolados.[4] Em um estudo sobre as ceratites infecciosas na Ásia, as ceratites fúngicas também representaram 17% dos casos. Os agentes mais prevalentes foram: *Fusarium* spp., *Candida* spp. e *Aspergillus* spp. Dentre os fungos menos frequentes encontra-se o gênero *Acremonium* spp.[3] *Acremonium* spp. é um fungo saprófita do solo que comumente contamina o ambiente, sendo causa infrequente de infecções oftalmológicas. Existem três espécies principais de *Acremonium* comumente implicadas em infecções: *A. falciforme*, *A. kiliense* e *A. recifei*.[5]

Houve um aumento significativo dos casos de ceratomicose nas últimas quatro décadas. Este fato pode ser atribuído ao desenvolvimento e ao uso indiscriminado de antibióticos de amplo espectro e de corticoides, uso de lentes de contato, aumento do número de cirurgias corneanas e aos avanços nas técnicas de diagnóstico.[6-13] No que concerne ao modo de infecção, os fungos filamentosos estão associados ao trauma com vegetal, enquanto que os fungos leveduriformes são tipicamente encontrados em pacientes com doença ocular ou sistêmica prévia.[7,8,11,13-16]

As micoses oculares são duas vezes mais encontradas no sexo masculino, o que possivelmente é atribuível à maior exposição ocupacional.[13,14,17] Este fato também foi observado no estudo de Hofling-Lima et al., no qual houve predominância do sexo masculino nas micoses oculares em geral, mas principalmente nas ceratites provocadas por fungos filamentosos nas quais os homens representaram 74,7% dos casos.[18]

Apesar de ser causa incomum de infecções oculares, foram descritos quatro casos de ceratite por *Acremonium* spp. após Laser in situ keratomileusis (LASIK) realizados na mesma sala de operações, cujas paredes, móveis e ventiladores estavam contaminados por tal fungo.[5]

O presente relato trata de uma infecção secundária a trauma contuso com um galho de árvore, o qual inoculou o fungo *Acremonium* spp., provocando a ceratite, forma clássica de infecção, porém com um fungo pouco prevalente.

Conforme Read et al., com frequência *Acremonium* spp. é diagnosticado como *Aspergillus* spp. ou *Candida* spp., em exames histopatológicos, devido à sua configuração similar. A diferenciação é importante em face da resistência do *Acremonium* spp. a vários agentes antimicóticos.[2]

Em geral, *Aspergillus* spp. apresenta hifas com diâmetros mais consistentes, com cadeias em ângulo de 45°, raramente de 90°. Em contraste, *Acremonium* spp. exibe as duas cadeias com 45 e 90° e diâmetros variados. Espécies de *Candida* podem ser diferenciadas pela presença de pseudo-hifas e blastoconídios. Para diferenciar *Acremonium* spp., *Fusarium* spp. e *Paecilomyces* spp., é necessário cultivo para identificação através da macromorfologia e órgãos de reprodução.[2]

Nos relatos descritos, assim como no presente caso, houve piora do quadro infeccioso com o tratamento tópico convencional e corticoides sistêmicos, sendo necessária realização de intervenção cirúrgica para promover maior eficácia aos agentes antifúngicos que não possuem boa penetração na córnea, especialmente quando o epitélio está intacto.[5] A terapia tópica efetiva, com uso de antimicro-

bianos fortificados, selecionados baseando-se no diagnóstico feito a partir de esfregaço corneano e culturas, é essencial para o manejo de pacientes com ceratite infecciosa.[3]

A terapia direcionada a agentes fúngicos difere quando se trata de fungos filamentosos e leveduriformes. Numa série de casos, anfotericina B foi preferencialmente usada em diagnóstico de infecções por espécies de *Candida* enquanto que natamicina foi mais comumente usada em infecções causadas por outros agentes.[2] Somente um antifúngico, natamicina, é aprovado pela *US Food and Drug Administration* para uso oftalmológico tópico, embora vários outros fossem estudados *in vitro* e em modelos animais ou usados clinicamente em formulações.[19]

O tratamento clínico inadequado ou tardio, muitas vezes implica a necessidade de se realizar transplante de córnea, conforme um estudo que analisou o perfil das ceratites fúngicas em 2002, em cuja população estudada houve necessidade de realização de ceratoplastia penetrante terapêutica em 14 (70%) casos, enquanto que seis (30%) pacientes receberam apenas tratamento clínico.[20] O transplante corneano é indicado com o objetivo de remover o tecido envolvido e preservar a integridade do globo; ainda assim, os fungos podem permanecer nas bordas do tecido corneano ou na câmara anterior levando à recidiva da infecção micótica.[9]

O prognóstico das ceratites micóticas e o grau de comprometimento visual dependem da abordagem terapêutica inicial empírica e da terapêutica definitiva, voltada para o agente etiológico responsável pela lesão. Destaca-se, assim, a importância do conhecimento da etiologia da ceratite, não apenas para diferenciar bactérias de fungos, mas também para delimitar se o agente se trata de fungo filamentoso ou leveduriforme, uma vez que o tratamento de escolha difere entre os dois grupos.

CONCLUSÃO

O manejo adequado das ceratites fúngicas exige identificação do agente etiológico causador da lesão como forma de orientar o tratamento. *Acremonium* spp. representa um fungo de baixa incidência, sendo diagnóstico diferencial de outros fungos prevalentes como *Aspergillus* spp. Torna-se indispensável a realização de cultura do material para a análise macro e micromorfológica para sua correta identificação.

Abstract

Fungal keratitis is a fungal corneal infection with a suppurative and usually ulcerative appearance. It represents a potentially devastating and difficult to treat condition. More than 60 fungal species have been reported as keratitis agents, depending on the geographic region. The genus Acremonium *spp. is an unusual agent of corneal infections. A male patient, a farmer, who had a corneal transplant, sought care due to pain and redness in the ocular region. It presented ulcerated lesion which progressed even with the initial treatment proposed, and it was necessary to perform a hot corneal retransplantation. The culture of the collected material was positive for the fungus* Acremonium *spp. There are few reports of* Acremonium *spp. keratitis in the literature, most of which have occurred after procedures such as Laser* in situ *keratomileusis (LASIK). Fungal keratitis can be caused by filamentous fungi or yeasts and requires specific treatment guided by microbiological analysis. The prognosis of these lesions and the degree of visual impairment depend on the use of antifungal agents effective against the agent in question.ase the chances of harm to the health of the consumer.*

Keywords

Fungal infection; Keratitis; Acremonium

REFERÊNCIAS

1. Iyer SA, Tuli SS, Wagoner RC. Fungal keratitis: emerging trends and treatment outcomes. Eye Contact Lens. 2006;32(6):267-71.
2. Read RW, Chuck RS, Rao NA, Smith RE. Traumatic Acremonium atrogriseum keratitis following laser-assisted in situ keratomileusis. Arch Ophthalmol. 2000;118(3):418-21.
3. Fong CF, Tseng CH, Hu FR, Wang IJ, Chen WL, Hou YC. Clinical characteristics of microbial keratitis in a university hospital in Taiwan. Am J Ophthalmol. 2004 Feb;137(2):329-36
4. Ibrahim MM, Vanini R, Ibrahim FM, Martins Wde P, Carvalho RT, Castro RS, et al. Epidemiology and medical prediction of microbial keratitis in southeast Brazil. Arq Bras Oftalmol. 2011 Jan-Feb; 74(1):7-12.
5. Alfonso JF, Baamonde MB, Santos MJ, Astudillo A, Fernandez-Vega L. Acremonium fungal infection in 4 patients after laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg. 2004 Jan;30(1):262-7.
6. Foster CS. Fungal keratitis. Infect Dis Clin North Am. 1992 Dec;6(4): 851-7.
7. Jones DB, Sexton R, Rebell G. Mycotic keratitis in South Florida: a review of thirty-nine cases. Trans Ophthalmol Soc U K. 1970; 89:781-97.
8. Thygeson P, Okumoto M. Keratomycosis: a preventable disease. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol. 1974;78(3):OP433-9.
9. Chin GN, Hyndiuk RA, Kwasny GP, Schultz RO. Keratomycosis in Wisconsin. Am J Ophthalmol. 1975 Jan;79(1):121-5.
10. Rosa RH, Jr., Miller D, Alfonso EC. The changing spectrum of fungal keratitis in south Florida. Ophthalmology. 1994;101(6):1005-13.
11. Kelly LD, Pavan-Langston D, Baker AS. Keratomycosis in a New England referral Center: spectrum of pathogenic organisms and predisposing factors. In: Bialasiewicz AA, Schaal KP, editors. Infectious diseases of the eye. Stoneham: Butterworth-Heinemann; 1994. p. 184-90.
12. Tanure MA, Cohen EJ, Sudesh S, Rapuano CJ, Laibson PR. Spectrum of fungal keratitis at Wills Eye Hospital, Philadelphia, Pennsylvania. Cornea. 2000;19(3):307-12.
13. Vieira LA. Ceratite micótica. In: Belfort JR, Kara-José N, editors. Córnea Clínica-cirúrgica. São Paulo: Roca; 1997. p. 189-203.
14. de Andrade AJ, Vieira LA, Hofling-Lima AL, Yu MC, Gompertz OF, de Freitas D, et al. Laboratorial analysis of fungal keratitis in university service. Arq Bras Oftalmol. 2000;63(1):59-63.
15. Vieira LA, Belfort JRB, Fischman OF, Scarpi M. Estudo da flora fúngica da conjuntiva normal, da cana-de-açucar e de anemófilos da região canavieira de Santa Rita - Paraíba (Brasil) Arq Bras Oftalmol.. 1989;52(3):63-7.
16. Griffiths MFP, Clayton YM, Dart JKG. Antifungical sensitivity testing of keratitis isolates at Moorfiels Eye Hospital 1975-1990: therapeutic implications In: Bialasiewicz AA, Schaal KP, editors. Infectious diseases of the eye. Stoneham: Butterworth-Heinemann; 1994. p. 190-4.
17. Liesegang TJ, Forster RK. Spectrum of microbial keratitis in South Florida. Am J Ophthalmol. 1980 Jul;90(1):38-47.

18. Hofling-Lima AL, Forseto A, Duprat JP, Andrade A, Souza LB, Godoy P, et al. Laboratory study of the mycotic infectious eye diseases and factors associated with keratitis. Arq Bras Oftalmol. 2005; 68(1):21-7. [Article in Portuguese]
19. Lalitha P, Shapiro BL, Srinivasan M, Prajna NV, Acharya NR, Fothergill AW, et al. Antimicrobial susceptibility of Fusarium, Aspergillus, and other filamentous fungi isolated from keratitis. Arch Ophthalmol. 2007 Jun;125(6):789-93.
20. Salera CM, Tanure MA, Lima WT, Campos CM, Trindade FC, Moreira JA. Perfil das ceratites fúngicas no Hospital São Geraldo, Belo Horizonte - MG. Arq Bras Oftalmol. 2002;65(1):9-13.

Correspondência
Barbara Catarina de Antoni Zoppas
Universidade de Caxias do Sul
Rua Francisco Getúlio Vargas, 1130
95070-560 - Caxias do Sul-RS, Brasil

Sociedade Brasileira de Análises Clínicas

REVISTA BRASILEIRA DE ANÁLISES CLÍNICAS
Brazilian Journal of Clinical Analyses
ISSN 2448-3877 – Versão *Online*
ISSN 0370-369-x – Versão Impressa

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

A *Revista Brasileira de Análises Clínicas* [RBAC], criada em 1969, é o órgão oficial de divulgação científica da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas [SBAC]. A RBAC tem circulação trimestral e seus artigos estão indexados no LILACS [Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde].

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

A *Revista Brasileira de Análises Clínicas* [RBAC] é publicada em português e inglês e é dedicada à divulgação de pesquisa científica de qualidade metodológica reconhecida, relacionada às várias áreas das análises clínicas e da patologia clínica veterinária.

Ao submeter o original do manuscrito, os autores assumem a responsabilidade do manuscrito não ter sido previamente publicado e nem estar sendo simultaneamente analisado por outro periódico, quer na íntegra ou parcialmente, excetuando-se resumos ou relatórios preliminares publicados em anais de reuniões científicas. Todos os autores deverão assinar e encaminhar a Declaração de Responsabilidade, Conflito de Interesse, Concordância e Transmissão de Direitos Autorais, assumindo formalmente a autoria pelo manuscrito e oficializando a cessão do copyright. A declaração assinada deverá ser remetida sob a forma de documento em ".pdf". As opiniões, asserções e conclusões emitidas nos manuscritos, bem como a veracidade das informações e citações bibliográficas são de responsabilidade exclusiva do(s) autor(es).

Os autores deverão declarar no manuscrito qualquer potencial conflito de interesse, incluindo aqueles de natureza política e financeira. O documento formal de conflito de interesse é a Declaração de Responsabilidade, Conflito de Interesse, Concordância e Transmissão de Direitos Autorais mencionada acima.

Os autores deverão declarar todas as fontes de financiamento ou suporte público ou privado recebidas para a realização do estudo. No caso de estudos realizados sem recursos financeiros, da mesma forma, os autores deverão declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

Quando a investigação envolver seres humanos, a publicação do manuscrito estará condicionada ao cumprimento irrestrito das diretrizes normativas do Conselho Nacional de Saúde [CNS] e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa [CONEP]. A declaração de que os procedimentos seguidos nos experimentos estão em consonância com os princípios éticos aceitos pelas normativas nacional (Resolução CNS 466/2012) e internacional (Declaração de Helsinki/ World Medical Association) deverá ser explicitamente firmada no último parágrafo da seção Material e Métodos. O número do parecer da Comissão de Ética em Pesquisa [CEP] da instituição responsável pela investigação deverá ser também aí declarado. Uma cópia em ".pdf" da autorização do CEP deverá ser encaminhada juntamente com o manuscrito. Quando se tratar de pesquisa com animais, as normativas do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal [CONCEA] e Colégio Brasileiro de Experimentação Animal [COBEA], bem como do Guide for the Care and Use of Laboratory Animals [Institute for Laboratory Animal Research/ National Academy of Science - USA] deverão ser incondicionalmente respeitadas e seu cumprimento também deverá ser declarado, explicitamente, no último parágrafo da seção Material e Métodos. O número do parecer da Comissão de Ética no Uso de Animais [CEUA] da instituição responsável pela pesquisa deverá ser igualmente declarado e uma cópia em ".pdf" da autorização do CEUA deverá ser, da mesma forma, encaminhada com o manuscrito. Quando os autores forem filiados a instituições não brasileiras, estes deverão declarar no manuscrito o cumprimento de diretrizes normativas e remeter documentação local de mesmo efeito legal.

A *Revista Brasileira de Análises Clínicas* apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial de Saúde [OMS], do International Committee of Medical Journal Editor [ICMJE] e do Workshop ICTRP. Desse modo, somente serão aceitos para publicação os artigos de ensaios clínico-laboratoriais que tenham recebido um número de identificação em um dos registros de ensaios clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. Entidades que registram ensaios clínicos segundo os critérios do ICMJE são: Australian New Zealand Clinical Trials Registry [ANZCTR], International Standard Randomised Controlled Trail Number [SRCTN], Nederlands Trial Register [NTR], UMIN Clinical Trials Registry [UMIN-CTR], WHO International Clinical Trials Registry Platform [ICTRP]. No entanto, o número de identificação obtido no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos - ReBEC (http://www. ensaiosclinicos.gov.br) do Ministério da Saúde [DECIT/MS], Organização Panamericana de Saúde [OPAS] e Fundação Oswaldo Cruz [Fiocruz] é igualmente aceito pela RBAC. O número de identificação/ identificador primário deverá ser declarado ao final da seção Material e Métodos.

Apenas serão recebidos manuscritos que estejam rigorosamente de acordo com as normas aqui especificadas. Os manuscritos serão avaliados por pareceristas/ revisores indicados pelo Conselho Editorial e/ou, eventualmente, pelos autores. Quando indicados pelos autores, deverá ser informado nome completo dos pareceristas/ revisores, e-mail e instituição de origem. O Conselho Editorial se reserva o direito, no entanto, de acatar ou não a sugestão de pareceristas/ revisores por parte dos autores. A aceitação dos manuscritos será feita em função da originalidade, importância e contribuição científica para o desenvolvimento da área. Manuscritos aprovados poderão sofrer alterações de ordem editorial, desde que não alterem o mérito do trabalho. Manuscritos recusados pelos pareceristas/ revisores serão informados imediatamente aos autores.

A *Revista Brasileira de Análises Clínicas* está estruturada em 15 seções ou áreas temáticas, cuja indicação deverá ser feita pelos autores, no momento da submissão do manuscrito, sendo elas:

1. Bacteriologia Clínica
2. Virologia Clínica
3. Micologia Clínica
4. Parasitologia Clínica
5. Imunologia Clínica
6. Bioquímica Clínica e Biologia Molecular
7. Hematologia Clínica e Imunohematologia
8. Citologia Clínica e Anatomia Patológica
9. Boas Práticas de Laboratório Clínico e Biossegurança
10. Gestão e Controle da Qualidade no Laboratório Clínico
11. Bioética e Ética em Pesquisa
12. História da Saúde e Ensino das Análises Clínicas
13. Microbiologia de Alimentos
14. Patologia Clínica Veterinária/ Medicina Veterinária Laboratorial
15. Toxicologia Clínica e Biologia Forense

Os manuscritos poderão ser submetidos dentro das categoriais de comunicação científica designadas abaixo:

ARTIGOS ORIGINAIS: trabalhos nos quais são informados os resultados obtidos em pesquisas de natureza empírica ou experimental original, cujos resultados possam ser replicados e/ou generalizados. Deverão atender aos princípios de objetividade e clareza da questão norteadora. Os artigos originais deverão ser estruturados de maneira a conter: título (até 250 caracteres entre letras e espaço), título corrido (até 40 caracteres entre letras e espaço), resumo/ abstract estruturado (até 250 palavras), palavras-chaves/ keywords (3 a 6 termos), introdução, material e métodos, resultados, discussão, conclusão e referências bibliográficas (até 30 referências). O texto não deverá exceder 5000 palavras, excluindo-se tabelas, quadros, figuras e referências.

ARTIGOS DE REVISÃO: trabalhos com avaliações críticas e sistematizadas da literatura sobre um determinado assunto que deverá dar ao leitor uma cobertura geral acerca do tema apresentado. Os artigos de revisão deverão conter: título (até 250 caracteres entre letras e espaço), título corrido (até 40 caracteres entre letras e espaço), resumo/ abstract não estruturado (até 200 palavras), palavras-chaves/ keywords (3 a 6 termos), texto ordenado (títulos e subtítulos), opiniões e conclusões (quando couber) e referências bibliográficas (até 30 referências). O trabalho não deverá exceder 5000 palavras, excluindo-se tabelas, quadros, figuras e referências. Estes trabalhos são escritos a convite do editor.

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO: trabalhos descritivos e interpretativos com base em literatura recente sobre o estado atual de determinado assunto. Os critérios técnicos que deverão ser utilizados são os mesmos definidos para os Artigos de Revisão. Estes trabalhos são também escritos a convite do editor.

COMUNICAÇÃO BREVE: ttrabalhos originais cuja relevância para o conhecimento de determinado tema justifica a apresentação científica de dados iniciais de pequenas séries ou dados parciais de ensaios clínico-laboratoriais. Sua estruturação deverá conter: título (até 250 caracteres entre letras e espaço), título corrido (até 40 caracteres entre letras e espaço), resumo/ abstract estruturado (até 200 palavras), palavras-chaves/ keywords (3 a 6 termos), introdução, material e métodos, resultados, discussão, conclusão e referências bibliográficas (até 25 referências). O texto não deverá exceder 3000 palavras, excluindo-se tabelas, quadros, figuras e referências.

RELATO DE CASO: trabalhos com descrição detalhada e análise crítica de casos clínico-laboratoriais atípicos que, pela sua raridade na literatura ou apresentação não usual, merecem uma divulgação e discussão científica. Os relatos de casos deverão conter: título (até 200 caracteres entre letras e espaço), título corrido (até 40 caracteres entre letras e espaço), resumo/ abstract com contexto e relato contendo descrição, discussão e conclusão (até 200 palavras), introdução, apresentação e relato do caso, discussão, conclusão e referências bibliográficas (até 25 referências). O texto não deverá exceder 3000 palavras, excluindo-se tabelas, quadros, figuras e referências.

NOTA TÉCNICA: Descrição/ validação de instrumentos, métodos e técnicas. Sua estruturação deverá conter: título (até 250 caracteres entre letras e espaço), título corrido (até 40 caracteres entre letras e espaço), resumo/ abstract estruturado (até 200 palavras), introdução, metodologia e referências bibliográficas (até 30 referências). O texto ordenado (títulos e subtítulos) não deverá exceder 5000 palavras, excluindo-se tabelas, quadros, figuras e referências.

RESENHA: Revisão crítica de obra recém publicada (até 3 anos), orientando o leitor quanto a suas características e usos potenciais. É fundamental que não se trate apenas de um sumário ou revisão dos capítulos da obra, mas efetivamente uma crítica. Este tipo de contribuição está limitado a 6 páginas, incluindo todos os seus elementos. Não há resumo/*abstract*.

IMAGENS EM ANÁLISES CLÍNICAS: máximo de duas figuras com qualidade de 300 dpi gravadas em ".jpg" ou ".tif" e até 3 autores e três referências que não deverão ser citadas no texto. As imagens deverão conter título descritivo. O texto deverá conter um máximo de 300 palavras com ênfase na caracterização das figuras. Agradecimentos não deverão ser declarados.

CARTA AO EDITOR: correspondências de conteúdo científico com comentários, discussões ou críticas a artigos recentes (dois números anteriores) publicados na *Revista Brasileira de Análises Clínicas* ou ainda com relatos de pesquisas originais, achados técnico-científicos significativos, opiniões qualificadas sobre um tema específico das análises clínicas, bem como menções ou obituários de personalidades da área da saúde e análises clínicas onde deverá ser destacado seu perfil científico e sua contribuição acadêmica e profissional. Os autores de artigos originais citados por terceiros serão convidados a responder aos comentários e críticas a eles dirigidos. Nesta categoria, o texto tem formato livre, mas não deverá exceder 500 palavras e 5 referências.

EDITORIAIS: escritos a convite do editor, sob tema específico, mas considerando a área de enfoque da *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. Deverão conter um máximo de 2000 palavras e até 10 referências bibliográficas. Não serão aceitos editoriais enviados espontaneamente.

A *Revista Brasileira de Análises Clínicas* avalia manuscritos para publicação em português e inglês. Manuscritos em português devem estar em consonância com a norma culta. A submissão de manuscritos em inglês é **enfaticamente** estimulada pelo Conselho Editorial. Quando neste idioma, recomenda-se a revisão por profissional que tenha o inglês como primeira língua e de preferência, familiarizado com a área do trabalho. O Conselho Editorial, caso considere necessário, poderá enviar os manuscritos submetidos em inglês para um revisor do idioma, repassando os custos aos autores, após a autorização expressa dos mesmos. em inglês para um revisor do idioma, repassando os custos aos autores, após a autorização expressa dos mesmos.

A estrutura geral do manuscrito deverá acompanhar a normalização técnica conforme o quadro abaixo.

ESTRUTURA DOS ARTIGOS	
Português	**Inglês**
Titulo Completo *Incluir versão em Inglês*	**Complete Title** *Incluir versão em Português*
Título Corrido *Incluir versão em Inglês*	**Running Title** *Incluir versão em Português*
Autores	**Authors**
Resumo *Incluir versão em Inglês*	**Abstract** *Incluir versão em Português*
Palavras-Chave *Incluir versão em Inglês*	**Keywords** *Incluir versão em Português*
Introdução	**Introduction**
Material e Métodos	**Material and Methods**
Ética	**Ethics**
Resultados	**Results**
Discussão	**Discussion**
Conclusão	**Conclusion**
Conflito de interesse	**Conflicts of Interests**
Suporte Financeiro	**Funding Sources**
Agradecimentos	**Ackowledgements**
Referências	**References**

TÍTULO COMPLETO: Deverá ser breve e indicativo da exata finalidade do trabalho. Recomenda-se iniciar pelo termo que representa o aspecto mais relevante da pesquisa com os demais termos em ordem decrescente de importância. O título não deverá conter nenhuma abreviatura e os nomes das espécies ou palavras em latim deverão vir em letras minúsculas (excetuando-se, quando for o caso, a primeira letra da palavra) e em itálico.

TÍTULO CORRIDO: Deverá ser resumido e conter a ideia central do trabalho.

AUTORES: Os nomes completos dos autores por extenso, graus acadêmicos e filiação institucional deverão ser mencionados. O nome completo, endereço profissional, telefone e e-mail do autor responsável pelo manuscrito deverá ser especificado.

RESUMO: Deverá ser redigido de forma impessoal, bem como ser conciso e claro, pondo em relevo, de forma precisa, os fatos de maior importância encontrados e as conclusões obtidas. Deverá ser elaborado ainda de forma estruturada, contendo introdução, objetivos, material e métodos, resultados, discussão e conclusões. Referências não deverão ser citadas e o emprego de acrônimos e abreviaturas deverá ser limitado.

PALAVRAS-CHAVE: Deverão ser indicados termos que permitam a identificação do assunto tratado no trabalho. As palavras-chaves deverão ser extraídas do vocabulário DeCS [Descritores em Ciências da Saúde], elaborado pela Bireme, e/ou MeSH [*Medical Subject Headings*], elaborado pelo NLM [*National Library of Medicine*]. Os vocabulários DeCS (http://decs.bvs.br/) e MeSH (http://www.nlm.nih.gov/mesh/) deverão ser consultados, pois nenhuma outra palavra-chave será aceita.

INTRODUÇÃO: Deverá apresentar a justificativa para a realização do trabalho, situar a importância do problema científico a ser solucionado e estabelecer sua relação com outros trabalhos publicados sobre o assunto. Nesta seção, as citações deverão ser restringidas ao mínimo necessário. A introdução não deverá incluir ainda dados ou conclusões do trabalho em referência. O último parágrafo deverá expressar o objetivo de forma coerente com o descrito no início do resumo.

MATERIAL E MÉTODOS: Deverão ser apresentados de forma breve, porém suficiente para possibilitar a reprodução e replicação do trabalho. Nesta seção, deverão ser informados o desenho experimental e o material envolvido, bem como deverá ser feita a descrição dos métodos utilizados. Métodos já publicados, a menos que tenham sido extensamente modificados, deverão ser referidos apenas por citação. Fontes de reagentes e equipamentos (empresa, cidade, estado e país) deverão ser mencionados. Nomes que são marcas registradas deverão ser também, claramente, indicados. Para melhor leitura e compreensão, subtítulos poderão ser estabelecidos.

ÉTICA: Nesta seção, deverá ser declarado, textualmente, o cumprimento da legislação, quando estudos com seres humanos ou animais forem procedidos. Deverá ser mencionado também a aprovação do Comitê de Ética correspondente da instituição a qual pertencem os autores responsáveis pelos experimentos, inclusive, informando, claramente, o número do parecer. O Corpo Editorial da Revista poderá recusar artigos que não cumpram rigorosamente os preceitos éticos da pesquisa.

RESULTADOS: Deverão ser apresentados em sequência lógica e com o mínimo possível de discussão ou interpretação pessoal e acompanhados de gráficos, tabelas, quadros e ilustrações. Os dados constantes nesses elementos gráficos, no entanto, não deverão ser repetidos integralmente no texto, evitando-se, desse modo, superposições. Apenas as informações mais relevantes deverão ser transcritas e enfatizadas.

DISCUSSÃO: Deverá ficar restrita ao significado dos dados obtidos e resultados alcançados, procurando, sempre que possível, uma correlação com a literatura da área. Não deverá ser incluída uma revisão geral sobre o assunto. A repetição de resultados ou informações já apresentadas em outras seções, bem como especulações que não encontram justificativa para os dados obtidos deverão ser evitadas.

CONCLUSÕES: Deverão ser concisas, fundamentadas nos resultados e na discussão, contendo deduções lógicas e correspondentes aos objetivos propostos. Em alguns casos, poderá ser incluída no item discussão, não havendo necessidade de repeti-la em item a parte.

CONFLITOS DE INTERESSE: Deverá ser informada, de maneira explícita, por todos os autores, a existência ou não de conflitos de interesse que podem derivar do trabalho. Não havendo conflitos de interesse, deverá ser escrito "Não há conflitos de interesse".

SUPORTE FINANCEIRO: Deverão ser informados todos os tipos de apoio, fomento ou financiamento obtidos para a realização do projeto de pesquisa.

AGRADECIMENTOS: Deverão ser curtos, concisos e restritos àquelas pessoas e/ou instituições que colaboraram com auxílio técnico e/ou recursos. No caso de órgãos de fomento, não deverão ser utilizadas siglas.

TABELAS: O título deverá ser breve e descritivo, apresentando de maneira precisa seu conteúdo e o contexto (ou amostra) a partir do qual a informação foi obtida. Deverá estar ainda inserido na parte superior da ilustração e ser precedido pela palavra "Tabela", seguida por um número identificador em algarismos arábicos. A numeração das tabelas deverá ser feita consecutivamente, a partir da ordem de citação no texto. Serão permitidas notas explicativas

de rodapé (legendas), indicadas por asteriscos e dispostas ao final da tabela. Para notas de rodapé, deverá ser utilizado algarismos romanos. As tabelas deverão ser elaboradas com linhas horizontais de separação no cabeçalho e em sua parte inferior e sem linhas verticais. Não deverão ser utilizadas também linhas horizontais internas. Os dados das tabelas deverão ser digitados em tamanho 10 e com minúsculas, excetuando-se as letras do início das palavras e as siglas. Nas tabelas, deverá ser empregado espaçamento entrelinhas 1,5, sem qualquer forma de tabulação ou recuos de parágrafos. O comprimento da tabela não deverá exceder 55 linhas, incluindo título, e apresentar largura máxima de 17cm. Os dados apresentados em tabelas não deverão ser repetidos em gráficos. As tabelas deverão ser compostas em programa Word ou MS-Excel e enviadas em arquivo separado. Deverá ser evitado um número excessivo de tabelas.

FIGURAS: Todas as ilustrações que não se enquadram no conceito de tabela são consideradas figuras, portanto: quadros, gráficos, desenhos, imagens e fotografias. Deverão ter um título breve e descritivo, disposto em sua parte inferior. Deverão ainda ser numeradas com algarismos arábicos, consecutivamente, na ordem de aparecimento no texto e citadas como figuras. As figuras deverão ter boa resolução (mínimo de 300 dpi), ser gravadas em formato ".jpg" ou "tif" e medir no mínimo 12 x 17cm e no máximo 20 x 25cm. As escalas deverão ser indicadas por uma linha ou barra na figura e referenciadas, se necessário, na legenda. Os gráficos deverão ser preparados nos programas Microsoft Word ou MS-Excell em formato ".doc", ".docx" ou ".xls" e não como imagem. Imagens produzidas em software estatístico devem ser convertidas para formato MS-Excell, caso não seja possível converter para formato ".tif". Ilustrações coloridas somente poderão ser aceitas se os autores assumirem os custos. Os dados apresentados nas figuras não deverão repetir aqueles já descritos nas tabelas. Os locais aproximados onde as ilustrações serão colocadas deverão ser determinados no texto. As figuras deverão ser enviadas em arquivos separados. Não deverão ser enviados um número excessivo de figuras.

REFERÊNCIAS: As referências, em todas as categorias de trabalho científico, deverão ser normalizadas de acordo com o estilo Vancouver publicado em *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* [Normas para Uniformização de Manuscritos Submetidos às Revistas Biomédica] pelo *International Committee of Medical Journal Editors [ICMJE]* (http://www.icmje.org) e que pode ser consultado em www.scielo.br/pdf/rcbc/v35n6/v35n6a14.pdf (Versão em Português) ou em www.icmje.org/urm_full.pdf (Versão em Inglês). A abreviação dos títulos dos periódicos deverá seguir o recomendado em *List of Journals Indexed in Index Medicus* [*National Library For Medicine*] (http://www.nlm.gov/tsd/serials/lji.html) ou no Portal de Revistas Científicas em Ciências da Saúde [Biblioteca Virtual em Saúde] (http://portal.revistas.bvs.br/index.php?lang=pt). Sugere-se incluir aquelas referências estritamente pertinentes à problemática abordada e evitar a inclusão de número excessivo de referências numa mesma citação. **A lista das referências deverá ser numerada de acordo com a ordem em que os autores foram citados no texto e não em ordem alfabética.** Deverão ser listados somente os trabalhos consultados e citados no texto. Citações de "resumo", "dados não publicados", "comunicações pessoais" ou "no prelo" poderão ser adequadamente mencionados no texto, mas não serão aceitos como referências bibliográficas. A exatidão das referências será de responsabilidade exclusiva dos autores.

As citações e menções no texto de informações colhidas em outras fontes, bem como as referências bibliográficas deverão seguir o exposto abaixo:

TEXTO: Deverá ser utilizado em todo o manuscrito o Sistema de Chamada Numérico. Neste sistema, as citações dos documentos deverão ter numeração única e consecutiva, indicada pelo número da referência em expoente e entre parênteses. Os autores serão numerados por ordem de sua citação no texto, independentemente da ordem alfabética. As referências citadas em legendas de tabelas e figuras deverão manter a sequência com as referências citadas no texto. O mesmo trabalho mencionado mais de uma vez deverá manter, sempre que aparecer, o primeiro número a ele atribuído.

Observações Gerais:

• Quando houver dois autores, deverá ser utilizada a partícula “e” entre os sobrenomes;

• Quando houver 3 ou mais autores, deverá ser indicado apenas o primeiro sobrenome seguido da expressão latina "et al.";

• Quando uma entidade, corporação, editores ou projetos editoriais assumirem a responsabilidade integral pelo documento deverão ser indicados/ tratados como autores;

• Nomes contendo mais de um sobrenome deverá ser indicado o último sobrenome, sem partículas de ligação como “de” ou “da”;

• Sobrenomes duplos, com hífens ou apóstrofos ou que formem uma expressão deverão ser indicados em seu conjunto;

• Termos relacionados a graus de parentesco (filho, júnior, neto, sobrinho), deverão ser indicados após os sobrenomes e por extenso.

Alguns exemplos de citações:

• **Um/dois autores:** No mesmo ano, Nishimura e Miyaji[26] mudaram a denominação do fungo para *Hortaea werneckii*, em homenagem a Parreiras Horta.

• **Mais de dois autores:** Giannopoulos et al.[32] também observaram maior prevalência de NIC 1 em mulheres na faixa etária de 20 a 30 anos enquanto NIC 3 foi mais frequente em mulheres com mais de 50 anos.

• **Autores corporativos:** De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes,[17] os sinais e sintomas de hiperglicemia incluem: polidipsia, poliúria, perda de peso, fome exagerada, visão embaçada, infecções repetidas na pele e mucosas, dificuldade na cicatrização de ferimentos, fadiga e dores nas pernas (má circulação).

• **Editores/ Projetos editoriais:** Conforme o Dicionário de Especialidades Farmacêuticas,[5] a meia-vida inicial da anfotericina B é de 24-48 horas e sua meia-vida terminal é de 15 dias.

• **Sem indicação de nome de autor:** O diagnóstico de hipertireoidismo, por sua vez, é dado a partir de resultados baixos de T4 livre e elevados de TSH.[14]

AUTORES: Os autores deverão ser referenciados por seu sobrenome, tendo apenas a primeira letra em maiúscula, seguido do(s) nome(s) abreviado(s) e sem vírgulas e pontos. **Todos os autores** deverão ser referenciados e separados por vírgulas (o mesmo é válido para livros), apesar do estilo Vancouver recomendar que apenas sejam indicados os 6 primeiros autores, quando o número de autores for maior. Deverão ser dados espaços após as vírgulas.

Observações Gerais:

• Quando o documento consultado possuir apenas editores ou compiladores, esta condição deverá ser indicada logo após os nomes dos autores;

• Quando a autoria do documento for de uma organização, a referência deverá ser iniciada diretamente pelo nome da entidade. Se houver mais de uma entidade com subordinação entre elas, estas deverão entrar em ordem decrescente de hierarquia e serem separadas por pontos. Se as entidades não apresentarem subordinação, estas deverão ser separadas por ponto e vírgula;

• Quando o documento consultado não possuir autoria, a referência deverá ser iniciada por seu título;

• Quando o documento consultado for tese, dissertação ou monografia deverá ser empregada a seguinte correspondência entre tipo e grau: tese: doutorado, tese: livre-docência, tese: PhD, dissertação: mestrado, monografia: especialização, monografia: graduação;

• Quando o documento consultado for de natureza jurídica (Constituição Federal ou Estadual, Emenda Constitucional, Medida Provisória, Leis, Decretos, Portarias, Resoluções e Códigos), deverão ser seguidos os padrões de autoria/ emissão recomendados pela NBR 6023 da Associação Brasileira de Normas e Técnicas (ABNT, 2002), com a apresentação gráfica adaptada ao estilo de Vancouver.

• Toda informação adicionada à referência que for encontrada em alguma fonte que não o documento consultado ou informação complementar à referência como suporte do documento ou tradução de alguma expressão deve ser adicionada entre [colchetes].

TÍTULO DE ARTIGOS/ DOCUMENTOS: Os títulos dos artigos/ documentos consultados deverão ser referenciados em letras minúsculas, no entanto, a primeira palavra deverá ser iniciada por letra maiúscula. O texto do título não deverá vir nem em negrito e nem em itálico e deverá ser finalizado por ponto.

TÍTULO DE PERIÓDICOS/ REVISTAS E ANO: Os títulos de periódicos/ revistas consultados deverão ser referenciados abreviados e finalizados com ponto. Importante considerar que todos os pontos da abreviatura do título deverão ser eliminados, com exceção do último, empregado para separar o título do ano. Um espaço deverá ser dado entre o ponto colocado ao final do título e o ano. A separação entre ano e volume deverá ser feita com a utilização de ponto e vírgula.

MÊS, VOLUME, NÚMERO E PÁGINAS: O estilo Vancouver recomenda que os meses sejam referenciados em inglês e de forma abreviada, independente da língua do texto: *Jan, Feb, Mar, Apr, May, Jun, Jul, Aug, Sep, Oct, Nov, Dec.* No entanto, a RBAC aceita a abreviação em português daqueles manuscritos nesse idioma. Quando o periódico apresentar paginação contínua ao longo de um volume, o mês e o número poderão ser omitidos. Ano, volume, número e páginas deverão ser escritos sem qualquer espaço entre eles. Quando as páginas do artigo consultado exibirem números coincidentes, deverão ser eliminados os números iguais (445-449, utilizar: 445-9).

EDIÇÃO E LOCAL DE PUBLICAÇÃO: As edições de documentos consultados deverão ser referenciadas após o título, em algarismos arábicos, seguidas de ponto e da palavra "edição" no idioma que figura na publicação original e de forma abreviada. Quando for a primeira edição, essa não deverá ser indicada. Quando houver a definição do local de publicação, este deverá ser indicado em seguida à edição.

PARÁGRAFOS: Quando a referência ocupar mais de uma linha, esta deverá ser reiniciada na primeira posição na linha inferior, sem recuos.

Alguns exemplos de referências:

Periódicos:

• **Um Autor:** Marques SA. Paracoccidioidomycosis. Clin Dermatol. 2012 Nov;30(6):610-5.

• **Mais de um autor:** Lee MY, Telisinghe PU, Ramasamy R. Cervical cancer in Brunei Darussalam. Singapore Med J. 2012 Sep;53(9):604-7.

• **Até seis autores:** Okita Y, Narita Y, Miyakita Y, Ohno M, Nagai S, Shibui

S. Management of cytomegalovirus infection in a patient with malignant glioma treated with temozolomide and steroids. Intern Med. 2012;51(20):2967-71.

• **Mais de seis autores:** Espinel-Ingroff A, Aller AI, Canton E, Castañón-Olivares LR, Chowdhary A, Cordoba S, et al. Cryptococcus neoformans-Cryptococcus gattii Species Complex: an International Study of Wild-Type Susceptibility Endpoint Distributions and Epidemiological Cutoff Values for Fluconazole, Itraconazole, Posaconazole, and Voriconazole. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Nov;56(11):5898-906.

• **Autores pessoais e corporativos:** Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al; Members of LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. J Low Genit Tract Dis. 2012;16(3):205-42.

• **Volume com suplemento:** Maljaars J, Peters HP, Masclee AM. The gastrointestinal tract: neuroendocrine regulation of satiety and food intake. Aliment Pharmacol Ther. 2007 Dec;26 Suppl 2:241-50.

• **Número com suplemento:** Komrokji RS, Verstovsek S, Padron E, List AF. Advances in the management of myelofibrosis. Cancer Control. 2012; 19(4 Suppl):4-15.

• **Editorial com indicação de autoria:** Tamaoki J, Saito H. Diagnosis, evaluation and monitoring of asthma [editorial]. Allergol Int. 2012;61(3):351-2.

• **Editorial sem indicação de título:** Bartels PD. Editorial. Ugeskr Laeger. 2012;174(42):2518.

• **Artigo/ Editorial sem indicação de autoria:** Improved and Emerging Gel-free Separation and Detection Methods for Proteomics [editorial]. Proteomics. 2012;12(19-20):2902-3.

• **Carta ao editor:** Dettenkofer M, Conrad A. Hand hygiene prevents MRSA transmission [letter]. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(8):139.

• **Artigo com DOI:** Newman TB, Pletcher MJ, Hulley SB. Overly aggressive new guidelines for lipid screening in children: evidence of a broken process. Pediatrics. 2012 Aug;130(2):349-52. doi: 10.1542/peds.2012-0481.

• **Autor corporativo:** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Multistate outbreak of fungal infection associated with injection of methylprednisolone acetate solution from a single compounding pharmacy - United States, 2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012 Oct 19;61:839-42.

Livros:

• **Um autor/ mais de um autor**: Stockham SL, Scott MA. Fundamentos da Patologia Clínica Veterinária. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2011.

• **Autor de obra e de capítulo:** Rey L. Bases da parasitologia médica. 2. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.

• **Capítulo:** Rodrigues RMMS, Nogueira MD. Fiscalização de alimentos por análise microscópica. In: Almeida-Muradian LB, Camargo Penteado MV. Vigilância Sanitária: tópicos sobre legislação e análise de alimentos. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2007. p. 72-80.

• **Reponsabilidade intelectual destacada:** Diniz D, Sugai A. Guilhem D. Squinca F, organizadores. Ética em pesquisa: temas globais. Brasília: Editora UNB; 2008.

Teses, Dissertações e Monografias:

• **Autor e indicação de grau:** Maranhão FCA. Análise da expressão gênica no dermatófito Trichophyton rubrum mimetizando a infecção in vitro: pH e diferentes fontes de carbono regulando genes. São Paulo. Tese [Doutorado em Genética] – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP; 2008.

Eventos Científicos:

• **Anais com indicação de título:** Anais do 5º Congresso Brasileiro de Micologia; 2007 nov. 12-16; Recife, Brasil. Recife: Sociedade Brasileira de Micologia; 2007.

• **Anais com indicação de autoria, trabalho e título:** Neufeld PM, Melhem M, Szescs MW, Santos LH, Dornelas-Ribeiro M, Maia S, et al. Espécies de Candida isoladas de pacientes leucêmicos. In: Anais do 5. Congresso Brasileiro de Micologia; 2007 nov. 12-16; Recife, Brasil. Recife: Sociedade Brasileira de Micologia; 2007. p. 314.

Órgãos/ Instituições:

• **Um autor corporativo:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.

• **Mais de um autor corporativo:** Fundação Oswaldo Cruz; Fundação Carlos Chagas de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro. Relatório de atividades: 2006. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2007.

Referências Legislativas:

• **Leis:** Brasil. Lei no. 8.080 de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial da União 20 set 1990; seção 1.

• **Decretos:** Brasil. Decreto no. 7.580, de 28 de junho de 2011. Regulamenta a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências. Diário Oficial da União 29 jun 2011; seção 1.

• **Portarias**: Ministério da Saúde (Brasil). Portaria no. 2.616, de 12 de maio de 1998. Expede diretrizes e normas para a prevenção e o controle da infecção hospitalar. Diário Oficial da União13 mai 1998; seção 1.

• **Resoluções:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). RDC no. 302, de 13 de outubro de 2005. Dispõe sobre Regulamento Técnico para Funcionamento de Laboratórios Clínicos. Diário Oficial da União 14 out 2005; seção 1.

Meios Eletrônicos:

• **Periódicos:** Mondelli AL, Niéro-Melo L, Bagagli E, Camargo CH, Bruder-Nascimento A, Sugizaki MF, Carneiro MV, Villas Boas PJF. *Candida* spp.: manual identification (reference method) and automated identification (Vitek system platform). J Venom Anim Toxins incl Trop Dis [periódicos na internet]. 2012 set [acesso em 29 de out 2012]; 18(3). Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/jvatitd/v18n3/a11v18n3.pdf.

• **Referências legislativas:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). RDC no. 306, de 13 de dezembro de 2004. Dispõe sobre Regulamento técnico para o gerenciamento de resíduos de saúde [resolução RDC na internet]. Diário Oficial da União 10 dez 2004 [acesso em 28 out 2012]. Disponível em: http://www.unesp.br/pgr/pdf/rdc30604anvisa.pdf.

• **Eventos Científicos:**. Albuquerque P, Kyaw CM, Saldanha RR, Brigido MM, Felipe MSS, Silva-Pereira I. Identification and Characterization of Phase-Specific cDNAs Encoding for Two Hydrophobins in the Fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. In: 4o. Congreso Virtual de Micología de Hongos Patógenos en América Latina [evento na internet]. 2003 27jun-14jul; Caracas, Venezuela [acesso em 10 jul 2003]. Disponível em: http://congresomicologia.ucv.ve.

A tramitação de manuscritos será feita exclusivamente online pelo **Sistema de Gestão de Publicações (SGP)**, no endereço: www.sgponline.com.br/rbac/sgp. Outras formas de submissão, não serão aceitas.

Observações Gerais:

• A comunicação entre os diferentes participantes do processo editorial de avaliação e publicação (autores, revisores e editor) será feita apenas de forma eletrônica pelo SGP, sendo o autor responsável pelo manuscrito informado automaticamente, por e-mail, sobre qualquer mudança de *status*;

• Apenas o autor responsável pelo manuscrito deverá preencher a ficha de submissão, sendo necessário o cadastro do mesmo no Sistema e posterior acesso por meio de *login* e senha;

• A RBAC comunicará individualmente, por e-mail, a cada autor a sua participação no manuscrito. Caso um dos autores não concorde com sua participação, o manuscrito será recusado;

• O SGP atribuirá a cada manuscrito um número de registro e o autor principal será notificado de que o manuscrito está completo e apropriado para iniciar o processo de revisão;

• Pedidos de *fast-track* poderão ser considerados desde que justificados e solicitados por orientadores e/ou coordenadores de programas de pós-graduação ou responsáveis por departamentos, laboratórios, setores ou serviços de instituições públicas ou privadas ou ainda se rigorosamente fundamentados por seus autores. Os pedidos de *fast-track* deverão vir endereçados ao editor da RBAC em documento em papel timbrado da instituição e carimbado por seus superiores hierárquicos.

MODELO DE DECLARAÇÃO

Declaração de Responsabilidade, Conflitos de Interesse, Concordância e Transmissão de Direitos Autorais

Os autores abaixo assinados vimos submeter o artigo intitulado "Título do Artigo" à apreciação do Corpo Editorial da *Revista Brasileira de Análises Clínicas* - RBAC para sua publicação. Nesta oportunidade, declaramos estar de acordo com que os direitos autorais referentes ao artigo em tela tornem-se propriedade exclusiva da RBAC desde sua submissão, sendo vedada a reprodução total ou parcial, em qualquer meio de divulgação, sem que a prévia e necessária autorização seja solicitada e concedida pela editoria da RBAC. Declaramos também que o artigo não infringe os direitos autorais ou qualquer outro direito de propriedade de terceiros e que seu conteúdo é de inteira responsabilidade dos autores. Declaramos ainda que este é um trabalho original e que não foi publicado anteriormente e nem está sendo considerado para publicação em outro periódico, tanto no formato impresso quanto no eletrônico. Os autores confirmam estar cientes e concordantes com a publicação do artigo na RBAC e afirmam não haver qualquer tipo de conflito de interesse do tema abordado no artigo com pessoas, entidades ou instituições.

Nomes dos autores e assinaturas:

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____

Data: ____/_____/_____.

Seja um Associado SBAC!



Conheça as vantagens em se filiar à Sociedade Brasileira de Análises Clínicas

Se você é profissional da área, seja um Associado SBAC

- Reconhecimento profissional
- Certificação profissional
- Descontos no PNCQ
- Atualização profissional
- Desconto nos congressos da SBAC

Inscreva-se!

sbac.org.br/associe-se/

Se você é laboratório, seja um Associado Empresarial SBAC

- Exposição da marca no portal SBAC
- Consultoria nas áreas Contábil, Jurídica, Gestão e Marketing
- Acesso às videoaulas do CEPAC
- Plataforma de compras compartilhadas exclusiva VEUS
- Desconto nos congressos da SBAC

Inscreva-se!

sbac.org.br/associadoempresarial/

R. Vicente Licínio, 99
Tijuca - Rio de Janeiro - RJ
Cep: 20.210-902

Horário de atendimento:
seg. a sex, de 8h às 17h.
www.sbac.org.br
Telefone (21) 2187-0800
E-mail: socios@sbac.org.br

SBAC
Sociedade Brasileira de Análises Clínicas