ISSN 2448-3877

SBAC

RBAC

Revista Brasileira de Análises Clínicas

Brazilian Journal of Clinical Analyses

Volume 52 - Nº 03 | Ano 2020



SBAC

HÁ 53 ANOS DEFENDENDO AS ANÁLISES CLÍNICAS COM QUALIDADE.

Ainda não é um Associado SBAC?

Acesse sbac.org.br e conheça todos os benefícios em se tornar um Associado Profissional ou Empresarial da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas.

SBAC
Sociedade Brasileira de Análises Clínicas

/sbacorg /sbaco‹ cial

sbac.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 (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 52 - Número 3 - 2020
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 (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 52/*Volume 52*

RBAC
Revista Brasileira de Análises Clínicas
Brazilian Journal of Clinical Analyses

Número 3/*Number 3*

Sumário/*Contents*

EDITORIAL / *EDITORIAL*

213 Memória médica: a Gripe Espanhola de 1918
Medical memory: the 1918 Spanish Flu
Neufeld PM

ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW*

218 Flexibilização do jejum para dosagem de perfil lipídico: uma revisão sistemática
Fast flexibilization for lipid profile dosage: a systematic review
Santos ECR, Lobo JSM, Pires MD

224 Esquistossomose: uma endemia de importância no Brasil
Schistosomosis: an important endemic disease in Brazil
França FS, Silva AS, Magalhães CMM, Benevides KS

228 Buscando novos antimicrobianos: avaliação da atividade antibacteriana de extratos de *Eugenia brasiliensis*
Searching for new antimicrobials: evaluation of the antibacterial activity of Eugenia brasiliensis *extracts)*
Mendes FLR, Carvalho EM, Abrantes JA, Nogueira JMR

235 Detection of carbapenem hydrolyzing enzyme and extended spectrum beta-lactamase in clinical isolates of *Enterobacteriaceae and Pseudomonaceae*
Detecção de enzimas hidrolizantes de carbapenemas e beta-lactamases de espectro estendido em isolados clínicos de Enterobacteriaceae *e* Pseudomonaceae
Teixeira RS, Santos GO

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

238 Perfil dos hormônios tireoidianos de mulheres acima de 50 anos atendidas em um laboratório de referência de Serrinha-BA
Thyroid hormone profile of women over 50 years old at a reference laboratory on Serrinha-BA
Oliveira ALS, Cabral MS

243 Perfil de resistência aos antimicrobianos de *Escherichia coli* isolados de amostras de urina de pacientes de uma Unidade de Terapia Intensiva
Antimicrobial resistance profile of Escherichia coli *isolated from urine specimens of an Intensive Care Unit patients*
Leite MS, Gusmão AC, Gontijo BAV, Garcia PG

248 Perfil epidemiológico de pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo em hospital de referência para neoplasias malignas hematológicas
Epidemiological profile of patients diagnosed with multiple myeloma at a reference hospital for haematological malignancies
Garcia CS, Righes CS, Muller KTC, Ricas SMMC, Almeida EB

Volume 52/*Volume 52*

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

Número 3/*Number 3*

Sumário/*Contents*

255 Perfil de susceptibilidade aos carbapenêmicos de bacilos Gram-negativos fermentadores da glicose isolados de hemoculturas
Carbapenem susceptibility profile of Gram-negative glucose fermenting bacilli isolated from hemocultures
Azevedo ALO, Silva KMR, Pinheiro IM, Pimentel PVM, Braga TM

260 O exame citopatológico como auxiliar no diagnóstico de patologias mamárias
The cytopathological examination as an auxiliary in the diagnosis of mamary pathologies
Lazzarotto P, Medeiros VRV, Treviso GT, Dexheimer GM

264 Perfil de resistência a antimicrobianos de Enterobacteriaceae isoladas de secreção traqueal e hemocultura de pacientes em uma Unidade de Terapia Intensiva
Drug resistance profile of Enterobacteriaceae isolated from tracheal secretion and blood cultures of patients in an Intensive Care Unit
Medeiros Neto CA, Pimentel MIS, Gomes YA, Vasconcelos Rocha IV, Ribeiro SO

270 Prevalência de parâmetros laboratoriais da Síndrome Metabólica de pacientes atendidos no LAC-PUC Goiás, no período de julho a dezembro de 2018
Prevalence of Metabolic Syndrome laboratory parameters of patients attended in the LAC-PUC Goiás, from july to december 2018
Neves ACC, Oliveira YAS, Moura ALD

275 Perfil de resistência a antimicrobianos e prevalência de microrganismos isolados de culturas de pacientes ambulatoriais e hospitalizados em Campos dos Goytacazes-RJ
Drug resistance profile and prevalence of microorganisms isolated from non-hospitalized and hospitalized patients cultures in Campos dos Goytacazes-RJ
Santos Filho FS, Fiuza P

281 Perfil epidemiológico da AIDS no Brasil utilizando sistemas de informações do DATASUS
AIDS epidemiologic profile in Brazil using the DATASUS database
Oliveira CS, Mendonça DS, Assis LM, Garcia PG

286 Coilocitose
Koilocytosis
Zimmer MF, Tonet C, Mezzomo LC

292 **INSTRUÇÕES AOS AUTORES / *INSTRUCTIONS FOR AUTHORS***

Memória médica: a Gripe Espanhola de 1918

Medical memory: the 1918 Spanish Flu

A pandemia de Gripe ou Influenza Espanhola de 1918 foi uma das enfermidades infeciosas mais devastadoras que se tem notícia, sendo considerada o maior flagelo sanitário da história moderna. Estima-se que a doença afetou quase um terço da população mundial, que era de menos de 2 bilhões de pessoas, e vitimou por volta de 2,5% dos indivíduos acometidos. Em termos numéricos, cerca de 500 milhões de pessoas foram infectados e em torno de 40 a 100 milhões foram a óbito, números muito superiores aos observados na Primeira Grande Guerra, que oscilaram entre 10 a 20 milhões de mortes.

A maioria dos autores sugere uma origem asiática para o vírus que, posteriormente, teria migrado para o Ocidente. Apesar da falta de consenso em relação ao começo da pandemia, alguns pesquisadores consideram que esse tenha ocorrido na França, em 1916, enquanto que outros mencionam um início na China ou no Vietnam, em 1917. De qualquer modo, a doença foi oficialmente registrada pela primeira vez em março de 1918, no acampamento militar de Funston, em Fort Riley, no Kansas, nos Estados Unidos. Nessa data, pela manhã, Albert Gitchell, o cozinheiro do campo, deu baixa na enfermaria com queixa de febre, cefaleia e odinofagia. Algumas horas depois, em torno de meio dia, mais de 100 pessoas tinham acorrido à enfermaria como os mesmos sintomas. A partir de então, houve uma rápida propagação da doença entre os militares e a população civil da localidade. Em abril, a Gripe já era epidêmica em zonas urbanas centrais e costeiras do leste dos Estados Unidos de onde embarcavam as tropas americanas em direção aos portos franceses para ajudar os países aliados da Tríplice Entende (França, Grã-Bretanha e Rússia), que estavam em guerra contra a Alemanha desde 1914.

Ao final do mês de abril, a doença já era reportada em toda a França e, em princípios de maio, a onda expansiva alcançou a Inglaterra, Itália e Espanha, bem como o norte da África, Índia, China e Japão. Desde a frente ocidental, ainda em maio, a Gripe avançou sobre a Alemanha, Áustria, Suíça, Hungria, Bulgária, Polônia, Rússia e Grécia. Em junho, chegava à Oceania pela Austrália. Mesmo sendo muito contagiosa, essa primeira onda foi considerada benigna, por ter determinado relativamente poucas mortes.

No mês de julho, a doença parecia ter perdido força, mas em meados de agosto, uma segunda onda surgiu com maior capacidade de contágio e letalidade do que a anterior. Os sintomas estavam relacionados a uma pneumonia de surgimento rápido seguida de morte em 48 horas. Especula-se que essa segunda onda tenha iniciado em portos de pelo menos três países banhados pelo Atlântico: Estados Unidos (Boston), França (Brest) e Serra Leoa (Freetown). Essa onda, provavelmente, foi decorrente do transporte naval de tropas militares que albergavam o vírus desde os campos de batalha europeus e acampamentos hospitalários que concentravam grande quantidade de doentes. A partir desses locais portuários, a doença explodiu para todos os continentes, com exceção da Antártida e de locais isolados como a Ilha de Santa Helena, uma colônia inglesa no Atlântico Sul.

A grande maioria das mortes pela Gripe Espanhola aconteceu na segunda onda. Em pouco mais de três meses, entre agosto/setembro e novembro/dezembro de 1918, houve centenas de milhares de mortes. No entanto, ao final de dezembro, observou-se

Recebido em 06/09/2020
Aprovado em 26/09/2020
DOI: 10.21877/2448-3877.202102105

um progressivo declínio da pandemia em muitos lugares do mundo. Importa mencionar que aqueles indivíduos que sobreviveram à primeira onda pareciam apresentar uma imunidade natural, não sendo mais afetados pela enfermidade.

Com o fim da Primeira Guerra, em novembro, houve o retorno das tropas aos seus países de origem e, na Austrália, onde a pandemia tinha sido contida pela imposição, no continente, de forte quarentena, com o regresso dos soldados, foi desencadeada uma terceira onda da pandemia, que se expandiu da Austrália para outras regiões, principalmente no hemisfério sul, acometendo um grande contingente de pessoas e se estendendo de fevereiro a maio de 1919 e, em alguns lugares, até 1920. Essa terceira onda, embora mais letal que a primeira, teve taxas de mortalidade menores quando comparada com a segunda.

Apesar de a Primeira Guerra Mundial não ter causado a pandemia de Gripe, a aglomeração dos quartéis e a movimentação de tropas inegavelmente ajudaram sua disseminação. Os constantes e intensos traslados e viagens dos combatentes em modernos sistemas de transportes terrestres e marítimos possibilitaram a quase imediata propagação da doença pelo mundo. Considera-se ainda que a má-higiene, má-nutrição, a deterioração psicológica e a guerra química (gás mostarda) travada nas trincheiras e campos de batalha tenham aumentado a susceptibilidade dos soldados ao vírus.

No Brasil, a pandemia chegou em 14 de setembro de 1918, espalhando-se rapidamente pelos grandes centros urbanos. Nesse período, estava em curso a segunda onda da pandemia. Os primeiros brasileiros que adoeceram e morreram de Gripe Espanhola faziam parte das tripulações, membros e soldados dos navios da Missão Médica Brasileira e da Divisão de Guerra que seguiam para frente de batalha na Europa e que aportaram em Freetown (Serra Leoa) e Dakar (Senegal), onde grassava a moléstia, antes de rumar para a França. Acredita-se que o vírus tenha entrado no país por meio do navio Demerara, que havia saído da Inglaterra, passando por Portugal (Lisboa), atracando posteriormente, com doentes a bordo, em Recife, Salvador e Rio de Janeiro. A difusão da doença foi extremamente rápida e as cidades do Rio de Janeiro e São Paulo foram as mais afetadas, apesar de todo o país ter sido acometido. Calcula-se que a Gripe Espanhola causou de 35 mil a 300 mil mortes no Brasil. Na cidade de São Paulo, foram relatadas cerca de 6 mil mortes, enquanto que no estado do Rio de Janeiro foram registrados em torno de 15 mil mortes. A Gripe Espanhola vitimou, inclusive, o recém-reeleito presidente Francisco de Paula Rodrigues Alves, que faleceu sem assumir seu segundo mandato, em 16 de janeiro de 1919, em decorrência de complicações da virose.

Essa doença recebeu inúmeras denominações nos diferentes países afetados. Na Rússia, foi chamada de Febre Chinesa ou Febre Siberiana, na França e Inglaterra, foi batizada de Catarro Espanhol ou Peste da Senhora Espanhola, nos Estados Unidos, foi denominada de Gripe Europeia, no Japão, foi considerada como Gripe Americana e, na Espanha, foi rotulada de Febre Russa. A despeito desse grande número de nomes, no Brasil e no mundo, a enfermidade ficou mais conhecida como Gripe Espanhola.

O termo Gripe Espanhola se deve, fundamentalmente, à forte divulgação da doença pela imprensa espanhola. Como a Espanha não participava da Primeira Guerra e as potências mundiais em conflito exerciam enorme censura sobre o que era publicado em seus países, para não alarmar ou causar mais pânico entre a população civil e militar, tudo o que se sabia sobre a pandemia vinha por intermédio dos noticiários espanhóis, o que acabou dando à gripe a alcunha de "Gripe Espanhola". No entanto, de fato, a doença não teve seu início naquele país, como já mencionado.

Apesar de a controvérsia sobre a etiologia da enfermidade à época, pois acreditava-se que o agente era uma bactéria, a pandemia foi causada, na verdade, pelo vírus da Influenza A (H1N1), que é de RNA e cuja origem parece ser aviária. Mutações aleatórias alteraram sua capacidade de contágio e infectividade. Além das mutações, a transmissão pelo contato físico entre pessoas e pelos ambientes contaminados foi também muito facilitada em decorrência do sistema sanitário deficiente de vários países e do

conflito armado que se travava. Importa mencionar que, efetivamente, a etiologia viral da gripe só começou a ser definida a partir de 1933.

A sintomatologia apresentada pela Gripe Espanhola era aquela observada nas bem conhecidas gripes sazonais, contudo, a enfermidade podia surgir de maneira aguda, complicar com pneumonia e cursar com grave intercorrência bacteriana. De forma geral, a doença começava com sintomas de trato respiratório superior com secreção nasal, congestão, tosse e espirros. Em seguida, observava-se palidez, cianose, dores musculares e articulares, cefaleia, dor de ouvido, vômitos, diarreia, dispneia, fadiga extrema e febre de 40ºC ou superior. Por vezes, esses eram os únicos sintomas que perduravam por até uma semana. Para muitos indivíduos, contudo, os sintomas podiam progredir para uma pneumonia aguda, acompanhada de uma resposta inflamatória exuberante (Tempestade de Citocina), que produzia uma Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), que poderia levar ao óbito em 24-48 horas, em decorrência de obstrução pulmonar e insuficiência respiratória. Além da pneumonia viral, variadas outras complicações, como miocardites, pericardites, miosites, encefalites e insuficiência renal podiam ocorrer. Delírios, esquizofrenia e diversos transtornos psiquiátricos eram observados invariavelmente. Quem sobrevivia, muitas vezes permanecia deprimido e fatigado por meses.

As autópsias revelavam uma pneumonia bacteriana secundária massiva e multifocal que se disseminava para toda a árvore brônquica. Com frequência, isolavam-se diferentes espécies de bactérias, predominando *Staphylococcus* spp. e *Streptococcus* spp. Importa mencionar que o microbiologista e patologista alemão Richard Pfeiffer, a partir da análise dos resultados de diversas autópsias realizadas no período da pandemia de 1889-1890, publicou, equivocadamente, que as síndromes gripais eram de origem bacteriana e seu agente etiológico era o *Haemophilus influenzae* (Bacilo de Pfeiffer), o que teve pouco impacto prático no controle e tratamento da Gripe Espanhola, tendo em vista o agente ser, de fato, de outra natureza.

A despeito de a alta taxa de mortalidade, deve-se ressaltar que 95% dos casos de Gripe Espanhola não tiveram grande relevância clínica (cerca de 6% de pneumonias e 1% de hospitalizações) e que os casos graves e os óbitos concentravam-se nos adultos jovens e saudáveis com idade entre 20 e 40 anos. De maneira pouco típica, inclusive, a faixa etária entre 25 e 29 anos foi especialmente acometida. Os muito idosos e os muito jovens (5-15 anos) também eram afetados, mas com taxas de mortalidade um pouco menores. Pacientes com comorbidades (tuberculose, diabetes) eram particularmente susceptíveis à doença. A mortalidade foi mais elevada nas regiões onde a população ainda não havia sido afetada pela Gripe em nenhuma de suas três ondas de infecção, determinando, pela falta de contato, uma ausência de memória imunológica contra o vírus nas pessoas desses locais.

A inexistência de antibióticos e vacinas, as condições de miséria, pobreza e desnutrição da população e a falta de organização sanitária prejudicavam enormemente o controle e o tratamento da enfermidade. A dificuldade de comunicação com a população que, na maioria das vezes, só era possível através da imprensa, era um importante fator agravador da situação. Os esforços de controle se restringiam, principalmente, a mediações não farmacológicas como uso de máscaras, higiene e limpeza pessoal, quarentenas, confinamentos, limitações e/ou proibições de reuniões públicas e procissões, velórios, funerais e enterros que, se ocorressem, deveriam ser rápidos e restritos a um pequeno número de participantes. Para os transportes públicos, apesar de serem ainda muito incipientes, foram propostas desinfecções de bondes, embarcações e veículos que transportassem pessoas de forma aglomerada.

Além do repouso, da hidratação e dos cuidados de enfermagem e domiciliares, na realidade, se dispunha de poucos e ineficazes recursos de tratamento. Os médicos prescreviam substâncias e procedimentos que eram conhecidos ou estavam disponíveis à época como laxantes, purgantes, enemas, poções e extrato de vegetais, antissépticos e desinfetantes com iodo, arsênico, mercúrio, estricnina, álcool e tabaco.

Aplicações de oxigênio, inalações mentoladas, antiespasmódicos, aspirina, quinino, adrenalina, terebintina, tonicárdicos, soro glicosado, óleo canforado injetável, cataplasmas e sangrias eram também empregados.

O adoecimento dos profissionais de saúde que estavam na linha de frente e a transferência de médicos e enfermeiros para os campos de batalha gerou um profundo déficit de pessoal. Por isso, foi preciso convocar os estudantes de medicina e improvisar profissionais de enfermagem para atender à população civil.

A situação era crítica por um grande número de aspectos. Dentre esses, os médicos e as autoridades públicas e sanitárias discutiam, improvisavam e impunham medidas de contenção (inclusive policial e fiscal) e prevenção, frequentemente impopulares e pouco eficientes num mundo empobrecido e faminto pela guerra, pouco instruído e com alto grau de analfabetismo, com incipiente atenção médica, pequeno e duvidoso arsenal terapêutico e pouco ou nenhum conhecimento sobre bacteriologia e virologia (ainda uma abstração), infecção e contágio. Aumentando o obscurantismo, vigia ainda a crença de que as enfermidades eram causadas pelos miasmas, odores e ar viciado, influência dos astros, castigo de Deus e outras causas sobrenaturais.

Outro complicador eram os políticos e militares dos países em guerra que não levavam em conta as orientações das autoridades sanitárias, que solicitavam que barreiras de isolamento fossem montadas nas fronteiras, e insistiam em atravessar tropas, pessoas e insumos. A igreja e alguns membros da sociedade civil também faziam forte pressão contra o que chamavam de "ditadura sanitária", atacando e criando um ambiente hostil à ciência, à imprensa e aos governos que eram adeptos das medidas de controle da infecção.

Incerteza, temor e pânico tomaram conta da população em função da profunda alteração do modo de vida cotidiano e da obstaculização das atividades laborais e empresariais de todo tipo, como, por exemplo, turismo e circulação (de pessoas) e mercadorias (econômicas e financeiras), industriais, mineração, agricultura e pecuária. Comércios e fábricas foram fechados, levando ao colapso de serviços e escassez de produtos e alimentos. Os hospitais estavam lotados de pacientes com sintomas respiratórios e, por isso, galpões e estádios foram convertidos em hospitais (alguns a céu aberto). Cadáveres eram amontoados nas casas, nas calçadas e nos cemitérios. A falta de urnas mortuárias e sepulturas determinaram a necessidade de abertura de centenas de fossas comuns. Poucos indivíduos não tinham perdido familiares e amigos próximos, o que alimentou xenofobismos, racismos e a prática de condutas classistas. Passou-se a culpar os asiáticos, os africanos, os imigrantes e os pobres pela manutenção e disseminação da doença. Em contrapartida, contudo, também movimentos de solidariedade e de ajuda humanitária, tanto individuais quanto institucionais, foram sendo criados em diversas localidades para socorrer os grupos mais afetados e necessitados. Por fim, a atmosfera das cidades era de pestilência, sombria e lúgubre com inúmeras pessoas de diferentes idades, mas principalmente crianças órfãs, perambulando a esmo pelas ruas, enfraquecidas, desnutridas, adoentadas e sem esperança.

Interessante notar que do mesmo modo súbito que chegou, a pandemia de Gripe Espanhola terminou, durando pouco mais de um ano. Desse evento catastrófico, algumas lições podem ser tomadas para a presente pandemia de Covid-19, em que pese as inconciliáveis diferenças. A pandemia de 1918 expôs todas as nossas limitações sanitárias e tecnológicas e mostrou a necessidade de se buscarem soluções conjuntas e plurais para o enfrentamento de crises globais. Um dos pilares de sua propagação, em 1918, foi a grande desigualdade econômica e social que sempre gerou pobreza e exclusão, tornando, historicamente, pouco acessíveis aos indivíduos das camadas menos favorecidas da população, os recursos de bem-estar disponíveis.

A atual pandemia de Covid-19 recupera e traz para a contemporaneidade a discussão sobre a necessidade de se fazer factual o valor da saúde pública em todas as políticas de governo. Essa pandemia de 2020 induz, de forma inevitável, a uma reflexão acerca de suas bases que se mostram também muito ligadas às carências econômicas

e sociossanitárias e à deterioração do meio ambiente e dos ecossistemas e que são decorrentes, sem dúvida alguma, de modelos de desenvolvimento equivocados que têm sido aplicados em inúmeros países. Rever esses modelos é construir uma sociedade sanitariamente mais preparada para a prevenção e controle de eventos de natureza pandêmica semelhantes aos vividos nesses dois últimos séculos pela humanidade.

BIBLIOGRAFIA

- Antón TPA. La Pandemia de Gripe de 1918. Una incógnita 100 años después. Rev. Enf. Emerg. 2018;17(2):63-66.
- Bertucci LM. Pesquisas e debates sobre a Gripe durante a epidemia de 1918. ANPUH - XXV Simpósio Nacional de História - Fortaleza, 2009. Disponível em: http://www.snh2011.anpuh.org/resources/anais/anpuhnacional/S.25/ANPUH.S25.0258.pdf. Acesso em 02 set 2020.
- Bertucci-Martins LM. "Conselhos ao povo": educação contra a Influenza de 1918. Cad. Cedes 2003;23(59):103-117. Disponível em: http://www.cedes.unicamp.br. Acesso em 02 set 2020.
- Damasceno Neto LC. A Gripe Espanhola de 1918 na cidade de São Paulo: notas sobre o "cotidiano epidêmico" na "metrópole do café. Histórica - Revista Eletrônica do Arquivo Público do Estado de São Paulo. 2008; 29. Disponível em: http://www.historica.arquivoestado.sp.gov.br/materias/anteriores/edicao29/materia02/. Acesso em 02 set 2020.
- Godínez GM. Recordando a la Gripe Española. Med. Int. Mex. 2011;27(5):463-466.
- Goulart AC. Revisitando a Espanhola: a Gripe Pandêmica de 1918 no Rio de Janeiro. História, Ciências, Saúde. 2005;12(1):101-42.
- Kabbabe S. La pandemia de Gripe Española de 1918. Med. Interna. 2019; 35 (2): 59 - 65.
- Leonardo ROL. La pandemia de Gripe Española vista desde el siglo XXI. An. Real Acad. Med. Cir. Vall. 2018;55:367-384. Disponível em: http://uvadoc.uva.es/handle/10324/44538
- Lüthy IA, Ritacco V, Kantor IN. A cien años de la Gripe "Española". Medicina. 2018;78:113-118.
- Silveira AJT. A medicina e a Influenza Espanhola de 1918. Tempo (online). 2005;10(19):91-105. https://doi.org/10.1590/S1413-77042005000200007.
- Torrijos JL, Tuells J. La "Gripe Española" según el diario España Médica (1918-1919). Vacunas. 2015;16 (2): 81-86. doi:10.1016/j.vacun.2015.07.007.

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

Flexibilização do jejum para dosagem de perfil lipídico: uma revisão sistemática

Fast flexibilization for lipid profile dosage: a systematic review

Érica Camille Ribeiro dos Santos[1]
Jamile Soares Mota Lobo[1]
Mara Dias Pires[1]

Resumo
Introdução: A dosagem do perfil lipídico expressa-se através de níveis plasmáticos de lipídios, para a qual o jejum era obrigatório, pois suspeitava-se haver relação entre o estado pós-prandial e variações nos resultados do exame, tendo como consequência um prognóstico ruim. Com o avanço tecnológico, pesquisadores motivaram a não obrigatoriedade do jejum, estabelecendo novos valores de referência e beneficiando alguns grupos específicos, justificando que o consumo de alimentos realizado anterior à coleta causa baixa ou nenhuma interferência no diagnóstico. **Objetivo:** Estudar a flexibilização do jejum relacionado à avaliação do perfil lipídico e analisar de forma crítica as implicações clínicas dos novos valores de referência em populações que fazem ou não o uso do jejum nesses exames. **Método:** Utilizaram-se como frases de busca: ("Reference values") AND ("fasting" OR "Nonfasting") AND ("dyslipidemia" OR "Lipid Profiling"). Filtros: Dados de publicações de 01/01/2008 a 01/10/2018 na plataforma PubMed. **Resultados:** Foram incluídos na análise desta revisão seis artigos originais. **Conclusões:** Os estudos demonstraram que o perfil lipídico, dosado com ou sem jejum, não demonstrou alteração significativa, podendo assim ser ainda mais útil para a identificação de doenças precocemente a partir dos valores de referências atualizados para a condição de coleta sem jejum.

Palavras-chave
Jejum; dislipidemias; valor de referência para porções

INTRODUÇÃO

O perfil lipídico, também conhecido como lipidograma, baseia-se na expressão dos níveis plasmáticos de lipídios, que são moléculas de gordura adquiridas por meio da dosagem do colesterol total (CT), triglicérides (TG), lipoproteína de alta densidade (HDL-c), lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) e os cálculos utilizados (fórmula de Friedewald) para a estimativa das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c).[1]

Deve-se considerar que os níveis alterados dos lipídios e/ou lipoproteínas, denominado dislipidemia, provindos da consequente avaliação dessas moléculas, estão associados diretamente a fatores que poderão apresentar efeitos citotóxicos ao organismo.

Como exemplo temos a doença coronariana ou outras manifestações de doença aterosclerótica, sendo esta uma enfermidade inflamatória crônica a qual afeta diretamente a parede das artérias, contribuindo para a formação de placas de gordura (ateromas) podendo assim, não só comprometer o fluxo de sangue como o funcionamento de órgãos vitais como, por exemplo, o coração, cérebro e rins.[2]

Considerado um problema de saúde pública, de acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), as doenças cardiovasculares (DCV) são consideradas as principais causas de morbidade e mortalidade no âmbito mundial, sendo que, em 2015, podem ser destacados 37% de mortalidade devido à DCV.[3] O Brasil, segundo o Ministério da Saúde (MS), vem acompanhando esse perfil epidemiológico em que 300 mil indivíduos sofrem infartos todos os anos e, em 30% do total de acontecimentos, o ataque cardíaco é fatal.[4]

Entre os fatores de risco para que se incida a variação no perfil lipídico, pode-se classificar a dislipidemia em primária e secundária.

A primária possui origem genética, já a secundária está relacionada a fatores sociais em que há mudança

[1]*Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador-BA, Brasil.*

Instituição: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador-BA, Brasil.

Recebido em 18/12/2018
Aprovado em 24/03/2020
DOI: 10.21877/2448-3877.202000811

crescente no estilo de vida, o que gera hábitos alimentares inadequados e sedentarismo, que induzem a obesidade, além de uso constante de medicamentos, tabagismo e outras doenças de base, como a *diabetes mellitus* (DM) e hipertensão, que predispõem determinadas patologias relatadas anteriormente.[5]

Sendo assim, existe a relevância da determinação do lipidograma bem como dos fatores de risco que acarretam o surgimento de algumas doenças, pois o conhecimento prévio dessas alterações poderá favorecer no prognóstico, no tratamento, tornando-o eficaz e, assim, diminuir o índice de mortalidade relacionada à dislipidemia.

Por isso, inúmeras amostras de sangue são coletadas, e associados a esta fase fatores pré-analíticos eram anteriormente considerados indispensáveis para a obtenção do perfil lipídico, destacando-se o jejum, o qual poderia sofrer alterações entre 8 a 12 horas no tempo mínimo e máximo a depender do que fora solicitado para a realização do exame, uma vez que, para a dosagem de CT e HDL-c, não é recomentado o jejum, tendo como objetivo que o paciente continue com a mesma rotina alimentar para que haja uma avaliação da verdadeira condição metabólica, sendo que a recomendação já se restringia à análise dos triglicerídeos que podem sofrer alterações a depender do que foi consumido, interferindo consequentemente no cálculo do LDL-c.[6]

Entretanto, com o avanço tecnológico, estudos foram aprimorados e o Conselho Brasileiro para Normatização da Determinação Laboratorial do Perfil Lipídico, em conjunto com as Sociedades Brasileiras: Cardiologia/ Departamento de Aterosclerose (SBC/DA), Patologia Clínica e Medicina Laboratorial (SBPC/ML), Análises Clínicas (SBAC), Diabetes (SBD) e Endocrinologia e Metabologia (SBEM) motivaram, em 2016, a não obrigatoriedade do jejum, estabelecendo novos valores de referência, exercício já realizado por laboratórios em outros países como nos Estados Unidos e Canadá.[7]

Tendo como justificativa que o consumo de alimentos realizado anteriormente à coleta causa baixa ou nenhuma interferência no diagnóstico, pode-se, como consequência, destacar que os indivíduos, especialmente idosos, gestantes, crianças e portadores de diabetes não se sujeitem aos transtornos ocasionados pelo tempo de jejum determinado e que haja maior comodidade em relação à marcação e praticidade para a realização dos exames e consequentes resultados satisfatórios.[8]

Desta maneira, o presente artigo tem como objetivo estudar a flexibilização do jejum relacionado à avaliação do perfil lipídico e analisar de forma crítica as implicações clínicas dos novos valores de referência em populações que fazem ou não o uso o jejum nesse exame.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho trata-se de uma revisão sistemática elaborada com base nas recomendações metodológicas da declaração PRISMA *(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metanalyses*) para trabalhos de revisão sistemática.[9]

A pergunta investigativa foi formulada, tomando-se como base a descrição da doença, ou condição de interesse, a população, o contexto, a intervenção e o desfecho descritos na Tabela abaixo em concordância com o anagrama PICOS.[10]

Tabela 1- Anagrama PICOS para a formulação da pergunta investigativa deste presente estudo

Ítens	Abreviação	Componentes da pergunta	Termos em Inglês
População	P	Humanos	*Humans*
Intervenção	I	Perfil lipídico	*Lipid profile*
Comparação	C	Jejum e não jejum	*Fasting, nonfasting*
Desfecho	O	Valores de referência	*Reference values*
Tipo de estudo	S	Observacionais, clínicos, multicêntricos, prospectivos	*Clinical trial, Observational studies*

Fonte: autor, 2018.

A localização dos estudos, ou busca das evidências, teve início com a definição das palavras-chave, seguida da estratégia de busca e definição das bases de dados a serem pesquisadas. A pesquisa das palavras-chave foi realizada nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (Bireme). Os termos localizados foram combinados utilizando-se os operadores booleanos "AND", "OR" ou "NOT", para compor equação de busca: ("Reference values") AND ("fasting" OR "Nonfasting") AND ("dyslipidemia" OR "Lipid Profiling") *Filters: Publication date from 2008/01/01 to 2018/10/01.*

Foi realizada a busca na seguinte base de dados, considerada fonte de informação primária: PubMed. A avaliação crítica, bem como a elegibilidade dos estudos foi realizada obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão definidos com base na pergunta que norteia esta revisão sistemática. Foram adotados como critérios de inclusão: artigos em inglês e português, dentro do período de estudo, somado àqueles contidos no anagrama PICOS.

Os critérios de exclusão foram artigos em duplicatas, não originais, fora do período de estudo, outras revisões sistemáticas com temas correlatos a este. A figura 1 traz um diagrama de fluxo metodológico, prima, utilizado na seleção dos artigos.

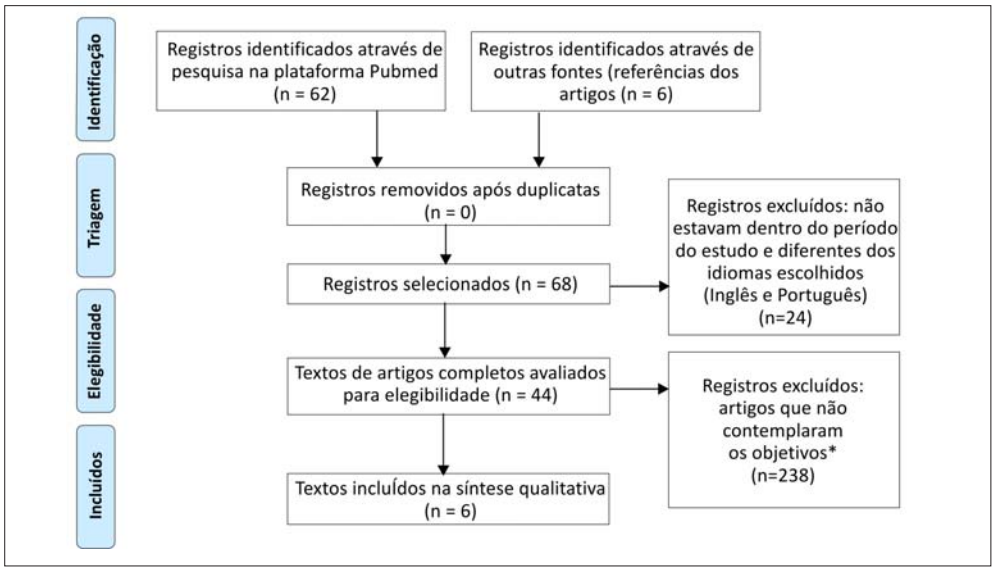


Figura 1. Metodologia adotada para seleção dos artigos.

Ética

Por se tratar de uma revisão sistemática, este estudo não será submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Contudo, todos os preceitos éticos serão respeitados no que se refere a zelar pela legitimidade das informações e direitos autorais, quando necessários, tornando público os resultados desta pesquisa.

RESULTADOS

A Tabela 2 apresenta um resumo do que foi encontrado em cada um dos seis artigos incluídos nesta revisão sistemática, sendo os mesmos subdivididos identificando os autores e ano das publicações, desenho de estudo, número de participantes e principais achados.

Tabela 2- Características e principais resultados dos estudos incluídos nesta revisão sistemática.

Autores e ano	Desenho de estudo	Número de participantes	Principais Achados
Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG 2008	Primeiro estudo: Transversal e segundo estudo: prospectivo	33.391 indivíduos (entre 20 e 95 anos) e 9.319 (entre 20 e 93 anos)	As variações foram mínimas entre a realização do jejum e os horários relacionados a última refeição. Identificando que a análise sem a realização do jejum foi ainda mais eficiente pois os níveis, indicaram o aparecimento de DCV
Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. 2008	Prospectivo	26.330 mulheres saudáveis (19.983 em jejum/6.347 sem jejum. E mulheres com DCV (754 em jejum/207 sem jejum)	Comparam os parâmetros de dois grupos do perfil lipídico sem jejum. O primeiro grupo tem o CT, HDL-c, TG e a apoliproteína A-1. E o segundo tem LDL-c, não HDL-c, apoliproteína B100 e B100/A-1
Langsted A, Nordestgaard BG 2011	Transversal	58.434 (2.270 tinham DM)	Duas populações grupo de risco((diabéticos) e outro de pessoas saudáveis, em jejum) possuíram padrões semelhantes: Os TG aumentaram após refeição e em relação ao LDL-c houve uma diminuição por conta da hemodiluição, não encontrando diferenças nas concentrações de apoliproteína B pós-prandiais
Steiner MJ, Skinner AC, Perrin EM 2011	Transversal representativo nacional	12.744 crianças (entre 3 e 17 anos)	Há diferença com relação ao HDL-c, não HDL, TG e o LDL-c, quando comparado o tempo de jejum de cada grupo. Porém, ressalta qu,e possivelmente, as pequenas diferenças existentes não são clinicamente importantes, sendo que variáveis dependentes podem influenciar ativamente no resultado
Sidhu D, Naugler C. 2012	Transversal	209.180 (111.048 mulheres e 98.132 homens	Os autores mostram que a variabilidade nos níveis plasmáticos não interfere com jejum ou sem jejum, visto que os seres humanos passam maior parte do tempo sem jejum
Nielsen TRH, et al 2017	Dois estudos de coorte retrospectivo	2.141 crianças e adolescentes saudáveis (6 a 19 anos) e 1.421 crianças e adolescentes (6 a 19 anos) com fatores de risco	Os grupos que tem como fator de risco a obesidade, de acordo com valores de referências dos lipídios em jejum, apresentaram concentrações aumentadas de lipídios, visto que concentrações lipídicas diferem de acordo com a idade, sexo e etnia, por exemplo, os autores relatam que dependendo da idade, a concentração do TG varia mais em meninos do que em meninas

Fonte: autor, 2018

DISCUSSÃO

Após a revisão sistemática foi possível verificar que os seis estudos dedicam-se à identificação da dosagem do perfil lipídico comparando-o quanto à utilização ou não do jejum, identificando os fatores de risco que podem contribuir para o aparecimento da doença cardiovascular (DCV), tendo como referência a aterosclerose, que apresenta um grande índice de mortalidade mundial.

O trabalho de Steiner e colaboradores[11] traz para discussão o fato de que o estado de jejum talvez seja o menos importante a ser considerado não somente ao correlacionar os achados dos exames à pesquisa clínica, como também no diagnóstico de doenças cardiovasculares na população estudada, mesmo considerando o fato de que os autores não fizeram uma análise individualizada para cada indivíduo incluído neste estudo.

Estabelecendo semelhança com o estudo anterior, Nielsen e colaboradores[12] concordam com a informação citada anteriormente, tendo em vista que a dislipidemia tem como fator considerado de risco o grau de peso e obesidade, sendo que este contribuiu novamente para um prognóstico ruim, descartando as implicações provindas do não jejum. O artigo traz o fato de que existe uma variabilidade nos valores de TG com o passar da idade e no sexo masculino, sendo que não foi encontrada na literatura qualquer fundamentação teórica que explicasse esse fato.

Ao se tratar da interferência existente a partir do estado metabólico do paciente, Steiner e outros colaboradores[11] afirmam que o aumento do TG após a análise na condição do indivíduo alimentado é pouco relevante, enquanto que Scartezini e demais pesquisadores[13] ressaltam que o aumento nas determinações do TG, quando o indivíduo encontra-se em estado pós-prandial, pode ser ajustado a partir dos valores de referência.

Seguindo essa temática, em que outros fatores influenciam na avaliação do lipidograma, torna-se evidente a forma errônea que vem relacionando a alimentação rotineira dos pacientes e as alterações nos resultados dos exames deste perfil. Ainda que no estudo realizado por Langsted e Nordestgaard,[14] em que apontam que o TG ainda é, dentro do lipidograma, o analito que sofre interferências após o consumo de alimentos, Sidhu e Naugler[15] consideram que a não utilização do jejum representa o estado metabólico fidedigno, visto que esse fato caracteriza a rotina alimentar do paciente. Porém, existem algumas ressalvas quanto a esse aspecto, recomendando assim a obrigatoriedade do jejum quando o TG estiver acima de 400 mg/dL, alegando-se que essa situação irá influenciar diretamente nos valores do LDL-c quando for utilizada a fórmula de Friedewald.

Steiner e outros pesquisadores[11] divergem do artigo anterior quando afirmam que o aumento do TG pós-prandial é pouco relevante. As sugestões dos autores favorecem os pacientes, principalmente diabéticos, que possuem dificuldade de realizar um longo período em jejum. Além disso, quando o jejum é solicitado e posto como pré-requisito essencial, nem sempre a maioria das pessoas adere a esse preparo, podendo assim ocorrer a desistência na realização do exame.

Langsted e Nordestgaard[14] comparam em seu estudo o emprego do jejum em dois grupos distintos. Os resultados corroboram o fato de não existirem diferenças significativas quanto à utilização ou não do jejum, assegurando que os resultados poderão predizer a DCV independente da variável jejum em que os TG permaneceram aumentados, enquanto que as reduções pós-prandiais no LDL-c foram causadas pela hemodiluição devido à ingestão de líquidos e, assim como essa pesquisa, Langsted e demais colaboradores[16] já haviam descrito esse fato. Porém, os autores diferem do estudo anterior alegando que os resultados referentes ao lipidograma sem o jejum poderão antecipar o risco de eventos cardiovasculares, sendo que essa questão ainda hoje é sustentada pela SBPC,[7] constatando que o encerramento da necessidade de jejum influenciaria na dosagem de TG, pois sua elevação, nessa situação, tem a DCV como consequência importante.

Embora Mora e colaboradores[17] demonstrem que em relação a esses riscos e levando em consideração a flexibilização ou não do jejum, podem-se separar os componentes em dois grupos distintos, sendo que o primeiro grupo será útil para a identificação desses fatores quando medido sem jejum, e o segundo apresentará informações menos úteis quando medidos sem o jejum ainda que existam pequenas variações.

Driver e os demais autores[18] reiteram esse fato, explicando que existem casos em que é preferível dosar o perfil lipídico com o jejum e exemplificam destacando algumas doenças como a hipercolesterolemia familiar, outras dislipidemias de origem hereditária, identificação de risco de SM e pancreatite. Para avaliar TG em quadros de hipertrigliceridemia, o jejum só deverá ser adotado em indivíduos com valores maiores que 200 mg/dL. Aqueles que apresentarem valores mais baixos que o citado anteriormente poderão fazer uma alimentação leve. Já o CT e HDL-c não são influenciados pelo jejum.

Enquanto isso, Sidhu e Naugler[15] afirmam que o jejum não interfere de modo significativo no perfil lipídico dosado rotineiramente, apesar do TG apresentar uma variação no intervalo de tempo estudado por eles quando comparado a outros lipídeos como o CT, HDL e LDL.

A fim de se obterem resultados satisfatórios é essencial que haja orientação adequada quanto à realização do tempo de jejum, sendo indicado que o perfil lipídico seja dosado de acordo com a condição metabólica, e segundo Driver e colaboradores[18] o quadro clínico deverá ser tam-

bém referência para que se empregue ou não o jejum, avaliando-se assim cada caso, divergindo do que era visto anteriormente, onde o jejum estabelecido baseava-se em 8 a 12 horas para que fosse realizada a dosagem do lipidograma.[7]

Portanto, assim como Driver e colaboradores,[18] outros autores afirmam que o médico deverá intervir diretamente se irá adotar o jejum ou não, dependendo do quadro clínico do paciente, onde aspectos importantes serão relatados. Observa-se que a SBPC[7] reitera o fato de que o laboratório é responsável por deixar evidente no laudo o método utilizado de preparo pré-coleta que foi informado pelo paciente e os devidos valores de referências que foram modificados a partir desse novo perfil utilizado, que varia com o tipo de exame, o estado de jejum ou não, e grupos distintos e específicos (adultos >20 anos e crianças) e, a partir dessas informações, Scartezini e demais autores[13] puderam destacar a importância da utilização de um modelo padrão para o laudo laboratorial.

Reforçando os critérios de inclusão e exclusão do presente artigo, pode-se afirmar que o ano estabelecido para a obtenção dos resultados teve influência direta na composição da discussão, uma vez que a não obrigatoriedade do jejum é tema recente em setor nacional e, dentre as limitações estabelecidas, pode-se citar a ausência de informações sobre o sexo dos indivíduos em alguns estudos, podendo interferir nos resultados apresentados.

Sendo assim, o presente artigo discute esse assunto, comparando estudos e auxiliando o entendimento de profissionais e pacientes sobre o suposto benefício do tema citado.

CONCLUSÕES

A partir dos resultados apresentados e discutidos, tendo em vista que a flexibilização do jejum no cenário laboratorial ainda hoje proporciona dúvidas recorrentes, a retirada do tempo de jejum para a coleta do perfil lipídico deverá suscitar segurança e conforto tanto para os pacientes, assegurando seus hábitos alimentares, quanto para o laboratório, posto que, anteriormente, a obrigatoriedade de jejum influenciava na rotina laboratorial quanto à desistências de exames. Os estudos demonstraram que o perfil lipídico, dosado com ou sem jejum, não demonstrou alteração significativa, podendo assim ser ainda mais útil para a identificação de doenças dislipidêmicas e cardiovasculares de maneira precoce a partir dos valores de referências atualizados para a condição de coleta sem jejum.

Desta forma, a unificação de laudos e a relação clínico/laboratorial torna-se a cada dia uma realidade na implementação de evidências que possam conferir um melhor entendimento do diagnóstico ao prognóstico das doenças metabólicas, como é o caso das dislipidemias. Espera-se que sejam realizados mais estudos, inclusive no âmbito nacional, para que haja adaptação a partir da cultura local, dos referidos valores de referência e, posteriormente, que treinamentos para os profissionais sejam efetivados a fim de se padronizar o preparo dos indivíduos quanto ao jejum e ter essa referência na maioria dos laboratórios do país.

Abstract

Introduction: *The lipid profile was expressed through plasma lipid levels, in which fasting was mandatory, in which the relationship between the postprandial state and variations in the test results was suspected, resulting in a poor prognosis. With the technological advance, researchers motivated the non-obligatory fasting, establishing new reference values and benefiting some specific groups, justifying that the consumption of food performed prior to collection, cause low or no interference in diagnosis.* ***Objective:*** *To study the flexibilization of fasting related to the evaluation of the lipid profile, and to critically analyze the clinical implications of the new reference values in populations that do or do not use fasting in these tests.* ***Method:*** *It was used as a search phrase: AND ("fasting" OR "Nonfasting") AND ("dyslipidemia" OR "Lipid Profiling"), Filters: Publication date from 2008/01/01 to 2018 / 10/01 in the PubMed databases.* ***Results:*** *Six original articles were included in the review of this review.* ***Conclusions:*** *The studies demonstrated that the lipid profile, dosed with or without fasting, did not show a significant alteration and could be even more useful for the identification of diseases early from the updated reference values for the non-fasting condition.*

Keywords

Fasting; dyslipidemias; reference values

REFERÊNCIAS

1. Rader DJ, Davidson MH, Caplan, RJ, Pears JS. Lipid and apolipoprotein ratios: association with coronary artery disease and effects of rosuvastatin compared with atorvastatin, pravastatin, and simvastatin. Am J Cardiol. 2003;91(5A):20-4.
2. Sociedade Brasileira de Cardiologista. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. V. 88, Suplemento I, 2007.
3. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Doenças crônico-degenerativas e obesidade: estratégia mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS); 2003.
4. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Prevenção Clínica de Doenças Cardiovascular, Cerobrovascular e Renal Crônica. Brasília: Ministério da Saúde (MS); 2006.
5. Salvaro, RP, Junior SÁ, Socer J. Fatores de Risco para Doença Cardiovascular: Velhos e Novos Fatores de Risco. Arq Bras Endocrinol Metab vol 47 nº 2, 2009.
6. Mora S. Nonfasting for Routine Lipid Testing: From Evidence to Action.JAMA Intern Med. 2016;176(7):1005-06. doi:10.1001/jamainternmed.2016.1979.
7. Sociedade Brasileira De Cardiologia. V Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia - V. 109, Supl. 1, Agosto 2017.
8. Doran B, Guo Y, Xu J, Weintraub H, Mora S, Maron DJ, et al. Prognostic value of fasting versus nonfasting low-density lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality: insight from the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES-III). Circulation. 2014; vol. 130 (7):546-53.

9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097.
10. Galvão TF, Pereira MG. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. Epidemiol. serv. saúde;23(1):183-4, mar. 2014.
11. Steiner MJ, Skinner AC, Perrin EM. Fasting might not be necessary before lipid screening: a nationally representative cross-sectional study. Pediatrics. 2011;128:463-70. doi:10.1542/peds.2011-0844.
12. Nielsen TRH, Lausten-Thomsen U, Fonvig CE, Bøjsøe C, Pedersen L, Bratholm PS, et al. Dyslipidemia and reference values for fasting plasma lipid concentrations in Danish/North-European White children and adolescents. BMC Pediatr. 2017;17(1):116. doi:10.1186/s12887-017-0868-y.
13. Scartezini M, Ferreira C, Izar COM, Bertoluci M, Vencio S, Campana AG. Positioning about the flexibility of fasting for lipid profiling. Arq Bras Cardiol. 2017;108(3):195-7. doi:10.5935/abc.20170039.
14. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in individuals with and without diabetes: 58.434 individuals from the Copenhagen General Population Study. Clin Chem. 2011;57(3):482-489. doi:10.1373/clinchem.2010.157164.
15. Sidhu D, Naugler C. Fasting time and lipid levels in a community-based population: a cross-sectional study. Arch Intern Med. 2012 Dec 10;172(22):1707-10. doi:10.1001/archinternmed.2012.3708.
16. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. Circulation. 2008;118(20):2047-56. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804146.
17. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. Circulation. 2008; 118(10):993-1001. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.777334.
18. Driver SL, Martin SS, Gluckman TJ, Clary JM, Blumenthal RS, Stone NJ. Fasting or Nonfasting Lipid Measurements: It Depends on the Question. J Am Coll Cardiol. 2016;67(10):1227-34. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.047

Correspondência
Érica Camille Ribeiro dos Santos
Av. Dom Joao VI, 275 - Brotas
40290-000 – Salvador-BA, Brasil

Esquistossomose: uma endemia de importância no Brasil

Schistosomosis: an important endemic disease in Brazil

Francismagda Silveira de França[1]
Andre de Sousa da Silva[1]
Cristiane Maria Mendes Magalhães[1]
Karoline Silva Benevides[2]

Resumo
A esquistossomose mansônica é uma enfermidade parasitária causada por um trematódeo digenético da família *Schistosomatidae*, gênero *Schistosoma,* que vive na corrente sanguínea do hospedeiro definitivo, o homem. As suas formas variam quanto à evolução clínica de maneira assintomática até agudamente grave, podendo levar ao óbito. É um parasita que tem afinidade por regiões tropicais, como o Brasil, onde a temperatura é elevada, principalmente no Norte e Nordeste do país. Junto com a clínica do paciente e exames laboratoriais é possível ter-se um diagnóstico fidedigno dessa enfermidade. As formas de tratamento para essa patologia segue o farmacológico e depende da fase em que se encontra a infecção, havendo necessidade de implantação de medidas preventivas para o controle dessa doença. Com base no exposto, este estudo, por meio da revisão de literatura, tem como objetivo explorar os aspectos clínicos e laboratoriais da esquistossomose mansônica, agente etiológico, tratamento e medida de profilaxia e controle. Portanto, a revisão literária foi feito a partir das bases de dados Scielo, PubMed assim como livros, guias, textos sobre o assunto, visando conceber um apurado de publicações no sentido de sintetizar um objeto de consulta para uma melhor conscientização da comunidade médico-científica.

Palavras-chave
Endemia; diagnóstico; Esquistossomose; tratamento

INTRODUÇÃO

A esquistossomose mansônica e uma enfermidade parasitária ocasionada por um trematódeo (*Schistossoma mansoni*) que vive na corrente sanguínea do hospedeiro definitivo, o homem. As suas formas variam quanto à evolução clínica de maneira assintomática até agudamente grave. A grandeza de sua prevalência e a gravidade das formas clínicas verificam a esquistossomose mansônica uma grande transcendência. A esquistossomose mansônica nessas duas últimas décadas parece ter retornado à região nordeste do Brasil, mais precisamente aos estados de Alagoas, Pernambuco e Sergipe, onde já representa 10% das causas de internações hospitalares no setor público assistencial, segundo o Sistema Único de Saúde.(1)

Atualmente os estados brasileiros que apresentam um índice de desenvolvimento humano (IDH) muito baixo, como aqueles das regiões norte e nordeste, são os que mais sofrem com a ocorrência de doenças classificadas pela OMS como negligenciadas pelas autoridades legalmente constituídas do País. Nesse grupo podemos citar a doença de Chagas, leishmaniose, tuberculose, dengue, malária, hanseníase e a esquistossomose, todas, de um certo modo, ligadas à ausência de políticas como tratamento de água e saneamento básico e a falta de educação da população. (IDH)(1,2,3,4)

A educação em saúde, principal medida de controle o que reforça, na população, apenas a concepção de prevenção médico-sanitária. Ações de educação em saúde combinadas com tratamento e saneamento constituem potencialmente as medidas mais eficazes para o controle da esquistossomose.(5)

O Ministério da Saúde recomenda inúmeras ações que almejam a delimitação epidemiológica, tratamento de infectados, controle do agente etiológico, medidas de saneamento ambiental, educação em saúde, vigilância epidemiológica e a alimentação anual do sistema de informação do programa de controle da esquistossomose.(6)

Tomando por referência o cenário epidemiológico e a constatação de que a esquistossomose mansônica é um

[1]*Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza (Fametro). Fortaleza-CE, Brasil.*
[2]*Faculdade Metropolitana de Fortaleza. Fortaleza-CE, Brasil.*
[3]*Estudante. Faculdade Metropolitana de Fortaleza. Fortaleza-CE, Brasil.*

Instituição: Faculdade Metropolitana de Fortaleza. Fortaleza-CE, Brasil.

Recebido em 31/05/2018
Aprovado em 08/08/2019
DOI: 10.21877/2448-3877.201900737

mal que degenera a saúde da população, principalmente aquela desprovida dos serviços básicos de saneamento e acesso à água tratada, o presente estudo busca por meio de revisão literária, explanar sobre os aspectos clínicos e laboratoriais da esquistossomose mansônica, sobre o agente etiológico, tratamento e medida de profilaxia e controle.[7]

AGENTE ETIOLÓGICO

O agente etiológico é o *Schistossoma mansoni*, um parasita típico das regiões tropicais, trematódeo digenético, da família *Shistosomatidae*, gênero *Shistosoma*. Em países tropicais, como o Brasil, onde a temperatura é elevada e, particularmente, o poder público pouco faz para elevar as condições socioeconômicas e educacionais da população, principalmente nas regiões norte e nordeste, ainda nos dias atuais sofrendo com a esquistossomose mansônica e que não recebem das autoridades a devida atenção quanto às políticas públicas de saúde.[8]

O homem é o hospedeiro definitivo do *Schistossoma mansoni* sendo infectado quando consome água contaminada por fezes humanas contendo ovos de parasita em sua forma sexuada, fechando assim o ciclo evolutivo desse agente etiológico, que teve início no interior do caramujo do gênero *Biophalaria*, como hospedeiro intermediário da EM, ainda em sua forma assexuada.[6]

EPIDEMIOLOGIA

O agente causador da esquistossomose, no Brasil, é o *Schistosoma mansoni*. Os vermes adultos alcançam até 12 mm de comprimento por 0,44 mm de diâmetro e vivem em pequenas veias do intestino e do fígado do homem doente.[9]

ASPECTOS CLÍNICOS

Na maioria das pessoas, a doença se manifesta na forma assintomática. Aquelas que apresentam sintomas podem se apresentar em duas fases: aguda e crônica.[10]

- A fase aguda geralmente só é percebida em pessoas de área não endêmica e depende do número de cercárias infectantes. Inicialmente surgem coceira e vermelhidão no local de penetração da cercária. O infectado pode apresentar febre, suor frio, dor de cabeça, dores musculares, cansaço, perda de apetite, emagrecimento, tosse, dores de barriga. Algumas pessoas relatam enjoos e vômitos. O fígado fica um pouco aumentado e doloroso à palpação.
- A fase crônica pode se apresentar sob três formas, intestinal, hepatointestinal e hepatoesplênica:

- Na primeira forma, a diarreia é o sintoma mais comum. Pode acontecer perda de apetite, cansaço e barriga dolorosa à palpação;
- Na forma hepatointestinal os sintomas são os mesmos anteriores, porém mais acentuados. Nesta forma, o fígado apresenta-se aumentado de volume;
- A forma hepatoesplênica tem este nome devido a lesões no fígado e baço. O indivíduo queixa-se de tumor na barriga, já que fígado e baço estão muito aumentados de volume. A hepatomegalia e esplenomegalia, com o tempo, leva ao aparecimento de varizes no esôfago, com sangue no vômito e nas fezes. Pode ocorrer aumento do tamanho da barriga, com presença de líquido (barriga d´água). Esta forma é observada mais frequentemente nas áreas em que ocorrem mais casos no Brasil: Nordeste e Minas Gerais.[10]

Essa doença apresenta-se das seguintes formas: tipo I (intestinal), tipo II (hepatointestinal), tipo III (hepatoesplênica compensada) e tipo IV (hepatoesplênica descompensada), sendo essa última classe a forma mais grave, responsável pelos óbitos nos indivíduos portadores dessa infecção. São consideradas particulares as formas pulmonar e cardiopulmonar verificadas em estágios avançados da doença.[11,12]

Essa alteração pode ser confundida com várias outras infecções, como a malária, a febre tifoide, a hepatite viral, a mononucleose, a leucemia, cirrose, entre outras. Para fazer essa diferenciação na identificação é muito importante um conjunto de dados laboratoriais, história do paciente, dados epidemiológicos.[11,12]

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico é feito a partir da realização do exame parasitológico de fezes com a técnica Kato-Katz de preferência. Esse método quantitativo permite visualizar e contar os ovos, concedendo um indicador seguro e assim permitindo a avaliação da intensidade da infecção e a eficácia do tratamento.[11] Devido ao fato de o exame de fezes possuir baixa sensibilidade, sobretudo em áreas nas quais predomina a doença, é recomendada a realização do parasitológico com o mínimo de três amostras sequenciais de fezes, coletadas em dias diferentes com intervalo máximo de dez dias entre a primeira e a última coleta.[11,13]

Os ensaios imunológicos como ELISA (*Enzyme linked immunosorbent assay*) e exames de biologia molecular, o PCR (*Polymerase Chain Reaction*), são úteis em pacientes com baixa parasitemia e/ou imunodeprimidos (pacientes portadores de AIDS, transplantados) em áreas de baixa prevalência da doença, pois apresentam uma boa sensibilidade e especificidade, mas não estão disponíveis na rotina.[11] Os exames de imagem, como a ultrassonografia, que é considerada o método de eleição para avaliação inicial em virtude de sua ampla disponibilidade, custo-

benefício e por não ser um exame invasivo.[11,13] Apresenta boa reprodutibilidade e sensibilidade para detectar e mensurar nódulos e volumes do fluxo da veia porta em pacientes acometidos pela hipertensão portal com o auxílio da técnica em Doppler.[13] A biópsia retal ou hepática não é indicada para utilização na rotina, podendo ser útil em casos suspeitos, quando o parasitológico de fezes tem resultado negativo. O uso de cada um desses métodos depende da quantidade de vermes no organismo e da fase da infecção.[11]

Em exames inespecíficos, como o hemograma, é observada uma leucocitose e uma eosinofilia acentuada. As transaminases (ALT, AST), a fosfatase alcalina, a gama-glutamil transferase que são enzimas hepáticas encontram-se alteradas. É verificada também uma discreta variação nas bilirrubinas e alargamento do TAP (Tempo de atividade de protrombina), e os analitos que avaliam a função renal apresentam-se dentro da normalidade, salvo nos casos de nefropatia esquistossomótica avançada.[13-15]

Um método utilizado para o diagnóstico da esquistossomose, proposto pelos pesquisadores da Fiocruz, é o chamado POC-CCA (*point-of-care circulating cathodic antigen*). Este teste poderá fornecer resultados mais precisos graças à introdução de um novo procedimento. Trata-se da liofilização da urina, que consiste em eliminar a parte líquida da urina do paciente, tornando mais evidente a presença de outras substâncias, como os parasitos causadores da doença, eliminando as possibilidades de resultados falsos negativos. O POC-CCA, ferramenta rápida, fácil e de baixo custo, é semelhante a um exame de farmácia para gravidez. Pinga-se uma gota de urina sob o material de teste e se aparecer um traço vermelho, significa que há presença do parasito, substitui-se a urina simples pela concentrada por meio de um aparelho chamado liofilizador.[16]

TRATAMENTO

A relevância do tratamento consiste em curar a doença, reduzir a carga parasitária do hospedeiro, coibir a evolução para as formas graves, e também minimizar a produção e a eliminação dos ovos do helminto como uma maneira de prevenção inicial da transmissão da doença.

Na fase inicial, a dermatite cercariana deve ser debelada com anti-histamínicos locais e corticosteroides tópicos, podendo proporcionar o alívio do prurido. Os quadros de febre toxêmica podem necessitar de internação hospitalar, sendo recomendado repouso, hidratação apropriada, utilização de antitérmicos, analgésicos e antiespasmódicos. Em pacientes criticamente enfermos, a administração de corticosteroides pode aliviar a resposta inflamatória decorrente da morte do *S. mansoni*. Na fase crônica, em suas formas intestinal, hepatointestinal e hepatoesplênica devem ser consideradas medidas para reduzir o quadro diarreico e os fenômenos dispépticos. Na forma hepatoesplênica, condutas para diminuir o risco de hemorragias digestivas, como a escleroterapia de varizes de esôfago e o uso de betabloqueadores, são extremamente importantes.

As drogas de escolha contemplam praziquantel e oxamniquina. O primeiro apresenta-se em comprimidos de 600 mg, com administração por via oral, tomado em dose única de 50 mg/kg de peso para adultos e 60 mg/kg de peso para crianças. Já o segundo, com apresentação em cápsulas com 250 mg em solução de 50 mg/mL para uso pediátrico. Recomenda-se 15 mg/kg para adultos e 20 mg/kg para crianças em dose única, via oral, uma hora após a refeição.[9]

PREVENÇÃO E CONTROLE

O controle da esquistossomose mansônica deriva principalmente, tal como em outras doenças endêmicas, da atenção política da classe dirigente. Assim como também a importância de discernir que a evolução da entidade mórbida não é proveniente unicamente pela pobreza e pela ignorância da população, mas também pelo progresso desregrado e desarranjado. É indispensável que toda a classe de profissionais de saúde perceba que uma absoluta interpelação da verminose inclui a explicação do modo de infecção, bem como as medidas preventivas e a reinfecção. Neste cenário, programas de controle da esquistossomose mansônica devem ser desenvolvidos, onde há necessidade de ser levado em consideração o controle do hospedeiro intermediário, redução da contaminação da água ou do contato com esta, alteração nas condições de vida das populações expostas e educação para saúde.[10]

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A esquistossomose mansônica é uma doença que pode ser detectada através de exames laboratoriais e métodos complementares. O seu tratamento depende da fase em que se encontra a infecção. Há necessidade da implementação de medidas para a prevenção dessa enfermidade, tais como: o controle do hospedeiro intermediário, a redução da contaminação da água ou do contato com esta, alteração nas condições de vida das populações expostas e educação para saúde.

Abstract

Schistosomiasis mansoni *is a parasitic disease caused by a digenético trematódeo of the family* Schistosomatidae*, genus* Schistosoma *that lives in the sanguineous blood of the definitive host, the man. Its forms vary in clinical evolution from asymptomatic to acutely severe, leading to death. It is a parasite that has affinity for tropical regions, such as*

Brazil, where the temperature is high, mainly in the North and Northeast of the country. Together with the patient's clinic and laboratory tests, it is possible to have a reliable diagnosis of this disease. The forms of treatment for this pathology follow the pharmacological and depends on the stage of the infection and there is a need to implement preventive measures for the control of this disease. Based on the foregoing, this study, through the literature review, aims to explore the clinical and laboratory aspects of schistosomiasis mansoni*, etiologic agent, treatment and measurement of prophylaxis and control. Therefore, the literary review was done from the Scielo, PubMed databases as well as books, guides, texts on the subject, aiming at conceiving a publication search to synthesize an object of consultation for a better awareness of the scientific medical community.*

Keywords
Endemic; diagnosis; Schistosomiasis; treatment

REFERÊNCIAS

1. Tibiriçá SHC, Guimaraes FB, Teixeira MTB. A esquistossomose mansoni no contexto da política de saúde brasileira. Ciênc. saúde coletiva [online]. 2011, vol.16, suppl.1, pp.1375-1381. https://doi.org/10.1590/S1413-81232011000700072.
2. Barreto AVMS, Melo ND, Ventura JVT, Santiago RT, Silva MBA. Análise da positividade da esquistossomose mansoni em Regionais de Saúde endêmicas em Pernambuco, 2005 a 2010. Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, v. 24, n.1, p.87-96, mar. 2015. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222015000100087&lng=en. Acesso em: 15 de abril de 2018. https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000100010.
3. Camargo EP. Doenças tropicais. Estud. av. [online]. 2008, vol.22, n.64, pp.95-110. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/ea/v22n64/a07v2264.pdf . Versão impressa: http://dx.doi.org/10.1590/S0103-40142008000300007.
4. Lindoso JAL, Lindoso AABP. Neglected tropical diseases in Brazill. Rev Inst Med Trop SPaulo. [online]. 2009; 51(5): 247-53. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rimtsp/v51n5/v51n5a03.pdf
5. Murta FLG, Modena CM, Carvalho OS, Massara CL. Abordagem sobre esquistossomose em livros de ciências e biologia indicados pelo programa nacional do livro didático (PNLD) - 2011/2012. Rev Patol Trop, v.43, n.2, p.195-208,2014. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/11407. Acesso em: 15 de abril de 2018.
6. Ministério da Saúde. Guia de vigilância epidemiológica, Esquistossomose mansônica [internet]. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância Epidemiológica; [aproximadamente 12p.]. Disponível em: http://portal.saúde.gov.br/portal/arquivos/pdf/esquistossomose_gve.pdf
7. Moraes RG, Leite CI. Parasitologia Micologia Humana: cultura Médica, 5ª edição; Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
8. Vitorino RR, Souza FPC, Costa AP, Faria Júnior FC, Santana LA, Gomes AP. Esquistossomose mansônica: diagnóstico, tratamento, epidemiologia, profilaxia e controle. Rev Soc Bras Clín Méd. [online]. 2012; 10(1):39-45. Disponível em http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n1/a2676
9. Superintendência de Controle de Endemias. Controle de vetores e hospedeiros intermediários: esquistossomose mansônica [online]. São Paulo, maio 2000. [Arquivo capturado em 12 julho 2000]. Disponível na Internet em: <:http://www.sucen.sp.gov.br/> Acesso em: 10 de abril de 2018.
10. Benenson AS (ed.). Controle das doenças transmissíveis no homem. 13ª ed. Washington : Organização Pan-Americana da Saúde, 1983. (Publicação Científica; 442) - Informações retiradas do site do Centro de Informações Científicas e Tecnológicas da Fundação Oswaldo Cruz (CICT/Fiocruz). Disponível na Internet em: <http://www.cpqrr.fiocruz.br/informacao_em_saúde/CICT/esquistossomose_mansonica.htm> Acesso em: 10 de abril de 2018.
11. Brasília. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. 6ª ed. Distrito Federal: Ms, 2005. 806 p.
12. Neves DP, et al. Parasitologia Humana.11ª. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2005.
13. Silva A, Santana LB, Jesus AR. A resposta imune na forma aguda da esquistossomose mansoni. In: Carvalho OS, Coelho PMZ, Lenzi HL, (editores). Schistosoma mansoni & esquistossomose: uma visão multidisciplinar. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2008. p. 688-99.
14. Lambertucci JR, Silva LCS, Voieta I. Esquistossomose mansônica. In: Coura JR, (editor). Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p. 931-44.
15. Coelho PMZ, Siqueira LMV, Grenfell RFQ, Almeida NBF, Katz N, Almeida A, et al. Improvement of POC-CCA Interpretation by Using Lyophilization of Urine from Patients with Schistosoma mansoni Low Worm Burden: Towards an Elimination of Doubts about the Concept of Trace. Plos Neglected Tropical Diseases, Minas Gerais, v. 10, n. 6, p.29-35, 21 jun. 2016. Public Library of Science (PLoS).https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004778.
16. Brasil, Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: Guia de Bolso/Ministério da saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 8ª ed. rev, Brasília: Ministério da Saúde,2010.

Correspondência
Francismagda Silveira de França
Praça Dom Emanuel, nº 97 - Jundiaí
Anápolis-GO, Brasil

Buscando novos antimicrobianos: avaliação da atividade antibacteriana de extratos de *Eugenia brasiliensis*

Searching for new antimicrobials: evaluation of the antibacterial activity of Eugenia brasiliensis *extracts*

Fabio Luiz Ribeiro Mendes[1]
Erika Martins de Carvalho[2]
Jaime Antonio Abrantes[3]
Joseli Maria da Rocha Nogueira[4]

Resumo
Objetivo: Devido à atual resistência bacteriana aos antimicrobianos e à necessidade de buscar novas substâncias com essa atividade, principalmente em produtos naturais, esse trabalho objetivou avaliar e comparar o potencial antibacteriano de extratos de folhas da planta *Eugenia brasiliensis*, ainda pouco estudada, obtidas por coletas sazonais. **Métodos**: As coletas foram realizadas trimestralmente no Jardim Botânico do RJ (JBRJ) e os extratos etanólicos preparados com o pó das folhas secas. Foram utilizadas cepas de referência ATCC (*American Type Culture Collection*) Gram positivas de *Staphylococcus aureus*: 25.923 (Beta Lactamase -) e 29.213 (Beta Lactamase +), e duas Gram negativas, *Escherichia coli* (28.922) e *Pseudomonas aeruginosa* (27.853). A técnica de escolha foi a microdiluição em placa de 96 poços, pois permite avaliar a concentração inibitória mínima (CIM) e posteriormente a concentração bactericida mínima (CBM). **Resultados:** A melhor atividade antibacteriana (1 mg/mL) foi identificada nos extratos obtidos nos meses mais quentes (menores CIM para bactérias Gram positivas). A CBM foi compatível com a CIM na maioria das estações/cepas bacterianas, indicando possível atividade bactericida dos extratos. **Conclusão:** A pesquisa demonstrou uma atividade antibacteriana promissora para Gram positivos e existência de variação sazonal, sugerindo um bom potencial para o uso de *E. brasiliensis* como antimicrobiano. Os resultados também indicam que, no futuro, outros estudos devem ser realizados, como a prospecção química destes extratos.

Palavras-chave
Agentes antimicrobianos; extratos vegetais; *Eugenia brasiliensis*

INTRODUÇÃO

A resistência aos antimicrobianos é uma ameaça crescente em infecções bacterianas, não só dificultando os tratamentos, mas aumentando a morbidade e mortalidade.(1) Bactérias como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* são causas comuns de infecções resistentes à antibióticos.(2) Nesse contexto, a Organização Mundial da Saúde (OMS) realizou em 2020 um alerta para a escassez de novos medicamentos eficazes contra bactérias.(3) Em contrapartida, fontes naturais como plantas, ainda pouco exploradas, podem possuir atividade antimicrobiana ainda por ser descoberta. Portanto, urge explorar esse potencial, especialmente, em vegetais promissores, como no gênero *Eugenia*, pois apesar de ser um gênero que já tem sido pesquisado exitosamente quanto ao seu potencial bioativo, nem todas as suas espécies já foram analisadas, levando-nos à escolha de uma espécie ainda pouco estudada.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), nos países em desenvolvimento, grande parte da população depende da medicina tradicional para atenção primária à saúde. Além disso, uma parcela significativa da população mundial confia nos produtos à base de plantas medicinais para o tratamento de suas doenças, ou utiliza a medicina tradicional. Vários autores apontam para o fato de que, quando há segurança e eficácia, a medicina tradicional pode garantir amplo acesso a tratamentos de

[1]*Mestre. Farmanguinhos – Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) – Manguinhos. Rio de Janeiro-RJ, Brasil.*
[2]*Doutorado. Farmanguinhos – Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) – Manguinhos. Rio de Janeiro-RJ, Brasil.*
[3]*Mestre. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP). Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) – Manguinhos – Rio de Janeiro-RJ, Brasil.*
[4]*Doutorado. Chefe do Laboratório de Microbiologia - Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP) – Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Manguinhos – Rio de Janeiro-RJ, Brasil.*

Instituição: Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) – Manguinhos. Rio de Janeiro-RJ, Brasil.
Conflitos de interesse: Não há conflitos de interesse.

Recebido em 24/06/2020
Artigo aprovado em 24/07/2020
DOI: 10.21877/2448-3877.202002022

saúde, quando a medicina convencional não está acessível.[4,5]

Analisando as várias possibilidades de pesquisa com fins medicinais em plantas de nossa biodiversidade, ressalta-se a urgência no desenvolvimento de novos antimicrobianos capazes de combater agentes etiológicos resistentes aos tratamentos atualmente disponíveis.[5] Desta forma, várias pesquisas já vêm sendo desenvolvidas e direcionadas para a busca de novos agentes antimicrobianos provenientes de extratos de plantas e outros produtos naturais. As variações referentes à determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) de extratos de plantas frente aos micro-organismos podem ser atribuídas a vários fatores, que vão desde a forma e local de cultivo, método de pesquisa, até a técnica de verificação de sensibilidade antimicrobiana empregada. Portanto, faz-se necessário uma sistematização e também uma padronização das pesquisas e testes nesse campo.[6]

Tomando por base as várias espécies vegetais da biodiversidade brasileira, as pesquisas de atividade antimicrobiana propostas na literatura e o uso já descrito da Família *Myrtaceae*, principalmente do gênero *Eugenia*, na medicina tradicional,[6] foi selecionada a espécie *Eugenia brasiliensis* para este projeto. Cabe ressaltar que apesar de haverem relatos de outras espécies de *Eugenia* apresentando essa atividade, há raros trabalhos sobre essa espécie que, portanto, possui um grande potencial ainda a ser explorado.[7]

Antimicrobianos e resistência bacteriana

Desde a descoberta do primeiro antimicrobiano, houve uma preocupação constante com a resposta bacteriana às substâncias que causavam sua inibição ou morte. O uso excessivo de penicilina após a Segunda Guerra Mundial resultou no aparecimento das primeiras cepas de bactérias Gram positivas não susceptíveis a antibióticos penicilínicos, conhecidas como *penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae* (PRSP). Igualmente para os antibióticos lançados no mercado nos anos seguintes, várias cepas bacterianas começaram a apresentar resistência, devido a mecanismos de seleção, troca de informações e ao uso desregrado que ocorre até os dias atuais. Algumas bactérias que inicialmente eram combatidas facilmente com penicilina, como o *Staphylococcus aureus*, começaram a expressar enzimas β-lactamases, conferindo uma maior resistência a antibióticos β-lactâmicos. A partir deste momento vários mecanismos foram sendo desenvolvidos, chegando algumas cepas atualmente a apresentar resistência a todas as drogas de uso comercial.[8] Uma das últimas linhas de defesa surgiu a partir da descoberta do antibiótico vancomicina que demonstrou excelente desempenho frente às cepas resistentes à meticilina, conhecidas por MRSA (*methicillin-resistant S. aureus*), causadoras de problemas como infecções hospitalares. Esta supremacia começou a sofrer abalos com o aparecimento das primeiras cepas de *Enterococcus* resistentes à vancomicina, conhecidos por VRE (*Vancomycin-Resistant Enterococci*). O temor de que genes causadores de resistência à vancomicina presentes nos VRE fossem transmitidos para MRSA foi confirmado, e, em 2002, nos Estados Unidos, foi descrito o primeiro caso de resistência total do *Staphylococcus aureus* à vancomicina, sendo conhecidos atualmente como VRSA (*vancomycin-resistant S. aureus*).[9]

No caso das bactérias Gram negativas, principalmente o grupo das enterobactérias, os mecanismos de resistência podem variar desde a deficiência de porinas até a produção de enzimas capazes de inativar a ação de drogas antimicrobianas,[10] como, por exemplo as beta-lactamases já escritas para *S.aureus*. Essa enzima propicia um importante mecanismo de resistência a β-lactâmicos, pois tem a capacidade de hidrolisar o anel beta-lactâmico do antimicrobiano pela quebra da ligação amida, o que leva à perda da capacidade deste em inibir a síntese da parede celular bacteriana.[11]

Dentre os fármacos antimicrobianos, a categoria dos β-lactâmicos são os mais utilizados, seu mecanismo de ação atua na parede celular inibindo enzimas chamadas *penicillin binding protein* (PBP). Os *S. aureus* possuem três mecanismos distintos de resistência à meticilina: hiperprodução de beta-lactamases, modificações na capacidade de ligação das PBPs e a presença de uma proteína ligadora de penicilina alterada denominada PBP 2ª que é determinada pela presença do gene *mecA*. Este último, designado para resistência à meticilina, impede a terapia com qualquer um dos antibióticos β-lactâmicos atualmente disponíveis e pode prever resistência a várias classes de antibióticos além dos β-lactâmicos.[12] Atualmente, mais de 35 enzimas beta-lactamases distintas já foram descritas, incluindo as carbapenemases, que atribuem às bactérias resistência aos antimicrobianos carbapenêmicos, aumentando as taxas de mortalidade e gerando um grande problema de saúde pública no Brasil e no mundo.[11]

O uso indiscriminado de antimicrobianos, por automedicação, tempo de uso inadequado, utilização irregular ou excesso de prescrições também contribui para aumento global da resistência bacteriana, o que leva a uma escassez na atualidade de antibióticos capazes de conter muitas infecções dessa etiologia.[9] Esse fato reforça a necessidade de lançamento de novas substâncias com essa atividade.[13] De fato, o uso abusivo de antibióticos até mesmo para tratamento de infecções virais e febres de etiologia desconhecida, que não respondem à antibioticoterapia, além de inútil, também promove o surgimento da resistência, já que bactérias pertencentes a microbiota acabam entrando em contato com essas substâncias que também,

posteriormente, são liberadas no ambiente. Diante deste cenário alarmante, fármacos que hoje lideram as listas dos mais vendidos correm o risco de se tornarem inúteis ao longo do tempo, devido ao aumento da resistência bacteriana. Desta forma, a comunidade médica e científica vem procurando compreender os fenômenos responsáveis pelos mecanismos adaptados de resistência, de forma a criar alternativas e novas estratégias para o combate a bactérias.[10,14]

FAMÍLIA *MYRTACEAE*

A família *Myrtaceae* é composta de mais de cem gêneros. São todas plantas tropicais ou subtropicais, mas no Brasil há cerca de mil espécies. Os gêneros mais importantes são *Psidium* (goiabeira), *Myrciaria* (cravo-da-índia) e *Eugenia*, ao qual pertence a espécie em estudo neste trabalho. Na América do Sul, *Eugenia* distribui-se desde o Brasil até o norte e nordeste da Argentina, Uruguai e Paraguai. Muitas espécies deste gênero são apreciadas por seus frutos e usadas como alimento.[15] Este gênero compreende cerca de quatrocentas espécies, sendo um dos maiores da família *Myrtaceae*.[9]

A espécie *Eugenia brasiliensis Lamarck* é conhecida popularmente como Grumixama, Grumixameira, Grumixaba, Itapoiroti e Cumbixaba. Na medicina popular, o uso da espécie na forma de infusão das folhas foi relatado para o tratamento de artrite, reumatismo e como diurético. Os frutos maduros são usados como alimento e para a preparação de bebidas fermentadas. Devido ao seu alto teor de taninos, o que lhe confere ação adstringente, as cascas eram usadas na indústria de couro, como tanantes.[15]

Como já pontuado, fontes naturais como plantas de nossa biodiversidade, ainda pouco exploradas, poderão possuir atividade antimicrobiana ainda por ser descoberta e possibilitar, a partir de pesquisas, a detecção de novos compostos relevantes. Com base nessa potencialidade, esse trabalho buscou avaliar e comparar o potencial antibacteriano de extratos de folhas de *Eugenia brasiliensis*, obtidas por coletas sazonais, definindo a partir da obtenção dos extratos, a CIM e a CBM, frente a cada cepa bacteriana testada em diferentes estações do ano e avaliar sua toxicidade nas concentrações consideradas ativas.

MATERIAL E MÉTODOS

A escolha do material vegetal se restringiu às folhas, por ser esta a porção onde ocorre a maior parte do transporte de gases e fotossíntese e onde há mais chance de serem encontrados metabólitos interessantes para prospecção de atividade biológica,[14] mas também seguindo o uso tradicional.[8]

A coleta do material vegetal foi autorizada e realizada sazonalmente no Jardim Botânico do Rio de Janeiro (JBRJ). O espécimen de escolha para nosso estudo, *Eugenia brasiliensis Lam*. está registrado no herbário do JBRJ (RB 01194107) e localizado no canteiro 18E (22°58'04.4"S 43°13'37.3"W). A primeira coleta foi realizada na primavera, a segunda durante o verão, a terceira durante o outono e a quarta coleta foi realizada no inverno.

As folhas foram coletadas por todo o espécimen e, após a montagem, imediatamente transportadas ao Laboratório de Microbiologia do DCB - ENSP - Fiocruz, onde foram limpas com papel toalha, pesadas e secas em estufa com temperatura de aproximadamente 40ºC por 48 a 72 horas. Após esse período, o material foi novamente pesado para cálculo de rendimento e, em seguida, pulverizado em moinho de facas. O extrato alcoólico foi preparado com 50 g do pó resultante das folhas secas, adicionado de 1L de etanol P.A e mantido em frasco estéril por sete dias. Foi então rotaevaporado para a remoção dos solventes voláteis e submetido à evaporação até a secura seguindo as recomendações de Abrantes.[6] O rendimento em cada etapa, considerando as folhas desde a coleta, secagem e realização do extrato, foi determinado calculando-se o rendimento total dos extratos.[16] Após este processo houve a ressuspensão com solução hidroalcoólica a 50%. Este extrato é similar às tinturas realizadas popularmente, onde se misturam as partes ativas das plantas às bebidas alcoólicas.[6]

Teste de atividade antimicrobiana

No presente estudo foram utilizadas cepas bacterianas padrão ATCC (*American Type Culture Collection*): duas Gram positivas de *S.aureus*, uma não produtora da enzima β-lactamase (ATCC25923), outra com essa particularidade (ATCC29213) e duas Gram negativas, *E.coli* (28922), bactéria indicadora de contaminação fecal, e *Pseudomonas aeruginosa* (27853), bactéria reconhecidamente resistente a vários antimicrobianos comerciais.

Para testar a atividade do extrato foi utilizada a técnica de microdiluição em caldo em placa de poliestireno estéril de 96 poços. Nesse ensaio foram adicionados assepticamente 100 µL de caldo BHI (infuso de cérebro e coração) em todos os poços onde a pesquisa do extrato seria realizada. A diluição de cada extrato nas cavidades foi realizada em duplicata, iniciada a partir de 2 mg/mL[6] e reduzida pela metade no poço abaixo de forma sucessiva, seguindo as recomendações de Mendes.[9] Nos poços seguintes foram feitas diluições seriadas, de maneira que foram retirados 100 µL de cada poço anterior com a mistura extrato + BHI e adicionados ao poço seguinte, reduzindo assim a concentração do poço posterior pela metade. Nos poços com o caldo BHI + extrato foram adicionados 10 µL

do inóculo bacteriano na concentração correspondente ao tubo 0,5 da escala de Mc Farland. Todo o teste foi realizado em duplicata, inclusive os controles. Após esse processo a placa foi colocada na estufa a 35ºC por 24 horas.[6]

Foram realizados controles para garantir a qualidade e confiabilidade do teste: controle do meio BHI, onde somente o meio foi depositado nos poços para confirmar sua esterilidade e da placa utilizada; controle de crescimento (*pool* de cepas + BHI) para verificar a capacidade do meio em permitir o crescimento bacteriano; controle do solvente (álcool a 50%) com o meio BHI e o inóculo, que foi realizado a fim de demonstrar que não havia inibição do crescimento bacteriano por ação do solvente, o que poderia gerar dúvidas no resultado do teste, causando um falso positivo para atividade do extrato. O controle negativo (extrato + BHI) e o controle de inibição, onde foram adicionados ao meio, e as cepas, o antimicrobiano ciprofloxacino (ciprofloxacino + BHI + inóculo).[9]

A concentração anterior àquela onde houve turvação correspondente ao crescimento bacteriano foi denominada como Concentração Inibitória Mínima (CIM).[6] Os valores referentes à CBM (Concentração Bactericida Mínima) seguindo metodologia adaptada de Abrantes,[6] foram obtidos por meio de repique para meio de cultura sólido e rico, do conteúdo dos poços com o extrato + cepa bacteriana, que não apresentaram crescimento bacteriano (turbidez) na placa de microdiluição, sendo considerada CBM a menor concentração que não apresentou crescimento no meio de cultura sólido após incubação. Quando ocorreu inibição bacteriana no meio líquido com o extrato, mas crescimento no meio sólido sem o extrato, a concentração correspondente foi considerada bacteriostática (CB).[9] Para efeito de confirmação nos casos duvidosos, já que o extrato vegetal pode algumas vezes apresentar alguma turbidez, o que dificulta a leitura visual e altera os resultados de leitura, foi também semeado em placa o material proveniente dos poços onde se observou uma ligeira diminuição da turbidez, mas não foi possível definir a CIM dentro das concentrações escolhidas para nossos experimentos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi possível observar que, apesar do peso total das folhas frescas obtidas na coleta do inverno ter sido menor que nas outras estações (Tabela 1), seu peso seco total não ficou muito diferente das outras coletas anteriores. Além disso, apesar de termos retirado a mesma quantidade em gramas para realização do extrato (50 g/1000 mL), essa foi a estação onde obtivemos maior rendimento no extrato obtido. Esses resultados vão de encontro com os obtidos por Soletti,[17] onde o rendimento dos seus vegetais foi menor no inverno. De qualquer forma, observa-se que, neste quesito, independente do vegetal, a sazonalidade pode levar à variação no rendimento após processamento.

Tabela 1 - Peso e rendimento das folhas de *E.brasiliensis* durante os processos de prospecção

Peso (rendimento)	Primavera	Verão	Outono	Inverno
Fresco total	116,34 g	137,28 g	145,37 g	98,85 g
Seco total	67,93 g	83,49 g	78,26 g	74,03 g
Seco utilizado	50g/1000mL	50g/1000mL	50g/1000mL	50g/1000mL
Rendimento	6,4%	6 %	6,06 %	6,98 %

Atividade antimicrobiana do extrato bruto de *Eugenia brasiliensis* nas diferentes estações do ano

Na tabela disposta abaixo reunimos os resultados da atividade bacteriana de diferentes concentrações testadas dos extratos das folhas de *E. brasiliensis* de acordo com as estações do ano, e cepa bacteriana ATCC (Tabela 2).

Com base nestes resultados, foi possível observar que o extrato não só possui atividade antimicrobiana, mas que esta é semelhante entre as estações do verão e outono e também entre o inverno e a primavera. Nas duas primeiras estações houve uma melhor performance do extrato, corroborando com o trabalho de Siebert e colaboradores,[18] que também obtiveram nessas mesmas estações, as melhores respostas para essa espécie vegetal. Segundo esses autores, faz-se necessária uma verificação sazonal e tam-

Tabela 2 - Inibição bacteriana a partir do extrato das folhas de *E.brasiliensis* coletadas nas diferentes estações do ano

Cepas utilizadas		CIM mg/mL Primavera	CIM mg/mL Verão	CIM mg/mL Outono	CIM mg/mL Inverno
Gram positivas	*S. aureus* (S1)	2	1	1	2
	S. aureus (S2)	2	1	1	2
Gram negativas	*E.coli*	2	2	2	-
	P. aeruginosa	-	-	-	-

(S1) - *S.aureus* cepa não produtora de beta-lactamase.

(S2) - *S.aureus* cepa produtora de beta-lactamase

+ : inibiu totalmente a bactéria

- : não houve inibição total da bactéria

bém do lugar da coleta do material vegetal utilizado, pois podem ocorrer variações significativas por conta dessas duas variantes. Nossos achados corroboram esses estudos, já que foi possível detectar uma menor CIM em relação às cepas de *S.aureus* no verão e outono (CIM=1mg/mL) do que na primavera e inverno (CIM=2mg/mL), provando que a sazonalidade influencia na bioatividade desta planta. Segundo Evans,[19] as variações de temperatura influenciam no desenvolvimento do vegetal, afetando a produção de metabólitos secundários, que parecem aumentar em temperaturas mais elevadas. Isso pode explicar em parte a melhor atividade antibacteriana verificada nos extratos de *E. brasiliensis* obtidos a partir de folhas coletadas no verão e outono. Em contrapartida, a redução da atividade, principalmente na primavera e inverno, que são meses mais frios, pode ser explicada pelo acionamento de um mecanismo natural de degradação dos metabólitos secundários, direcionando os compostos químicos do vegetal para a manutenção do seu metabolismo primário.[20]

Foi possível verificar que o extrato de *Eugenia brasiliensis* obteve melhor ação sobre as cepas Gram positivas testadas nesse trabalho, indicando assim um possível norte para futuras pesquisas de atividade antimicrobiana desta planta. A bactéria *Staphylococcus aureus*, testada, é um micro-organismo que está sempre envolvido em infecções hospitalares e é considerado um dos principais patógenos causadores de diversas infecções neste ambiente.[19] Sua resistência aos antimicrobianos tem sido um fator de alerta constante, e, em nosso estudo, o extrato obtido nas estações do verão e outono inibiu esse micro-organismo com uma concentração de apenas 1 mg/mL (Tabela 2), tornando a utilização deste extrato, como potencial antimicrobiano para esta espécie bacteriana, bastante promissora.

Outro fator importante observado é que durante a verificação da CBM do extrato da primavera nas cepas de *S. aureus* estudadas, apenas houve inibição (atividade bactericida), no crescimento em placa com meio sólido, da cepa não produtora de beta-lactamase, sendo possível observar o crescimento no meio sólido da cepa que produzia a enzima beta-lactamase (Figura 1). Esse achado sugere uma atividade bacteriostática para essa cepa, já que no teste da microdiluição houve inibição do crescimento do inóculo no poço referente à concentração de 2 mg/mL da cepa de *S. aureus* produtora de beta-lactamase. Esse resultado sugere que sejam necessários mais testes para elucidar o mecanismo de atuação do extrato testado, pois segundo Williams,[11] as cepas produtoras de beta-lactamase hidrolisam o anel beta-lactâmico pela quebra da ligação amida, levando à perda da capacidade do antimicrobiano em inibir a síntese da parede celular bacteriana, o que sugere que o potencial antimicrobiano do extrato deva agir também neste sítio.

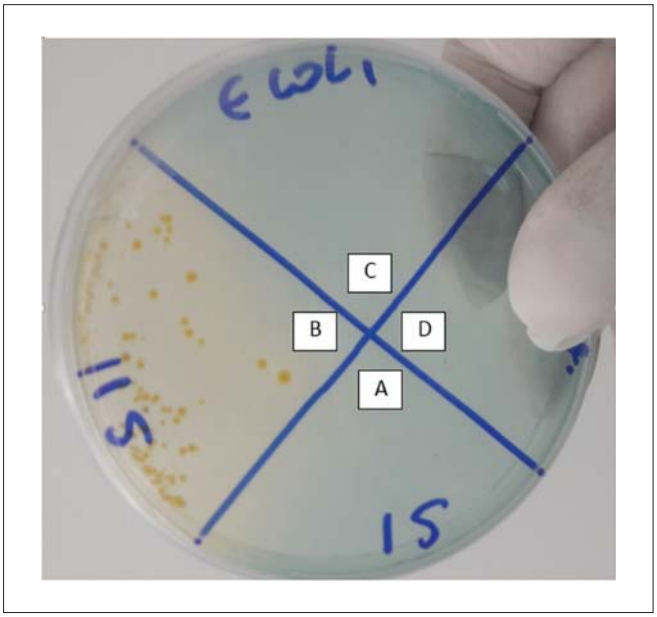


Figura 1. Placa semeada para comprovação da CBM (Primavera). Foto: Fabio Mendes

Apesar de não haver na literatura uma concordância entre os pesquisadores quanto ao padrão que deve ser estipulado para avaliação da concentração ideal de um extrato na inibição microbiana, alguns autores determinaram em seus trabalhos que valores de CIM devem ser definidos como inibição forte ou fraca dependendo da concentração do extrato. Holetz e colaboradores,[21] por exemplo, consideram ativas somente CIM iguais ou menores de 0,5 mg/mL, já Aligiannis e colaboradores[22] consideram como uma CIM extremamente forte a obtenção de valores entre 0.28 -1.2 mg/mL e Webster e colaboradores[23] já consideram como ideal concentrações a partir de 2 mg/mL.

Apesar de todos esses autores justificarem suas escolhas, é importante considerar também que, além da atividade pontual do extrato, devem-se considerar possíveis sinergismos com outras drogas, o que não inviabiliza concentrações maiores como as obtidas por Michelin e colaboradores,[24] que, apesar de encontrarem CIM acima de 180 mg/mL, consideraram seus resultados promissores.

Também não existe um consenso sobre o nível aceitável para extratos de materiais vegetais quando comparados com antibióticos padrões. Alguns autores consideram somente resultados similares aos de antibióticos conhecidos desde que se trabalhe com uma fração já determinada,[25] o que não condiz com nosso estudo, já que trabalhamos com o extrato bruto.

Não foi observada atividade de completa inibição dos extratos contra a cepa de *P. aeruginosa* em nenhuma estação do ano (Tabela 2), e isso pode ser em parte explicado pelo fato de que *P. aeruginosa* é considerado um importante patógeno nosocomial devido à sua resistência intrín-

seca a muitas classes de drogas, além de possuir grande facilidade de adquirir resistência por meio de trocas inter e extraespécie ou por mutações, demonstrando praticamente todos os mecanismos enzimáticos e mutacionais conhecidos de resistência bacteriana, além de possuir uma baixa permeabilidade de sua membrana externa (1/100 da permeabilidade da membrana externa de *E. coli*), várias bombas de efluxo expressadas e β-lactamase AmpC cromossômica natural da espécie (conhecida como cefalosporinase).[26]

De forma geral, foi possível observar que os extratos de *E. brasiliensis*, apresentaram ação mais efetiva contra as bactérias Gram positivas do que contra as Gram negativas. Isso ocorre provavelmente devido à estrutura celular diferenciada das bactérias Gram negativas, já que estas possuem uma parede celular composta de peptideoglicano e uma membrana externa contendo lipopolissacarídeos, o que lhes confere maior proteção contra as substâncias ambientais, extratos de plantas e antibióticos.[9] Assim como em nossa pesquisa, vários autores também reportam melhores resultados em estudos com extratos de plantas contra as bactérias Gram positivas.[27,28]

Pesquisas semelhantes sugerem que o sucesso na extração de substâncias ativas do material vegetal pode estar também associado ao solvente utilizado no processo. Segundo Alo e colaboradores,[29] o etanol, utilizado em nosso estudo, é um solvente muito melhor que a água para a extração das substâncias ativas de plantas, tendo, juntamente com Abrantes,[6] relatado que as substâncias ativas identificadas a partir de plantas contra micro-organismos são geralmente compostos aromáticos ou orgânicos saturados, e que estes compostos são mais facilmente obtidos através da extração inicial com etanol ou metanol.

CONCLUSÕES

Verificou-se neste estudo que os extratos testados apresentaram diferentes níveis de atividade antimicrobiana contra as cepas testadas, porém a maior atividade ocorreu em *S. aureus* e a menor em *P. aeruginosa.* A CIM encontrada nas cepas de *S. aureus* variou entre os extratos obtidos das folhas coletadas em diferentes estações, com uma melhor resposta nas estações verão e outono, comprovando assim que estudos sazonais, quando se referem a produtos naturais, são de extrema relevância para futuras pesquisas.

Considerando os resultados da CIM/CBM, o extrato apresentou atividade bactericida para a maioria das cepas testadas; todavia, nas cepas de *S. aureus* produtoras de β-lactamases, a atividade observada foi bacteriostática, sugerindo como possível alvo a parede bacteriana.

Como foi possível observar, existem diferentes estratégias de resistência em diferentes cepas bacterianas, sendo inadmissível na atual conjuntura definir um antimicrobiano para uso em qualquer infecção sem distinguir o micro-organismo e sua resposta a cada antimicrobiano. As plantas possuem um excelente potencial para essas pesquisas e provavelmente o futuro se voltará para seu uso em diferentes formulações. O que faz necessário é que se estabeleçam com brevidade, os mecanismos de ação de cada extrato, observando suas variações sazonais e definindo como eles afetam os micro-organismos.

Agradecimentos

Agradecemos aos técnicos do Laboratório de Microbiologia do DCB/ENSP e aos integrantes do Laboratório PN-2 de Farmanguinhos, em especial a Jully Munhoz e Felipe Carvalho, pelo auxilio para realização deste trabalho.

Abstract

Objective: *Due to the current bacterial resistance to antimicrobials and the need to search for new substances with this activity, mainly in natural products, this work aimed to evaluate and compare the antibacterial potential of Eugenia brasiliensis leaf extracts, still little studied, obtained by seasonal collections.* ***Methods:*** *Leaf collections were made quarterly at the Jardim Botânico do RJ (JBRJ) and ethanol extracts prepared with dry leaf powder. Reference strains ATCC (American Type Culture Collection) Gram positive from Staphylococcus aureus were used: 25923 (Beta Lactamase -) and 29213 (Beta Lactamase +), and two Gram negative strains,* Escherichia coli *(28.922) and* Pseudomonas aeruginosa *(27.853). The technique of choice was microdilution in a 96-well plate, as it allows the assessment of the minimum inhibitory concentration (MIC) and subsequently the minimum bactericidal concentration (CBM).* ***Results:*** *The best antibacterial activity (1 mg/mL) was identified in the extracts obtained in the warmer months (lower MICs for Gram positive bacteria). CBM was compatible with MIC in most seasons/ bacterial strains, indicating possible bactericidal activity of the extracts.* ***Conclusion:*** *The research demonstrated a promising antibacterial activity for Gram positive and seasonal variation, suggesting a good potential for the use of* E.brasiliensis *as an antimicrobial. The results also indicate that in the future, other studies should be carried out, such as the chemical prospecting of these extracts.*

Keywords

Antibacterial agents; plant extracts; Eugenia brasiliensis

REFERÊNCIAS

1. EBC, Empresa Brasil de Comunicação - Agência Brasil, Uso inadequado de antibióticos aumenta resistência de bactérias (2019). Disponível em: https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2019-11/uso-inadequado-de-antibioticos-aumenta-resistencia-de-bacterias Acessado em: 27/06/2020.
2. Barreiras DG, Ruiz FM, Gomes JEG, Souza BMS. Eficácia da ação antimicrobiana do extrato de própolis de abelha jataí (Tetragonisca angustula) em bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Caderno de Ciências Agrárias, 2020;12:1-5. https://doi.org/10.35699/2447-6218.2020.15939.
3. World Health Organization (WHO). A falta de novos antibióticos ameaça os esforços globais para conter infecções resistentes a medicamentos. 2020. Disponível em: https://www.who.int/es/news-room/detail/17-01-2020-lack-of-new-antibiotics-threatens-global-efforts-to-contain-drug-resistant-infections acesso em: 27/06/2020.

4. Silveira PF, Bandeira MAM, Arrais PSD. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. Rev. bras. farmacogn. [Internet]. 2008 Dec;18(4):618-626. https://doi.org/10.1590/S0102-695X2008000400021.
5. World Health Organization (WHO). Traditional medicine strategy: 2014-2023, 2013; Number of pages: 76. December 2013. Acesso em: 12 fev. 2017.
6. Abrantes JA. Avaliação da atividade antimicrobiana e prospecção fitoquímica de Eugenia Florida DC. Rio de Janeiro. Dissertação [Mestrado em Pesquisa, Gestão e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica] - Instituto de Tecnologia em Fármacos/ Farmanguinhos, Fiocruz; 2017.
7. Queiroz JMG, Suzuki MCM, Motta APR, Nogueira JMR, Carvalho EM. Aspectos populares e científicos do uso de espécies de Eugenia como fitoterápico. Revista Fitos Eletrônica, 2015; [S.l.], 9(2): 87-100. DOI: 10.5935/2446-4775.20150008. Acesso em: 20 jun. 2020.
8. Silveira GP, Faruk N, Gesser JC, Sá MM, Terenzi, H. Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. Quim. Nova. 2006; 29(4):844-855.
9. Mendes FLR. Avaliação da atividade antibacteriana de extratos de Eugenia brasiliensis. Rio de Janeiro. Dissertação [Mestrado em Pesquisa, Gestão e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica] - Instituto de Tecnologia em Fármacos/Farmanguinhos, FIOCRUZ; 2019.
10. Abrantes JA, Nogueira JMR. The use of phenotypic tests for the research of carbapenamases in enterobacteria: a tool for clinical orientation. Rev. bras. anal. clin. 2017;49(3):240-44.
11. Williams JD. Beta-lactamases and beta-lactamase inhibitors. Int J Antimicrob Agents. 1999;12 Suppl 1:S3-S27. doi:10.1016/s0924-8579(99) 00085-0.
12. Souza M, Reis C, Pimenta F. Revisão sobre a aquisição gradual de resistência de Staphylococcus aureus aos antimicrobianos. Revista De Patologia Tropical/Journal of Tropical Pathology, 2007;34(1). https://doi.org/10.5216/rpt.v34i1.2134
13. OPAS. OMS publica lista de bactérias para as quais se necessitam novos antibióticos urgentemente. 2017. Disponível em: https://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. Acessado em: 27/06/2020.
14. Czelusniak KE, Brocco A, Pereira DF, Freitas GBL. Farmacobotânica, fitoquímica e farmacologia do Guaco: revisão considerando Mikania glomerata Sprengel e Mikania laevigata Schulyz Bip. ex Baker. Rev. bras. plantas med., Botucatu, 2012;14(2):400-09.
15. Benfatti CS, Cordova SM, Guedes A, Magina MDA, Cordova CMM. Atividade antibacteriana in vitro de extratos brutos de espécies de Eugenia sp. frente a cepas de molicutes. Rev Pan-Amaz Saude, Ananindeua, 2010;1(2):33-39.
16. Rodrigues TS, Guimarães SF, Rodrigues-das-Dôres RG, Gabriel JV. Métodos de secagem e rendimento dos extratos de folhas de Plectranthus barbatus (boldo-da-terra) e P. ornatus (boldo-miúdo). Rev. bras. plantas med, 2011;13:587-90.
17. Soletti GA. Efeitos da sazonalidade sobre a composição química, potencial antimicrobiano, citotóxico e mutagênico dos óleos essenciais e frações diclorometano e acetato de etila de Piper amplum e Piper cernuum. Santa Catarina, Tese [Doutorado] - Universidade do Vale do Itajaí; 2015.
18. Siebert DA, Tenfen A, Yamanaka CN, de Cordova CM, Scharf DR, Simionatto EL, Alberton MD. Evaluation of seasonal chemical composition, antibacterial, antioxidant and anticholinesterase activity of essential oil from Eugenia brasiliensis Lam. Natural Product Research, 2015;29(3):289-92.
19. Evans WC. Trease and Evan's Pharmacognosy. 16. ed. London: WB Saunders Company; 2009.
20. Taiz L, Zeiger E, Møller IM, Murphy A. Fisiologia Vegetal. 6a ed. Rio de Janeiro: Artmed; 2017.
21. Holetz FB, Pessini GL, Sanches NR, Cortez DAG, Nakamura CV, Dias Filho BP. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2002;97(7):1027-1031. doi:10.1590/s0074-027620020007 00017.
22. Aligiannis N, Kalpoutzakis E, Mitaku S, Chinou IB. Composition and antimicrobial activity of the essential oils of two Origanum species. J Agric Food Chem. 2001;49(9):4168-4170. doi:10.1021/jf001494m
23. Webster D, Taschereau P, Belland RJ, Sand C, Rennie RP. Antifungal activity of medicinal plant extracts; preliminary screening studies. J Ethnopharmacol. 2008;115(1):140-146. doi:10.1016/j.jep.2007. 09. 014.
24. Michelin DC, Moreschi PE, Lima AC, Nascimento GGF, Paganelli MO, Chaud MV. Avaliação da atividade antimicrobiana de extratos vegetais. Revista Brasileira de Farmacognosia, 2005;15(4)316-20.
25. Mendes LPM, Maciel KM, Vieira ABR, Mendonça LCV, Silva RMF, Rolim Neto PJ, et al. Atividade Antimicrobiana de Extratos Etanólicos de Peperomia pellucida e Portulaca pilosa. Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2011;32(1)121-5.
26. Strateva T, Yordanov D. Pseudomonas aeruginosa - a phenomenon of bacterial resistance. J Med Microbiol. 2009;58(Pt 9):1133-1148. doi:10.1099/jmm.0.009142-0.
27. de Araújo KM, de Lima A, Silva Jdo N, Rodrigues LL, Amorim AG, Quelemes PV, et al. Identification of Phenolic Compounds and Evaluation of Antioxidant and Antimicrobial Properties of Euphorbia Tirucalli L. Antioxidants (Basel). 2014;3(1):159-175. doi:10.3390/antiox3010159.
28. Roy S, Choudhury MD. In vitro antibacterial activity of Alocasia decipiens Schott. Int J Pharm Pharm Sci, Vol 5, Suppl 1, 155-157.
29. Alo MN, Anyim C, Igwe JC, Elom M, Uchenna DS. Antibacterial activity of water, ethanol and methanol extracts of Ocimum gratissimum, Vernonia amygdalina and Aframomum melegueta. Adv. Appl. Sci. Res., 2012, 3(2):844-848 .

Correspondência
Joseli Maria da Rocha Nogueira
Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz
Av. Brasil, 4365 - Manguinhos
21040-900 – Rio de Janeiro-RJ, Brasil

Detection of carbapenem hydrolyzing enzyme and extended spectrum beta-lactamase in clinical isolates of *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonaceae*

Detecção de enzimas hidrolizantes de carbapenemas e beta-lactamases de espectro estendido em isolados clínicos de Enterobacteriaceae e Pseudomonaceae

Renato Silva Teixeira[1]
Gabriel de Oliveira Santos[2]

Abstract
Objective: Characterize isolates of enterobacterias and pseudomonas based on their resistance to the antibiotics. **Methods:** This study was conducted with 44 samples from various species from the *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonaceae* family and they were submitted to the Modified Hodge Test and Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) test. **Results:** From the 44 analyzed samples nine produced ESBL and ten produced some kind of carbapenemase. **Conclusion:** In total, 38,6% of the samples showed an increased in the incidence of this resistance in the last few years given that before 2001 there was not a single carbapenemase described. This fact alarms patients immunosuppressed or hospitalized since they colonize our digestive tract and can cause an infection given the opportunity.

Keywords
Beta-Lactamases; *Enterobacteriaceae*; Pseudomonas

INTRODUCTION

The emergency of strains of enterobacterias resistant to the carbapenem has become a public health problem due to our limited therapeutical arsenal available to treat infections caused by multiresistant micro-organisms, in Brasília, Brazil, public and private hospitals report the presence of Carbapenemase producing strains since 2010.(1) The resistance to antibiotics has increased in the last few years in Brazil and the world, creating an increasing necessity for knowledge of the resistance profile and the way this resistance is disseminated by the bacteria that most frequently cause infections.(2)

From 524 isolates in hospitals in Brasilia, Brazil, between 2011 and 2013, 74% of the strains are *Klebsiella pneumoniae* (388 strains), these isolates showed high frequency of resistance to the β-lactams tested where de minor frequency detected was 88% to Imipenem.(1) The ESBL constitute an enzyme group derivated of the classicals Beta-lactamases, these enzymes granted the bacteria resistance to the broad-spectrum cephalosporin, penicillins and monobactams (Aztreonam), but they remain sensitive to the Cephamycins and Carbapenems.(2)

During a study realized in 1998 through 1999 were identified 38 of 44 patients with infections caused by *E. coli* and *K. pneumoniae* ESBL producing but only 33 had open medical records.(3) From this 33, 25 patients had infections caused by *Klebsiella* and 8 by *Escherichia*, and the sites of infection were: genitourinary tract in 17 patients; wounds in 5 patients; intravenous catheter in 4 patients; blood in 3 patients; respiratory tract in 3 and "abdomen" in one. This alert us to the fact that these species that live with us in an ecological relation of protocooperation could cause infections in several tissue and systems and the possibility that this organisms could be producing ESBL or any kind of carbapenemase aggravate even more the infections that depend exclusively of the patient's immune system, something that we can't control, and our contact with them is daily given that their habitat could be the water, soil and our own skin.

When facing this resistant micro-organisms, the effective way to fight them is using more and more

[1]*Doutor. Professor em Associação Educacional Dom Bosco. Resende-RJ, Brasil.*
[2]*Graduando em Ciências Biológicas. Associação Educacional Dom Bosco. Resende-RJ, Brasil.*

Instituição: Associação Educacional Dom Bosco. Resende-RJ, Brasil.

Recebido em 25/10/2019
Aprovado em 11/09/2020
DOI: 10.21877/2448-3877.202100919

dangerous drugs such as Polymyxin B and Tigecycline, administrated intravenous, they have a series of restrictions and require a close monitoring of the renal function and liver function despite the fact that they cause irreversible damage such as bone discoloration and weakness of dentition.

MATERIALS AND METHODS

All the samples were acquired through donation from various patients from Rio de Janeiro hospitals. Most of them were from oral swab, rectal swab, oropharynx swab and unique swab from neonatal patients during September, 2018 through July, 2019. The number of isolates and their respective species are shown at Table 1.

Table 1 - Species of the samples and their amount.

Species	Quantity
Klebsiella oxytoca	1
Klebsiella ozaenae	1
Klebsiella pneumoniae	38
Proteus mirabilis	2
Pseudomonas aeruginosa	1
Serratia marcescens	1
Total	44

The samples were frozen at a temperature of -20°C in 2 mL of Brain Hearth Infusion broth (BHI) with 25% glycerin until the moment of the tests. The tests were conducted as recommend by the Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI),[4] in virtue to realize the ESBL test the samples were reactivated in 2 mL BHI broth at 37°C for 24 hours and then strewed in Agar Mueller Hinton and returned to the incubator at 37°C for 18 hours. After the growth was prepared the inoculums with the colonies at 0,5 McFarland in 0,9% sterile saline solution, right after the inoculums were strewed at Agar Mueller Hinton and placed an Amoxicillin with clavulanic acid at the center and four discs at 20 mm of distance from it, the used drugs were: aztreonam, cefotaxime, ceftazidime and ceftriaxone. The positive result of this test is given by the appearance of a "ghost zone" between the discs.

For the modified Hodge test was used the ATCC EC25922 and the ATCC KP1705 strains for the positive control of the tests. First, it was strewed the ATCC EC25922 strain at the Mueller Hinton Agar and then placed an Imipenem disc at the center. After that, with an inoculating needle, it's strewed the ATCC KP1705 for positive control in a line from the disc to the extremity of the dish, the same is applied to the strain to be tested. For this test the positive result is given by a distortion at the inhibition zone cause by the enzymes produced by the tested strain that allows the sensitive ATCC EC25922 strain to grow.

RESULTS

From the 44 samples analyzed nine were strains that produced ESBL and ten strains produced kind of Carbapenemaseas shown below (Table 2).

Table 2 - Positive results for the Modified Hodge test and ESBL according to their species.

Species	Esbl	Hodge
K. oxytoca	-	+
K. ozaenae	-	+
K. pneumoniae	-	+
K. pneumoniae	+	-
K. pneumoniae	+	-
K. pneumoniae	+	+
K. pneumoniae	-	+
K. pneumoniae	+	-
K. pneumoniae	+	+
K. pneumoniae	+	-
K. pneumoniae	+	-
K. pneumoniae	+	-
K. pneumoniae	+	-
P. aeruginosa	-	+
P. mirabilis	-	+
P. mirabilis	-	+
S. marcescens	-	+
Total	**9**	**10**

DISCUSSION

The isolation of this multidrug-resistant strains demonstrates that their occurrence is even more frequently than it was a few years ago, in 2011 from 345 isolates only 4% were KPC producing.[5] It confirms that the number of this strains has increased since the first one was identified in 2001.[6] The two samples that produced both ESBL and KPC are the actual main concern to doctors and health professionals because if, somehow, they get to cause an infection, its treatment will be through intravenous antibiotics that cause neurotoxicity, nephrotoxicity, liver toxicity and also could be teratogenic such as the Tigecycline. Their number continue to increase what makes them a public health issue even thou it has not the epidemiologic character they are a serious problem for those hospitalized or immune suppressed. Most of the isolates received came from patients in ICUs what confirms that theses bacterias affect mostly those who are immunosuppressed. Based on this data it's clear the necessity of decrease the use of antibiotics whenever it's possible, realizing its proper disposure and also sets an alert to our hygiene habits given the fact that we most likely have more than one species of an Enterobacteria

colonizing our digestor tract so with poor hygiene habits the self-inflicted infection could happen and it also could contaminate areas of common use of the family or population.

Resumo

Objetivo: *Caracterizar isolados de enterobactérias e pseudomonas em relação a sua resistência aos antimicrobianos.* ***Métodos:*** *O estudo foi realizado com 44 amostras de várias espécies das famílias* Enterobacteriaceae *e* Pseudomonaceae, *as quais foram submetidas aos testes de Hodge Modificado e Beta-Lactamase de Espectro Extendido (ESBL).* ***Resultados:*** *Das 44 amostras analisadas nove são produtoras de ESBL e dez são produtoras de carbapenemase.* ***Conclusão:*** *No total, 38,6% das amostras apresentaram algum tipo de resistência às ESBL e carbapenemases, e esse número mostra um aumento na incidência dessas resistências nos últimos anos já que, antes de 2001, não haviam sido descritas as enzimas carbapenemases. Esse fato é alarmante para pacientes imunossuprimidos ou hospitalizados uma vez que as enterobactérias colonizam nosso trato digestivo e podem causar uma infecção se dada a oportunidade.*

Palavras-chave

Resistência beta-lactâmica; Enterobacteriaceae*; Pseudomonas*

REFERÊNCIAS

1. Faria Junior C. Caracterização de cepas de Enterobacteriaceae resistentes a carbapenens isoladas no Distrito Federal. 2014. 87 f., il. Master's Thesis - Universidade de Brasília, Brasília, 2014.
2. Tosin I, Silbert S, Sader HS. The use of molecular typing to evaluate the dissemination of antimicrobial resistance among gram-negative rods in Brazilian hospitals. Braz J Infect Dis [online]. 2003, vol.7, n.6 [cited 2019-08-26], pp.360-369. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702003000600002&lng=en&nrm=iso>. ISSN 1413-8670. http://dx.doi.org/10.1590/S1413-86702003000600002.
3. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: Risk Factors for Infection and Impact of Resistance on Outcomes, Clinical Infectious Diseases, Volume 32, Issue 8, 15 April 2001, Pages 1162-1171, <https://doi.org/10.1086/319757>.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2016. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 26 ed. CLSI supplement M100S. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
5. Ribeiro, VB.Detecção de resistência aos carbapenêmicos e avaliação da produção de Klebsiella pneumoniae Carbapenemase (KPC) em isolados da família Enterobacteriaceae. 2013. Doctor's Thesis - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2013.
6. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of Klebsiella pneumoniae. Antimicrobial agents and chemotherapy vol. 45,4 (2001): 1151-61. doi:10.1128/AAC.45.4.1151-1161.2001.

Correspondência

Renato Silva Teixeira

Av. Cel Prof. Antonio Esteves, nº 01 – Campo de Aviação

27.523-000 – Resende-RJ, Brasil

Perfil dos hormônios tireoidianos de mulheres acima de 50 anos atendidas em um laboratório de referência de Serrinha-BA

Thyroid hormone profile of women over 50 years old at a reference laboratory on Serrinha-BA

André Luis de Santana Oliveira[1]
Milena Santana Cabral[2]

Resumo
Objetivo: Caracterizar o perfil dos hormônios tireoidianos de mulheres com idade maior ou igual a 50 anos atendidas no Laboratório Municipal de Referência Regional de Serrinha (LMRRS) no ano de 2017. **Métodos:** Os resultados de T3, T4 livre e TSH foram coletados retrospectivamente através do sistema informatizado utilizado pelo laboratório para construção de uma base de dados, e analisados de acordo com valores de referência recomendados pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia. **Resultados:** Foi encontrada uma prevalência moderada de disfunções tireoidianas, sendo 58,62% de casos de hipotireoidismo e 41,38% de hipertireoidismo. Houve também aumento dos níveis de TSH e T4 livre entre os 50 e 70 anos, sem alterações nos níveis de T3 total. **Conclusão:** Os resultados assemelham-se a estudos anteriores, envolvendo outras populações, com predomínio do hipotireoidismo subclínico entre mulheres na mesma faixa etária. No entanto, a tendência crescente dos níveis de T4 livre não reflete os achados prévios que associam o avanço da idade e redução da produção de estrogênios com a diminuição da função tireoidiana.

Palavras-chave
Hormônios tireoidianos; glândula tireoide; menopausa; hipotireoidismo; hipertireoidismo

INTRODUÇÃO

As disfunções tireoidianas são muito frequentes na prática clínica, sendo definidas como alterações laboratoriais no nível sérico do hormônio tireoestimulante (TSH) e/ou níveis de triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) fora das respectivas faixas de referência.[1] Estima-se que, no mundo, cerca de 200 milhões de indivíduos possuem algum tipo de disfunção da tireoide, sendo que sua prevalência está associada a diversos fatores, particularmente idade, sexo, histórico familiar e ao teor de iodo da dieta.[2]

Os distúrbios da tireoide são classificados em hipotireoidismo e hipertireoidismo. O hipotireoidismo é caracterizado por uma deficiência de produção do hormônio pela glândula tireoide, que pode ser severa ou moderada.[3] A forma severa ou hipotireoidismo clínico manifesta-se por uma produção diminuída de T4 livre (T4L) e T4 total, e elevado nível de TSH.[4] O hipotireoidismo subclínico, ou forma moderada, é definido pela elevação do nível sérico de TSH com concentrações normais de T4 e T3, na ausência de sintomas clínicos.[5]

O hipertireoidismo é uma condição na qual a produção e a liberação dos hormônios da tireoide mostram-se aumentadas, na maioria das vezes devido a uma hiperfunção da glândula. Assim como no caso do hipotireoidismo, também há no hipertireoidismo os casos considerados subclínicos, em que há concentração de TSH bioquimicamente abaixo do limite inferior do intervalo de referência, com os níveis de hormônios tireoidianos permanecendo dentro dos limites de referência.[6]

De maneira geral, as doenças da tireoide afetam as mulheres com uma frequência oito vezes maior que os homens, e o número de casos de hipotireoidismo entre pessoas do sexo feminino é de cerca de 5/1.000 casos, enquanto o hipertireoidismo possui prevalência de 3/1.000 casos.[7]

Com o avanço da idade, muitos sistemas endócrinos apresentam uma redução gradual na produção, metabolismo, ação e concentração plasmática dos hormônios.[8]

[1]*Farmacêutico Bioquímico. Laboratório Municipal de Referência Regional de Serrinha-BA, Brasil.*
[2]*Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia. Serrinha-BA, Brasil.*

Instituição: Laboratório Municipal de Referência Regional de Serrinha (LMRRS). Serrinha-BA Brasil.
Conflitos de interesse: não há conflitos de interesse.
Suporte financeiro: A pesquisa não recebeu financiamento para sua realização.

Recebido em 28/11/2019
Aprovado em 11/09/2020
DOI: 10.21877/2448-3877.202100928

Consequentemente, com o aumento da idade, observam-se, em ambos os sexos, níveis séricos de T3 e T4 reduzidos e níveis normais ou levemente aumentados de TSH,[9,10] sendo, por isso, observado um aumento na prevalência de distúrbios tireoidianos entre pacientes geriátricos, ficando em torno de 2,0% a 4,0%, enquanto que na população em geral a prevalência é de 0,5% a 1,0%.[11]

Por volta dos 45 anos de idade, a mulher passa por mudanças hormonais [hipoestrogenemia e níveis séricos de hormônio folículo estimulante (FSH) elevados] que culminam na menopausa, sendo definida como a suspensão permanente da menstruação, marcando o fim natural da vida reprodutiva feminina.[12] Neste período hipoestrogênico, cerca de 90% das mulheres apresentam vários sintomas como fadiga, lentidão mental ou física, esquecimento, dificuldades de concentração e perturbações do humor, que também são sintomas característicos do hipotireoidismo.[13] Sabendo-se que o estado tireoidiano possui um impacto bem conhecido sobre o risco cardiovascular, a função cognitiva, a incapacidade e a longevidade, não há consenso sobre a triagem universal para disfunção tireoidiana de mulheres pós-menopáusicas e idosas entre associações médicas em todo o mundo.[14]

Sendo assim, buscando ampliar o conhecimento a respeito da síntese dos hormônios T3 total (T3T), TSH e T4L em mulheres com idade maior ou igual a 50 anos, conduziu-se este estudo retrospectivo com o objetivo de caracterizar o perfil dos hormônios tireoidianos de mulheres nessa fase de vida, atendidas no Laboratório Municipal de Referência Regional de Serrinha (LMRRS) no ano de 2017, contribuindo, dessa forma, para a investigação prévia de doenças relacionadas à glândula tireoidiana.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi conduzido no Laboratório Municipal de Referência Regional de Serrinha (LMRRS), o qual atende 24 municípios da região centro-leste da Bahia. A coleta de dados foi realizada retrospectivamente através dos prontuários eletrônicos de pacientes atendidos no ano de 2017, filtrados por bancada de trabalho e exame, oriundos do sistema informatizado SMART MedicWare. A partir deste levantamento, os dados obtidos foram organizados em banco de dados eletrônicos, em planilhas do Excel 2013 - Microsoft Office (Microsoft Corporation, USA), no qual foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão.

A pesquisa teve os seguintes critérios de inclusão: (1) pacientes do sexo feminino; (2) idade igual ou superior a 50 anos; (3) pacientes que realizaram os exames de T3T, TSH e T4L simultaneamente. Foram excluídos da pesquisa os resultados de pacientes que estavam com cadastro incompleto (idade ou município de atendimento não informados) ou que estavam aguardando nova coleta.

O laboratório determina os níveis de T3T, TSH e T4L pelo método do imunoensaio de micropartículas por quimioluminescência, pelo sistema ARCHITECT (i2000SR) do Laboratório Abbott, que apresentam sensibilidades inferiores a 0,0038 µUI/mL (TSH), 0,4 ng/dL (T3T) e 0,4 ng/dL (T4L).

Foram considerados portadores de hipotireoidismo clínico os pacientes que apresentaram TSH acima do valor de referência concomitantemente ao achado de T4L abaixo do valor de referência, definidos pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia.[15,16] O hipotireoidismo subclínico foi considerado para os pacientes com TSH elevado e T4L dentro dos valores de referência para o método. O mesmo princípio foi utilizado para pacientes com hipertireoidismo clínico (TSH abaixo dos valores de referência e T4L acima dos valores normais) e subclínico (TSH reduzido com T4L dentro dos valores de referência).

Os pacientes foram classificados por idade em cinco grupos etários: G1 (50-55 anos), G2 (56-60 anos), G3 (61-65 anos), G4 (66-70 anos) e G5 (> 70 anos). Os resultados foram analisados estatisticamente pelo programa Prism, versão 6.0 (GraphPad Software Inc., USA), através do qual foram calculados valores mínimos e máximos, médias, desvios-padrão, medianas e intervalos interquartil e realizados os testes de D'Agostino-Pearson para avaliar a distribuição das variáveis e o teste de Kruskal-Wallis para análise de medianas entre três ou mais grupos. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$.

Ética

O presente estudo foi avaliado e aprovado no dia 30/05/2018 pelo Comitê de Ética da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, sob o CAAE de número 89771418.2.0000.5544.

RESULTADOS

Durante o período de estudo foram avaliados os resultados laboratoriais de 386 pacientes, com média de idade de 59,42 ± 8,38 anos. O grupo etário de maior frequência foi o de 50 a 55 anos com 42,23% (163/386) e o de menor frequência foi o grupo etário de 66 a 70 anos com 9,07% (35/386).

A Tabela 1 demonstra a caracterização dos indivíduos por faixa etária e as respectivas medianas dos três exames avaliados, na qual pode-se observar que todas as medianas encontram-se dentro dos valores de referência recomendados pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia. O grupo etário de 66 a 70 anos apresentou as medianas mais altas de T3T, TSH e T4L e o grupo com idade maior que 70 anos apresentou as medianas mais baixas de T3T e TSH. O menor valor de T4L foi observado na faixa etária de 50 a 55 anos.

Tabela 1 - Caracterização hormonal da população por faixas etárias

	G1 50-55 anos	G2 56-60 anos	G3 61-65 anos	G4 66-70 anos	G5 > 70 anos	Valor de p
T3T (ng/dL) IQR	100,00 (87,00 - 110,00)	100,50 (89,75 - 113,00)	96,00 (84,00 - 96,00)	101,00 (86,00 - 113,00)	93,00 (79,25 - 107,50)	0,2289
TSH (mUI/L) IQR	1,56 (0,96 - 2,46)	1,59 (1,00 - 2,48)	1,76 (0,98 - 2,81)	1,90 (1,14 - 3,02)	1,49 (0,88 - 2,52)	0,8063
T4L (ng/dL) IQR	0,91 (0,83 - 0,98)	0,94 (0,87 - 1,01)	0,94 (0,81 - 1,02)	1,02 (0,88 - 1,09)	0,94 (0,89 - 1,02)	0,0224*

As dosagens dos hormônios estão representadas em números absolutos (mediana e intervalo interquartílico Q1-Q3). As medianas foram comparadas pelo teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de comparações múltiplas de Dunn. *p < 0,05. IQR: Intervalo interquartil. Valores de referência: T3T: 80 ng/dL- 180 ng/dL; TSH: 0,4 ng/dL- 4,5 ng/dL; T4L: 0,7 nd/dL - 1,8 nd/dL.

A Figura 1 apresenta a porcentagem de hormônios tireoidianos normais e alterados, na qual observa-se que a maior prevalência de T3T diminuído (25%) foi encontrada no grupo de mulheres com mais de 70 anos; o grupo de 61 a 65 anos apresentou a maior prevalência de TSH aumentado (16,66%) e a maior prevalência de T4L diminuído foi identificada na faixa etária dos 50 aos 55 anos (6,75%).

Em relação ao perfil hormonal, constatou-se que 84,97% (328/386) das mulheres possuíam status normal da tireoide e 15,03% (58/386) dos resultados de TSH estavam fora do intervalo de referência. Com isso evidenciou-se que, destes pacientes com TSH alterado, 58,62% (34/58) apresentaram o quadro de hipotireoidismo e 41,38% (24/58) o hipertireoidismo.

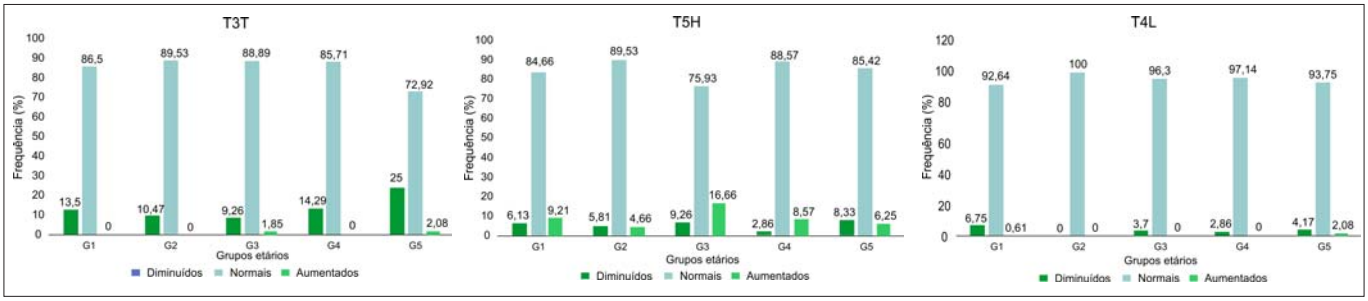


Figura 1. Prevalência de hormônios tireoidianos diminuídos, normais e aumentados por faixa etária.

Na Tabela 2, foi possível observar que entre os pacientes com TSH elevado, 17,65% (6/34) dos casos foram identificados com hipotireoidismo clínico e 82,35% (28/34) com hipotireoidismo subclínico. Em relação ao hipertireoidismo, 91,67% (22/24) dos pacientes apresentaram hipertireoidismo subclínico e 8,33% (2/24) hipertireoidismo clínico.

Quanto ao T4L, identificou-se uma tendência estatisticamente significante, pelo teste de Kruskal-Wallis (p = 0,0224), crescente dos níveis desse hormônio em relação ao avanço da idade. Em análise posterior, pelo pós-teste de Dunn, foi possível identificar que houve diferença estatística entre as faixas etárias de 50 a 55 e de 66 a 70 anos. (Fgura 2).

Tabela 2 - Prevalência de hipotireoidismo e hipertireoidismo por grupo

Faixa etária (anos)	N	Normal % (n)	Hipotireoidismo % (n)		Hipertireoidismo % (n)	
			Clínico*	Subclínico**	Clínico***	Subclínico****
G1	163	84,66 (138/163)	26,67 (4/15)	73,33 (11/15)	10 (1/10)	90 (9/10)
G2	86	89,53 (77/86)	0 (0/4)	100 (4/4)	0 (0/5)	100 (5/5)
G3	54	75,93 (41/54)	11,11 (1/9)	88,89 (8/9)	0 (0/4)	100 (4/4)
G4	35	88,57 (31/35)	33,33 (1/3)	66,67 (2/3)	0 (0/1)	100 (1/1)
G5	48	85,42 (41/48)	0 (0/3)	100 (3/3)	25 (1/4)	75 (3/4)
TOTAL	386	84,97 (328/386)	17,65 (6/34)	82,35 (28/34)	8,33 (2/24)	91,67 (22/24)

*Pacientes com TSH > 4,5 mUI/mL e T4L < 0,7 ng/dL. **Pacientes com TSH > 4,5 mUI/mL e T4L entre 0,7 ng/dL e 1,8 ng/dL
Pacientes com TSH < 0,4 mUI/mL e T4L > 1,8 ng/dL. ** Pacientes com TSH < 0,4 mUI/mL e T4L entre 0,7 ng/dL e 1,8 ng/dL

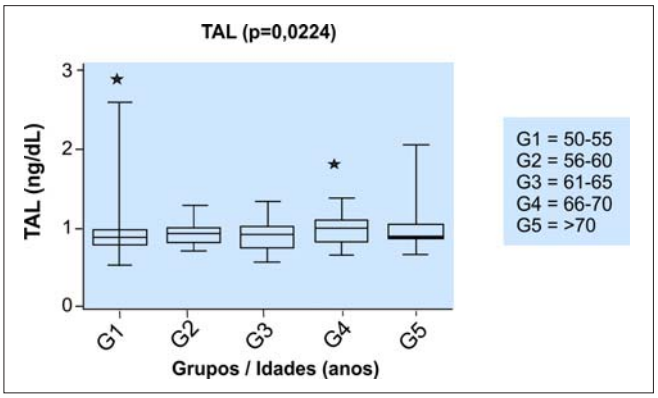


*Figura 2. Concentrações plasmáticas de T4L ao longo das faixas etárias. As medianas dos níveis de T4L, aqui representadas por barras e intervalo interquartil, foram comparadas pelo teste de Kruskal-Wallis seguido pelo teste de comparações múltiplas de Dunn. *p <0,05.*

DISCUSSÃO

O estudo demonstrou que 15,03% das mulheres apresentavam disfunção da tireoide, sendo 82,35% de casos de hipotireoidismo subclínico e 91,67% de casos de hipertireoidismo subclínico, com maior prevalência entre as mulheres com idade entre 50 e 55 anos. Os resultados também revelam o aumento nos níveis séricos de TSH e T4L, sem grandes alterações nas concentrações de T3 total, na faixa etária de 50 a 70 anos.

Esses achados foram corroborados por estudos prévios que mostram a alta prevalência de disfunções tireoidianas entre mulheres pós-menopausadas, com uma redução na prevalência entre mulheres com mais de 80 anos.[17]

Na Austrália foi encontrada uma prevalência de 7,1% de disfunções da tireoide em mulheres acima de 49 anos, com aumento do hipotireoidismo proporcionalmente ao avanço da idade.[18] Já na Índia, a prevalência foi significativamente mais alta, com 44,63% de disfunções tireoidianas entre mulheres na perimenopausa e pós-menopausa, dentre as quais 83,40% tinham hipotireoidismo subclínico.[13]

Resultados semelhantes também foram encontrados em outros trabalhos realizados no Brasil. Em estudo no estado de Goiás foram identificadas prevalências de 62,5% de mulheres acima de 50 anos com hipotireoidismo subclínico e 55,32% com hipertireoidismo subclínico,[11] enquanto que na cidade de Taubaté, 75,68% das mulheres tinham hipotireoidismo subclínico.[19]

Alguns estudiosos associam esses resultados a alterações morfológicas que acontecem na glândula tireoidiana com o avanço da idade, em ambos os sexos, decorrente de processos degenerativos que ocasionam a redução do órgão e proliferação de tecido conjuntivo fibroso. Em consequência, há uma redução na capacidade da tireoide de absorver o iodo e sintetizar os hormônios tireoidianos T3 e T4,[14] gerando um *feedback* negativo para a hipófise aumentar a secreção de TSH.

O sistema de controle das secreções dos hormônios tireoidianos é mantido pela concentração dos hormônios nas suas formas livres, ou seja, não ligadas às proteínas transportadoras, principalmente a globulina transportadora de tiroxina (TBG). Algumas situações fisiológicas ou patológicas alteram os níveis plasmáticos das proteínas transportadoras e influenciam diretamente as concentrações plasmáticas de T3 e T4 totais.[15] Por isso, a avaliação das frações livres é mais relevante e utilizada na rotina clínica, uma vez que não são suscetíveis às alterações das proteínas transportadoras de hormônios tireoidianos.

A concentração de estrogênios é um dos fatores que influenciam os níveis séricos de TBG, contudo, pouca alteração é observada na concentração plasmática dessas proteínas entre mulheres na pós-menopausa e na pré-menopausa. Este fenômeno, possivelmente é atribuído ao aumento concomitante dos níveis de TBG dependente da idade, que neutraliza os efeitos reguladores negativos da carência do estrogênio,[20] e ajudaria a explicar também a permanência praticamente inalterada dos níveis de T3T ao longo das faixas etárias, neste estudo.

Em adição aos efeitos etários, estudos apontam que a redução nos níveis de estrogênio durante a menopausa também gera diminuição do funcionamento da tireoide e aumento da secreção de TSH pela hipófise.[21] No caso do TSH, foi observada, neste estudo, uma tendência a hipersecreção dos 50 aos 70 anos de idade, corroborando os achados de outros estudos sobre a hipofunção da tireoide nesta faixa etária devido à menopausa.[22]

Comparando as variações dos níveis séricos de T4L com estudos prévios, notam-se resultados discrepantes, uma vez que achados anteriores relatam uma redução nas concentrações plasmáticas de T4L com a progressão da idade. Um fator que pode ser determinante para estes resultados é a presença de comorbidades crônicas e o uso frequente de medicamentos nessa população, como salicilatos, carbamazepina e furosemida, os quais podem deslocar de 30% a 100% de T4 da TBG, e complicam a interpretação das concentrações séricas livres de T4.[14, 23]

Por fim, os dados do presente trabalho reforçam a hipótese de que mulheres durante o climatério tendem a apresentar níveis mais elevados de TSH, promovendo o aumento do número de casos de hipotireoidismo, principalmente na forma subclínica.

No entanto, diferente do esperado, a população estudada apresentou elevação dos níveis de T4L ao longo dos anos, com diferença estatística significante, embora não tenha sido possível inferir clinicamente as razões do aumento da fração livre do T4.

CONCLUSÃO

Considerando que o objetivo do trabalho foi caracterizar o perfil hormonal na população baiana atendida no LMRRS, observou-se que, mesmo com todas as características genéticas diferenciadas da nossa população, de forma geral, os achados foram semelhantes a outros estudos brasileiros, assim como de outros países. No entanto, o aumento do tamanho amostral poderia refletir se esse dado se confirmaria ou não.

Ratifica-se ainda a importância da dosagem de TSH como triagem inicial da função tireoidiana, e dos níveis de T3 e T4 para a diferenciação etiológica das disfunções da tireoide ou mesmo como monitoramento de terapia de reposição de tiroxina. Todavia, estudos mais amplos com informações sobre medicamentos e comorbidades dos participantes são necessários para uma melhor avaliação do comportamento hormonal de mulheres no climatério.

Abstract

Objective: *To characterize the thyroid hormone profile of women aged 50 years and older attended at the Laboratório Municipal de Referência Regional de Serrinha (LMRRS) in the year 2017.* ***Methods:*** *The results of T3, free T4 and TSH were retrospectively collected from the computerized system of laboratory for building a database, and analyzed according to the reference values recommended by the Brazilian Society of Endocrinology.* ***Results:*** *A moderate prevalence of thyroid dysfunction was found, with 58.62% of cases of hypothyroidism and 41.38% of hyperthyroidism. There was also an increase of TSH and free T4 levels between 50 and 70 years with no changes in total T3 levels.* ***Conclusion:*** *The results are similar to previous studies involving other populations, with a prevalence of subclinical hypothyroidism in women in the same age group. However, the increasing trend of free T4 levels does not reflect the previous findings that associate the advancement of age and reduction of estrogen production with the decrease of thyroid function.*

Keywords

Thyroid hormones; thyroid gland; menopause; hypothyroidism; hyperthyroidism

REFERÊNCIAS

1. Andrade CM. Alterações neuroquímicas e morfológicas induzidas pelo hipertireoidismo no hipocampo de ratos imaturos. Florianópolis. Dissertação [Mestrado em Bioquímica] - Universidade Federal de Santa Catarina; 2014.
2. Meng Z, Liu M, Zhang Q, Liu L, Song K, Tan J, et al. Gender and age impacts on the association between thyroid function and metabolic syndrome in chinese. Medicine. 2015 Dez;94(50):e2186.
3. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Andrada NC, Bravo PP, et al. Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotiroidismo. Arq bras endocrinol metabol. 2013;57(4):265-99.
4. Siqueira LC. Interferência das dosagens laboratoriais no diagnóstico do hipotireoidismo devido ao uso de esteroides anabolizantes. Governador Valadares. Trabalho de Conclusão de Curso [Especialização em Análises Químicas e Gestão de Laboratório] - Universidade Vale do Rio Doce; 2011.
5. Oliveira V, Maldonado RR. Hipotireoidismo e hipertireoidismo - uma breve revisão sobre as disfunções tireoidianas. Interciência e sociedade. 2014;3(2):36-44.
6. Patricia M, Soares R. Hormônio de estimulação da tireoide (TSH) e correlações laboratoriais. Rev bras anal clin. 2009;41(2):161-4.
7. Simão JVC. Avaliação dos hormônios tireoidianos e sua correlação com o perfil lipídico. Campina Grande. Trabalho de conclusão de curso [Graduação em Farmácia] - Universidade Estadual da Paraíba; 2017.
8. Isidori AM, Strollo F, Morè M, Caprio M, Aversa A, Moretti C, et al. Leptin and Aging: Correlation with Endocrine Changes in Male and Female Healthy Adult Populations of different body weights. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(5):1954-1962. doi:10.1210/jcem. 85.5 .6572.
9. Langdahl BL, Loft AG, Moller N, Weeke J, Eriksen EF, Mosekilde Le, et al. Skeletal responsiveness to thyroid hormone is not altered at menopause. Bone. 1996;19(5):557-64.
10. Milinkovic N, Ignjatovic S, •arkovic M, Jovicic S, Radosavljevic B, Singh S, et al. Indirect estimation of age-related reference limits of thyroid parameters: A cross-sectional study of outpatients' results. Scand j clin lab invest. 2014;74(5):378-84. doi:10.3109/00365513. 2014.898324.
11. Ferreira FC, Costa SHN, Costa IR. Prevalence of thyroid dysfunctions in patients attended at the Clinical Laboratory of the Military Police Hospital of the Goias State in the period from 2015 to 2016. Rev bras anal clin. 2018;50(1):57-64. DOI: 10.21877/2448-3877.2018 00639
12. Burger HG, Hale GE, Robertson DM, Dennerstein L. A review of hormonal changes during the menopausal transition: Focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. Hum Reprod Update. 2007;13(6):559-565. doi:10.1093/humupd/dmm020
13. Panda S, Das A.Analyzing thyroid dysfunction in the climacteric. J Midlife Health. 2018;9(3):113-116. doi:10.4103/jmh.JMH_21_18
14. Gietka-Czernel M. The thyroid gland in postmenopausal women: physiology and diseases. Prz Menopauzalny. 2017;16(2):33-37. doi:10.5114/pm.2017.68588.
15. Carvalho GA, Perez CLS, Ward LS. The clinical use of thyroid function tests. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2013;57(3):193-204. doi:10.1590/s0004-27302013000300005. [Article in En, Portuguese]
16. Sgarbi JA, Teixeira PFS, Maciel LMZ, Mazeto GMFS, Vaisman M, Montenegro Junior RM, et al. The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults: recommendations of the thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2013 Apr;57(3):166-83. doi: 10.1590/s0004-27302013000300003.
17. Rauen G, Wachholz PA, Graf, H, Pinto MJ. Abordagem do hipotireoidismo subclínico no idoso. Rev Soc Bras Clín Méd. 2011; 9(4):1-6.
18. Empson M, Flood V, Ma G, Eastman CJ, Mitchell P. Prevalence of thyroid disease in an older Australian population. Intern med j. 2007;37(7):448-55. doi:10.1111/j.1445-5994.2007.01367.x
19. Tomaz F, Silva AM, Bissoli CF, Ferreira RCA, Fernandes WS. Prevalência de Hipotireoidismo em Idosos no Município de Taubaté-SP. R bras ci saúde. 2016;20(3):235-40. DOI:10.4034/RBCS. 2016.20.03.09.
20. Mariotti S, Franceschi C, Cossarizza A, Pinchera A. The Aging Thyroid. Endocr rev. 1995;16(6):686-715. doi:10.1210/edrv-16-6-686.
21. Kamal SV, Rajesh S, Reshma S. Hospital based study to evaluate subclinical hypothyroidism in post- menopausal women. Int j surg. 2018;5(1):153-5.
22. Atzmon G, Barzilai N, Hollowell JG, Surks MI, Gabriely I. Extreme longevity is associated with increased serum thyrotropin. J clin endocrinol metab. 2009;94(4):1251-4. doi:10.1210/jc.2008-2325.
23. Duarte GC, Cendoroglo MS, Araújo LMQ, Almada Filho CM. Association between increased serum thyrotropin concentration and the oldest old: what do we know? Einstein. 2015;13(1):117-21. doi:10.1590/S1679-45082015RW2874. [Article in En, Portuguese]

Correspondência

André Luis de Santana Oliveira1

Laboratório Municipal de Referência Regional de Serrinha

Rodovia BA-409, KM 01,

8.700-000 – Serrinha-BA, Brasil

Perfil de resistência aos antimicrobianos de *Escherichia coli* isoladas de amostras de urina de pacientes de uma Unidade de Terapia Intensiva

Antimicrobial resistance profile of Escherichia coli *isolated from urine specimens of an Intensive Care Unit patients*

Mariana dos Santos Leite[1]
Amanda do Carmo Gusmão[2]
Bruna de Alcântara Veloso Gontijo[2]
Patricia Guedes Garcia[3]

Resumo
Objetivo: Avaliar o perfil de suscetibilidade de *Escherichia coli* isoladas de uroculturas de pacientes internados na UTI adulto de um hospital de ensino na cidade de Juiz de Fora, MG. **Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo e transversal, cujos dados de urocultura foram coletados por meio dos registros eletrônicos do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar, referentes ao período de janeiro a dezembro de 2018. Foram consideradas as culturas com crescimento positivo para *E. coli* com contagem de colônias ≥ 100.000 UFC/mL. **Resultados:** Foram submetidas à urocultura 769 amostras de urina, e, destas, 240 (31,2%) apresentaram crescimento microbiano, sendo 37 (4,81%) positivas para *Escherichia coli*. Em relação ao perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos, 43,24% das cepas foram resistentes ao ciprofloxacino, 40,54% ao norfloxacino, 35,13 à ampicilina, 32,43 à nitrofurantoína, 29,72% a cefalotina, ceftriaxona, ceftazidima e cefepime,18,91% ao sulfazotrim, 5,04% a amicacina e gentamicina. Todas as cepas foram sensíveis aos carbapenêmicos. Foram isoladas nove (24,82%) cepas produtoras de Beta-Lactamase de Espectro Estendido (ESBL). **Conclusão:** A *Escherichia coli* é um importante patógeno relacionado a infecção do trato urinário (ITU) e, ainda, apresenta resistência crescente aos antimicrobianos utilizados na prática médica, tais como quinolonas e beta-lactâmicos.

Palavras-chave
Farmacorresistência bacteriana; Unidades de Terapia Intensiva; *Escherichia coli*; urina

INTRODUÇÃO

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) são aquelas adquiridas após a admissão do paciente no ambiente hospitalar e que se manifestam durante a internação ou após alta.[1] Pacientes internados em instituições de saúde estão expostos a uma ampla variedade de microrganismos patogênicos, principalmente em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), onde o uso de antimicrobianos potentes de largo espectro é muito comum e os procedimentos invasivos são rotina.[2-4] As IRAS são consideradas um problema de saúde pública, causando impacto na morbimortalidade, no tempo de internação e nos custos com procedimentos, diagnósticos e condutas terapêuticas.[5]

As infecções do trato urinário (ITU) estão entre as doenças infecciosas mais relatadas na clínica médica, e quando correlacionadas a pacientes de UTI há um agravante devido ao uso da sonda vesical de demora (SVD), que aumenta o risco de ITU.[6] Quanto maior o tempo de uso dessa sonda maior a probabilidade de desenvolvimento e proliferação de agentes patogênicos. Esse desenvolvimento se da por uma falha no equilíbrio da microbiota urinária, devido ao uso de antimicrobianos, imunossupressão e condição clínica do paciente, de modo que o crescimento de algum microrganismo patológico sobressaia.[7-9]

Atualmente, muitos agentes patológicos são resistentes à grande maioria dos antimicrobianos disponíveis, sendo a principal causa a pressão seletiva que foi ocasio-

[1]*Graduação e Farmácia pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (Suprema). Juiz de Fora-MG, Brasil.*
[2]*Graduanda em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (Suprema). Juiz de Fora-MG, Brasil.*
[3]*Doutora. Professora. Universidade Federal de Juiz de Fora. Juiz de Fora-MG, Brasil.*

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (Suprema). Juiz de Fora--MG, Brasil.
Conflitos de interesse: não há conflitos de interesse.
Suporte financeiro: financiamento próprio

Recebido em 15/07/2019
Aprovado em 11/09/2020
DOI: 10.21877/2448-3877.202100877

nada principalmente pelo uso indiscriminado de antimicrobianos. No Brasil, essa realidade é preocupante, devido ao surgimento de novas cepas multirresistentes no ambiente hospitalar.[10,11] Estes achados mostram a necessidade de medidas urgentes, mormente através de conscientização de profissionais, a fim de que haja redução das taxas de IRAS.[11,12]

A rápida disseminação dos muitos mecanismos de resistência e a escassez de opções de tratamento, faz com que seja necessário a implementação de métodos de vigilância para desenvolver uma política adequada de controle das IRAS.[3]

Tendo em vista que a resistência bacteriana representa um grave e relevante problema de saúde pública e que a mesma requer uma vigilância epidemiológica constante e rigorosa, por parte dos profissionais de saúde, da administração hospitalar, do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH), tornam-se de suma importância pesquisas que contemplem a seguinte temática.[11]

Desta forma, o estudo em questão contribuirá com análises epidemiológicas, a fim de avaliar o perfil de suscetibilidade de *Escherichia coli* isoladas em uroculturas de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva adulto de um hospital de ensino, na cidade de Juiz de Fora, MG.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma análise retrospectiva em bancos de dados do setor de Microbiologia do Laboratório de Análises Clínicas de um hospital de ensino da cidade de Juiz de Fora, MG, no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2018.

Trata-se de um estudo transversal e descritivo no qual foram coletados os dados de todas as amostras de uroculturas enviadas ao laboratório de microbiologia, provenientes de pacientes de uma UTI adulto.

Os critérios de inclusão foram todas as amostras de urina advindas da UTI adulto, com crescimento microbiano e com contagem de colônias superior ou igual a 10^5 UFC/mL.

Os dados obtidos foram armazenados em planilha de Excel.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora – Suprema, conforme a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, parecer número: 2.570.621.

RESULTADOS

Em 2018 foram submetidas à urocultura 769 amostras de urina provenientes da UTI adulto. Das 769 amostras cultivadas, 240 (31,2%) tiveram crescimento microbiano, sendo 37 (4,81%) amostras positivas para *Escherichia coli*.

De acordo com o *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), 2018, os antimicrobianos testados foram ciprofloxacin, norfloxacin, sulfazotrim, nitrofurantoína, ampicilina, amoxicilina + ácido clavulânico, cefalotina, ceftazidima, ceftriaxona, cefepime, imipenem, ertapenem, amicacina e gentamicina.

Em relação ao perfil de resistência, 43,24% foram resistentes ao ciprofloxacino; 40,54% cepas de *E. coli* a norfloxacino e 35,13% à ampicilina. Já as cefalosporinas apresentaram taxas de resistência de 29,72%, 32,43% das cepas encontradas resistentes à nitrofurantoína, 18,91% resistentes ao sulfametoxazol + trimetropim e 5,04% resistentes à gentamicina.

Das cepas de *E. coli*, 24,32% apresentaram produção de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL), que confere resistência às cefalosporinas de 3ª e 4ª gerações. Nenhuma cepa foi resistente aos carbapenêmicos.

A Tabela 1 evidencia o perfil de resistência das cepas de *Escherichia coli* isoladas.

A Tabela 2 demonstra os resultados do antibiograma das cepas produtoras de ESBL.

Tabela 1 - Perfil de suscetibilidade de cepas de *E. coli* encontradas de amostras de urina de pacientes de uma UTI

Antimicrobianos testados	Frequência (%)
CIP	(16) 43,24%
NOR	(15) 40,54%
AMP	(13) 35,13%
NIT	(12) 32,43%
CRO/CAZ/CFL/ CMP	(11) 29,72%
SUT	(7) 18,91%
GEN	(2) 5.40%

Tabela 2 - Perfil de suscetibilidade das cepas produtoras de ESBL

Antibióticos	Resistências observadas (%)
CRO/CMP/CAZ/CFL/AMP/AMOX	(9) 100%
CIP	(6) 66,66%
NOR	(5) 55,55%
SUT	(4) 44,44%
NIT	(3) 33,33%

CFL (cefalotina); CAZ (ceftazidima); CRO (ceftriaxona); CMP (cefepime); AMP (ampicilina); SUT (sulfazotrim); NIT (nitrofurantoína); IMP (imipenem); ERT (ertapenem); CIP (ciprofloxacin); NOR (norfloxacin); AMI (amicacina); GEN (gentamicina); AMOX (amoxicilina com ácido clavulânico).

DISCUSSÂO

As infecções do trato urinário (ITU) são responsáveis por aproximadamente 40% de todas as infecções adquiridas no ambiente hospitalar. O uso de cateter vesical de demora é o principal fator que predispõe às infecções,

uma vez que é um dispositivo invasivo e precisar de manutenção constante, além de ser muito utilizado dentro da UTI.[12,13]

Os beta-lactâmicos foram, e ainda são, muito utilizados na clínica médica, e o grande uso levou à produção de cepas produtoras de beta-lactamases de amplo espectro. Essas cepas conferem resistência às penicilinas e cefalosporinas de 3ª e 4ª gerações.[14] A produção de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) é um importante mecanismo de resistência adquirido pelas bactérias. Essas enzimas têm a capacidade de hidrolisar todas as penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos. Dessa forma, as opções terapêuticas são limitadas, dificultando o tratamento dos pacientes que adquiriram uma infecção por bactérias produtoras de enzimas que codificam a multirresistência. A produção dessa enzima é mediada por plasmídeos que são transferidos de uma bactéria a outra, principalmente por bactérias da ordem *Enterobacterales*.[15,30]

Neste estudo, foi encontrado um total de nove cepas (24,32%) produtoras de ESBL, em comparativo com estudo de Rodrigues e colaboradores, que observaram que quase 30% das amostras coletadas são cepas produtoras de ESBL, sendo a *Escherichia coli* a bactéria mais prevalente e que vem demonstrando resistência a quase todos os beta-lactâmicos.[14,16]

Para *Enterobacterales* produtoras de ESBL no ambiente hospitalar é comum o uso de carbapenêmicos na conduta terapêutica, já que estas se mostram sensíveis a essa classe de antimicrobianos. Porém, devido ao aumento mundial das cepas produtoras de carbapenemase é necessário resguardar o uso desses antimicrobianos quando possível e tentar uma associação de acordo com o resultado liberado no teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA).[14,17,18]

Neste estudo 100% das cepas produtoras de ESBL apresentaram resistência à ampicilina, uma vez que a enzima confere resistência não só às cefalosporinas, mas também hidrolisam todas as penicilinas e seus derivados.[19,20] Tal fato está de acordo com alguns estudos, como evidenciado por Araújo e colaboradores.[13]

Com relação aos aminoglicosídeos, esse estudo mostrou que 94,6% das cepas foram sensíveis a essa classe de antimicrobianos. Vale ressaltar que o uso desses antimicrobianos ainda é restrito devido ao alto índice de toxicidade, o que o torna inviável ao uso habitual.[25,27]

No presente estudo, observou-se que, das cepas encontradas, 66,66% mostraram resistência ao sulfazotrim (sulfametoxazol + trimetropim), sendo este um antimicrobiano que foi abundantemente utilizado para tratar infeções urinárias, portanto sua aplicabilidade se estendeu ao longo dos anos de utilização, de acordo com Silva e cols. Consequentemente, devido à rápida disseminação de genes codificadores de resistência a determinados antimicrobianos, dispomos de mais da metade das cepas sendo resistentes a essa droga.[26]

Foi observada uma propensão significativa em relação ao aumento da resistência às quinolonas, mostrando que o uso empírico pode não mais ser eficaz para tratar infecção causada por *E. coli*. Alguns estudos evidenciaram que houve uma elevação exponencial do número de cepas resistentes às fluoroquinolonas, por todo o território mundial. Arroyo e colaboradores[22] evidenciaram tal fato em relação à disseminação de cepas produtoras de resistências às quinolonas.[22-24]

Do total de cepas analisadas, 43,24% foram resistentes ao ciprofloxacino e 40,54% ao norfloxacino. As quinolonas estão se mostrando ineficazes ao tratamento empírico, uma vez que cada vez mais há incidência de cepas resistentes.[26] Em outros países, temos o mesmo perfil de resistência encontrado nesse estudo. Segundo Valverde e cols.,[28] a disseminação das cepas resistentes às quinolonas pode estar associada à exacerbada prescrição desse antibiótico.[27,28]

Nessas pesquisas foi evidenciado que o uso de antimicrobianos de forma empírica contribui, significativa e diretamente para o aumento da resistência bacteriana. Isso se dá, sobretudo, em relação às classes de antimicrobianos mais prescritos, tanto no âmbito hospitalar quanto na comunidade. Portanto, é de extrema importância a realização da urocultura e, posteriormente, o TSA, a fim de se evitar o aumento do número de cepas mutantes e, consequentemente, a disseminação das mesmas.[29]

CONCLUSÃO

A *Escherichia coli* é um importante agente causador de ITU em pacientes hospitalizados em UTI. Esta bactéria apresenta altas taxas de resistência aos antimicrobianos, como quinolonas e beta-lactâmicos, além de apresentar importantes mecanismos de resistência, como produção de ESBL. Portanto, o tratamento empírico por quinolonas, cefalosporinas e penicilinas é inviabilizado. Dessa forma, a realização do TSA é indispensável para o sucesso terapêutico.

Abstract

Objective: *To assess the susceptibility profile of* Escherichia coli *isolated from urine samples from patients admitted in the adult ICU of a teaching hospital in the city of Juiz de Fora, MG.* ***Methods:*** *The study is retrospective and transversal, whose urine sample data were collected through electronic records from Hospital Infection Control Service, referring to the period from January to December of 2018. In these studies, cultures of urine with growth for* E. coli *that had colony counts ≥ 100.000 CFU/mL were considered positive.* ***Results:*** *A total of 769 urine samples were submitted to culture, out of these, 240 (31,2%) presented microbial growth, being 37 (4,81%) positive for* Escherichia coli. *In relation to antimicrobial susceptibility profile,*

43,24% of the strains were resistant to ciprofloxacin, 40,54% to norfloxacin, 35,13 to ampicillin, 32,43 to nitrofurantoin, 29,72% to cephalothin, ceftriaxone, ceftazidime and cefepime, 18,91% to sulfamethoxazole trimethoprim, 5,04% to amikacin and gentamicin. All the strains were sensitive to carbapenems. Nine (24,82%) strains productors of Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL) were isolated. ***Conclusion:*** *The* Escherichia coli *is an important pathogen related to UTI and presents increasing resistance to the antimicrobials used in medicine practice, such as the quinolones and the beta-lactams.*

Keywords
Drug resistance, bacterial; Intensive Care Units; Escherichia coli*; urine*

REFERÊNCIAS

1. Padoveze MC, Fortaleza CMCB. Infecções relacionadas à assistência à saúde: desafios para a saúde pública no Brasil. Rev Saúde Pública.2014;48(6):995-1001.doi:10.1590/S0034-8910.2014048004825.
2. Hespanhol LAB, Ramos SCS, Ribeiro Junior OC, Araújo TS, Martins AB. Infección relacionada con la asistencia a la salud en unidad de cuidados intensivos adulto. Enf Global.2018 Jan;18(1):215-54.doi: 10.6018/eglobal.18.1.296481.
3. Rodrigues CN, Pereira DCA. Infecções relacionadas à assistência à saúde ocorridas em uma Unidade de Terapia Intensiva. Rev Investig Bioméd. São Luís.2016;8(1):41-51. DOI: https://doi.org/10.24863/rib.v8i1.28
4. Oliveira AC, Damasceno QS, Ribeiro SM. Infecções relacionadas à assistência em saúde: desafios para a prevenção e controle. Rev Min Enferm. 2009 Jul/Sep;13(3):445-50. doi: S1415-27622009000300018.
5. Barros LM, Bento JN, Caetano JA, Moreira RA, Pereira FG, Frota NM, et al. Prevalência de micro-organismo e sensibilidade antimicrobiana de infecções hospitalares em unidade de terapia intensiva de hospital público no Brasil. Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2012Jul;33(3):429-35.
6. Lopes TVL, Mendonça RP, Parrilha GS, Ribeiro MCM. Assistência de enfermagem ao paciente acometido com infecção do trato urinário por uso de sonda vesical de demora: uma revisão de literatura. Revista de Trabalhos Acadêmicos UNIVERSO São Gonçalo.2018;3(5):236-61.
7. Pulzi Júnior AS, Ferraz RRN, Lapchick MS. Qualidade e segurança na gestão em saúde: prevenção e controle da infecção urinária relacionada ao uso de dispositivos. JPBReview. 2017 Jul/Dec; 2(2):65-73. DOI: http://dx.doi.org/10.26668/businessreview/2017.v2i2.32
8. Miranda IF, dos Santos ML, Oliveira WCS, Oliveira MC. Klebsiella pneumoniae produtora de carbapenemase do tipo KPC: disseminação mundial e situação atual no brasil. Braz J Surg Clin Res. 2019 Feb;25(2):113-9.
9. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings. Am J Infect Control. 2007 Dec;35(10 Suppl 2):165-93. doi: 10.1016/j.ajic.2007. 10.006.
10. Correa MEG, Fidelis CF, Valadares FD, Ribeiro Neto JA, Ribeiro VSSR, Soares CQG. Perfil microbiológico relacionado à assistência à saúde em uma unidade de terapia intensiva em um hospital da zona da mata mineira. Revista Científica Fagoc Saúde. 2018; 3(2):48-58.
11. Costa ALP e Silva Junior ACS. Resistência bacteriana aos antibióticos e saúde pública: uma breve revisão de literatura. Estação Científica (UNIFAP).2017;7(2):45-57. doi: 10.18468/estcien.2017 v7n2.p45-57.
12. Guerra Júnior GES, Silva Guerra KDOS, Crisóstomo CM, Veloso DA, D'Angelis CEM. Infecções do trato urinário: frequência e etiologia em pacientes não hospitalizados. Revista Unimontes Científica. 2018 Jan/Jun;20(1):112-26.
13. Araújo PL, Mendonça AEO, Medeiros RA, Souza Neto VL, Nobre TTX, Costa IKF. Prevalência de infecção relacionada à assistência à saúde em pacientes internados em unidade de terapia intensiva. Enf Global.2018Oct;52:291-303. doi: 10.6018/eglobal. 17.4.289311.
14. Lago A, Fuentefria SR, Fuentefria DB. Enterobactérias produtoras de ESBL em Passo Fundo, Estado do Rio Grande do Sul, Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. [online]. 2010 Jul/Aug;43(4):430-4.https://doi.org/10.1590/S0037-86822010000400019.
15. Venturieri VR, Masukawa II, Neves FS. Suscetibilidade a antimicrobianos de bactérias isoladas de culturas de urina provenientes do hospital universitário da universidade federal de Santa Catarina. Arq Catarin Med. 2019Jan/Mar;48(1):155-72.
16. Rodrigues TS, Santos AMR, Lima PC, Moura MEB, Goiano PDOLG, Fontinele DRS. Resistência Bacteriana a Antibióticos na Unidade de Terapia Intensiva: Revisão Integrativa. Rev Pre Infec e Saúde. 2018;4:7350.doi: 10.26694/repis.v4i0.7350.
17. Moniz S, Silva AR, Correia C, Torrinha A, Pereira AM, Amorim J. Prevalência de ß-Lactamases de espectro estendido (ESBL) e Carbapenemases (KPC) em Escherichia Coli e Klebsiella Pneumoniae no Laboratório BMAC - Análise retrospectiva de 2011 a 2015. Acta Farmacêutica Portuguesa.2016Jul;5(1):45-51.
18. Martins AC, Picoli AU. Métodos alternativos para detecção de betalactamase de espectro estendido em Escherichia coli e Klebsiella pneumoniae. J Bras Patol Med Lab 2011 Aug;47(4):421-6. doi:10.1590/S1676-24442011000400005.
19. Oliveira CAF. Prevalência de ESBLs e AmpCs em isolados clínicos de Escherichia coli na região da Serra da Estrela. Porto. Tese [Mestrado em Tecnologia Bioquímica em Saúde] - Escola superior de tecnologia da saúde do Porto. Instituto politécnico do Porto;2011.
20. Bracco S, Migliavacca, Pini B, Corbo N, Nucleo E, Brigante G, et al. Evalution of Brilliance CRE Agar for the detection of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. New Microbiol. 2013 Mar; 36(2):181-6.
21. Silva KC, Lincopan N. Epidemiologia das betalactamases de espectro estendido no Brasil: impacto clínico e implicações para o agronegócio. J Bras Patol Med Lab.2012 Apr;48(2):91-9. doi: 10.1590/S1676-24442012000200004.
22. Arroyo JCL, Carvalho DS. Infecção do trato urinário associada ao número de amostra de urocultura. In: IV Seminário Científico da FACIGII Jornada de Iniciação Científica. 2018 8Nov-9Nov; Igarassu, Brasil.
23. Paschoal MRD, Bomfim FRC. Infecção do trato urinário por cateter vesical de demora. Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde. 2012 May;16(6):213-26.
24. Diniz AMM,Santos RMC. Escherichia coli resistente a ciprofloxacina em pacientes internados em hospital universitário de Manaus. R Epidemiol Control Infec, Santa Cruz do Sul. 2017 Jan;7(1):20-4.doi: 10.17058/reci.v7i1.7758.
25. Serafim MLRC. Identificação e perfil de resistência a antimicrobianos de bactérias isoladas de diferentes amostras provenientes do aterro controlado da cidade de Campos dos Goytacazes- RJ.Rio de Janeiro. Tese [Mestrado em Ciência Animal na área de Doenças Infectocontagiosas e Parasitárias dos animais] - Universidade Estadual do Norte Fluminense; 2013.
26. Silva FC, Costa GS, Grilo JHR, Silva BM. Análise da resistência às quinolonas e sulfametoxazol-trimetoprim em uroculturas positivas para Escherichia coli em infecções do trato urinário comunitárias no período de 2010 a 2014 em Itajubá MG. Revista ciências em saúde.2017 Mar;7(1). doi: 10.21876/rcsfmit.v7i1.640.
27. Augusto KL, Martins AG, Bezerra LRPS, Vasconcelos Neto JA, Vasconcelos CTM, Karbage SAL, et al. Perfil de resistência aos antimicrobianos e prevalência da produção de beta-lactamase de espectro estendido em cepas de Escherichia coli em um hospital terciário do Ceara, Brasil (2010-2013).Rev Med UFC.2016Jan/Jun;56(1):8-13.doi: 10.20513/2447-6595.2016v56n1p8-13.

28. Valverde RAM, Idrogo JJM, Significación FRA, Alva RV. Infección urinaria alta comunitaria por E.coli resistente a ciprofloxacino: características asociadas en pacientes de un hospital nacional en Perú. AnFacmed. 2015Oct/Dec;76(4):385-91.doi: 10.15381/anales.v76i4.11408.
29. Barreto IF, Sanches CA, Bittencourt JIM, Bail L. Perfil de sensibilidade de bactérias isoladas em uroculturas de pacientes atendidos em um hospital localizado no estado do Paraná. Cad da Esc de Saúde, Curitiba.2018 Mar;17(2):52-60.
30. Adeolu M, Alnajar S, Naushad S, Gupta RS. Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': proposal for Enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morganellaceae fam. nov., and Budviciaceae fam. nov. Int J Syst Evol Microbiol. 2016;66(12):5575-5599. doi:10.1099/ijsem. 0.001485.

Correspondência
Mariana dos Santos Leite
Alameda Salvaterra, nº 200 - Bairro Salvaterra
36.033-003 – Juiz de Fora-MG, Brasil

Perfil epidemiológico de pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo em hospital de referência para neoplasias malignas hematológicas

Epidemiological profile of patients diagnosed with multiple myeloma at a reference hospital for haematological malignancies

Caroline Silva Garcia[1]
Cristina da Silva Righes[2]
Karla de Toledo Candido Muller[3]
Simone Maristela Malheiros de Castro Ricas[4]
Eliane Borges de Almeida[5]

Resumo
Objetivo: Analisar dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais de pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo (MM) atendidos no Hospital Regional de Mato Grosso do Sul. **Métodos:** Estudo retrospectivo do tipo descritivo observacional, com seleção de dados clínicos e laboratoriais, envolvendo pacientes atendidos de 2013 a 2017. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 44 pacientes. A mediana de idade foi de 63 anos, predominando o sexo masculino. Hipertensão arterial sistêmica e dor lombar foram, respectivamente, a comorbidade e manifestação clínica mais comuns ao diagnóstico. Grande parcela dos pacientes possuía lesões líticas. As principais alterações laboratoriais foram anemia, elevação de ureia, creatinina e hiperproteinemia. Mais da metade dos pacientes evoluiu para óbito, sendo choque séptico e parada cardiorrespiratória as principais causas. A média de sobrevida dos pacientes foi de 25,81 meses. Correlações significativas foram estabelecidas entre os fatores idade, infecções, fraqueza, hiporexia, insuficiência renal, elevação de ureia, creatinina, proteínas totais, globulinas e hipoalbuminemia ao diagnóstico e um maior risco de óbito em menos de um ano. **Conclusão:** Os resultados obtidos irão contribuir para o maior conhecimento dessa neoplasia na população sul-matogrossense, impactando diretamente no diagnóstico precoce e manejo da doença.

Palavras-chave
Epidemiologia; mieloma múltiplo; perfil de saúde

INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é uma doença onco-hematológica de células linfoides B, causada pela proliferação desregulada e clonal de plasmócitos na medula óssea, que produzem e secretam uma imunoglobulina anômala monoclonal denominada proteína M.(1)

Representa 1% de todos os tipos de câncer e cerca de 10% das neoplasias hematológicas. De acordo com dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde, foram registrados 3.064 óbitos por essa doença no Brasil no ano de 2016, sendo a maioria dos casos na região sudeste.(2) Por não fazer parte das estimativas anuais do Instituto Nacional de Câncer (INCA), os dados sobre a incidência dessa neoplasia no Brasil são escassos. Segundo a *American Cancer Society*,(3) nos Estados Unidos a chance de uma pessoa ser diagnosticada com MM durante a vida é de uma em cada 132 pessoas, o que equivale a 0,76%. Esta doença caracteriza-se por ser mais prevalente em pessoas entre 60 e 65 anos, no sexo masculino e negros.(1,4)

As principais manifestações clínicas do MM são lesões ósseas, insuficiência renal (IR), supressão da hematopoiese levando a anemia grave e infecções recorrentes.(4,5) Sua etiologia não é totalmente esclarecida, entretanto existem fatores que são fortemente ligados ao risco de desen-

[1]*Farmacêutica, especialista em Residência Multiprofissional Integrada em Saúde, Área de concentração: Análises Clínicas / Universidade Anhanguera - Uniderp/ HRMS/ FUNSAU. Campo Grande-MS, Brasil.*
[2]*Mestra. Farmacêutica Bioquímica no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul (HRMS). Campo Grande-MS, Brasil.*
[3]*Doutora. Fisioterapeuta. Docente na Universidade Católica Dom Bosco. Campo Grande-MS, Brasil.*
[4]*Farmacêutica Bioquímica. Especialista. Professora do Curso de Farmácia na Universidade Estácio de Sá . Campo Grande-MS, Brasil.*
[5]*Doutora. Bióloga no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul (HRMS). Campo Grande-MS, Brasil.*

Instituição: Hospital Regional de Mato Grosso do Sul (HRMS). Campo Grande-MS, Brasil.
Conflito de interesse: não houve conflitos de interesse entre os autores.
Suporte financeiro: o presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Recebido em 11/06/2019
Aprovado em 26/11/2020
DOI: 10.21877/2448-3877.202000862

volvimento dessa neoplasia. São eles: exposição à radiação ionizante, exposição crônica a agentes químicos contendo benzeno ou outros hidrocarbonetos aromáticos, agentes poluentes e agrotóxicos.

Em 1975, estudo realizado por Durie e Salmon[6] estabeleceu um sistema de estadiamento baseado em um conjunto de fatores (dosagem de hemoglobina, cálcio sérico, concentração do componente monoclonal e acometimento ósseo) que estão diretamente relacionados à massa tumoral.[7,8] Posteriormente, foi proposto um novo sistema de estadiamento que leva em conta os valores de β2 microglobulina (β2M) e albumina sérica, denominado *International Staging System* (ISS).[9,10]

Além do tratamento medicamentoso, hoje há disponível o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) como alternativa terapêutica, objetivando melhorar a resposta obtida com os tratamentos de primeira linha. Apesar disso, o MM permanece sendo uma doença incurável.[11,12]

Sugere-se que a incidência dessa doença venha crescendo pelo aumento da população idosa no país, exposição a agentes tóxicos e maior conhecimento por parte da equipe de saúde a respeito dessa neoplasia e de seu diagnóstico.[6]

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo do tipo descritivo observacional, envolvendo pacientes atendidos pelo serviço de Hematologia do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul (HRMS) de janeiro de 2013 a dezembro de 2017 diagnosticados de acordo com a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) em: C90 (mieloma múltiplo e neoplasias malignas de plasmócitos), C90.0 (mieloma múltiplo), C90.1 (leucemia plasmocitária), C90.2 (plasmocitoma extramedular) e D47.2 (gamopatia monoclonal). A partir dessa pré-seleção, foram incluídos no estudo somente os pacientes com diagnóstico final de MM.

Quanto aos critérios de exclusão, não foram realizadas análises dos prontuários de pacientes menores de 18 anos de idade, diagnosticados fora do período pré-estabelecido, e de prontuários que apresentaram dados incompletos, fundamentais para desenvolvimento do estudo.

O levantamento de dados clínicos e laboratoriais foi feito por meio de consulta a registros em prontuário físico solicitado ao Serviço de Arquivo Médico e Estatístico do HRMS, sistema de prontuários eletrônicos do hospital e exames de imagem.

Ao diagnóstico foram coletados dados sociodemográficos (idade, sexo, cor/raça e procedência), clínicos (comorbidades do paciente, manifestações clínicas e alterações ósseas) e laboratoriais (hemograma, cálcio total sérico, ureia, creatinina, proteínas totais e frações séricas). Com relação aos pacientes que evoluíram a óbito, as variáveis analisadas foram idade, sexo, causas diretas da morte e últimos exames laboratoriais realizados (hemograma, cálcio total sérico, ureia, creatinina, proteínas totais e frações séricas).

A análise estatística dos resultados foi realizada utilizando-se o programa Minitab versão 18, planilhamento eletrônico de dados no Microsoft Excel 2016, e a associação entre as variáveis foi calculada pelo teste Qui-quadrado, considerando-se significância quando $p<0,05$. A análise de sobrevivência para um grupo foi calculada pelo teste não paramétrico Kaplan-Meier, enquanto que a análise de sobrevivência para comparar dois grupos foi calculada pelo Long Rank test, por meio do programa BioEstat 5.3.

Ética

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Anhanguera – Uniderp, sob o parecer n° 2.580.712, de acordo com as resoluções e normativas do Ministério da Saúde.[13]

RESULTADOS

Foram avaliados 68 prontuários e, do total, 24 foram excluídos do estudo por se enquadrarem nos critérios de exclusão previamente definidos. Portanto, este trabalho foi realizado a partir da avaliação de dados clínicos e laboratoriais de 44 prontuários.

A mediana de idade dos pacientes foi de 63 anos, variando de 46 a 89 anos, sendo que 63,6% (28) tinham mais de 60 anos. Em relação ao sexo, 63,6% eram do sexo masculino. A amostra foi composta em sua maioria por pacientes declarados pardos (43,2%) e brancos (38,6%). Quanto à cidade de origem, constatou-se que mais da metade, 54,5%, era proveniente de Campo Grande (MS) (Tabela 1).

Tabela 1 - Perfil sociodemográfico dos pacientes

Variáveis	N	(%)
Idade (anos)*	63	
Sexo		
Masculino	28	63,6
Feminino	16	36,4
Raça		
Branca	17	38,6
Parda	19	43,2
Negra	3	6,8
Amarela	1	2,3
Não Informada	4	9,1
Procedência		
Campo Grande	24	54,5
Corumbá	4	9,1
Bonito	3	6,8
Outras cidades do interior do MS	11	25,0
Outros estados	2	4,5

* I - Valor expresso em mediana

A comorbidade mais comum ao diagnóstico foi a hipertensão arterial sistêmica (HAS), presente em 51,9% dos pacientes. Seguida por tabagismo, infecções, etilismo e diabetes. Outras comorbidades citadas com menor ocorrência estão mostradas na Figura 1.

As manifestações clínicas mais comuns foram dor lombar, emagrecimento, fraqueza, hiporexia e IR, presentes em mais de 30% dos prontuários dos pacientes. Outras manifestações clínicas citadas com menos frequência podem ser observadas na Figura 2.

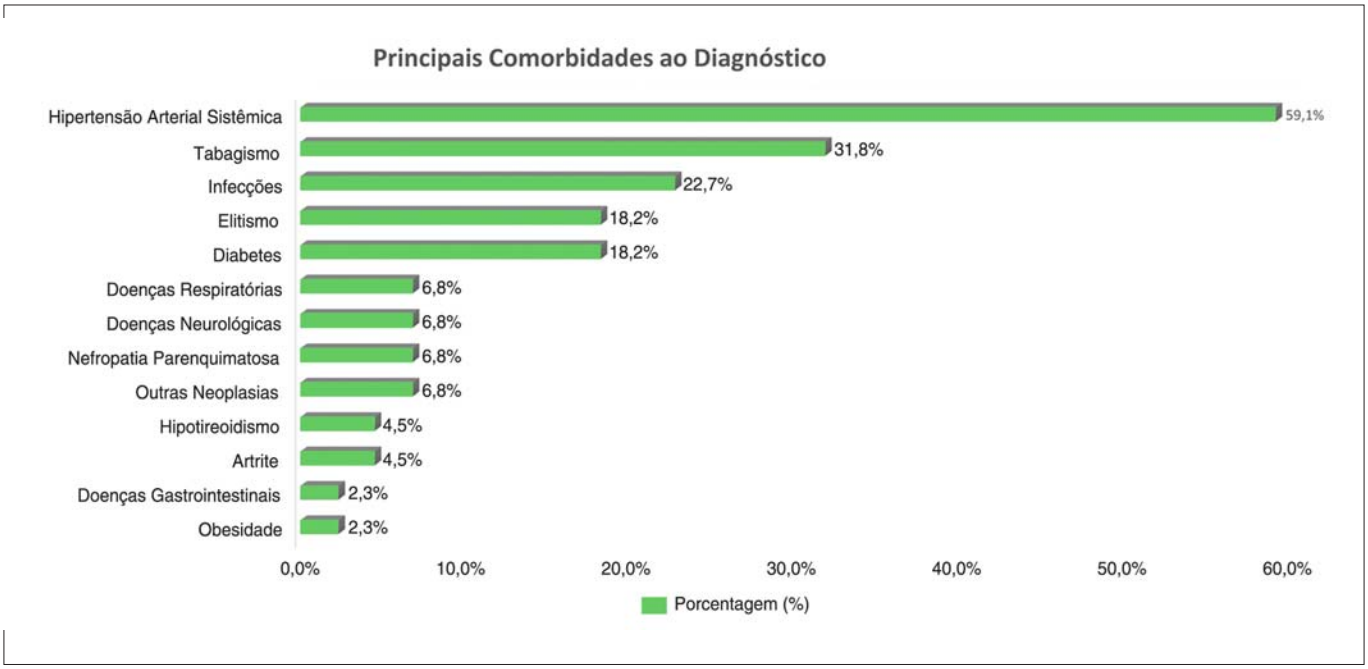


Figura 1. Distribuição de frequência das comorbidades mais comuns apresentadas pelos pacientes.

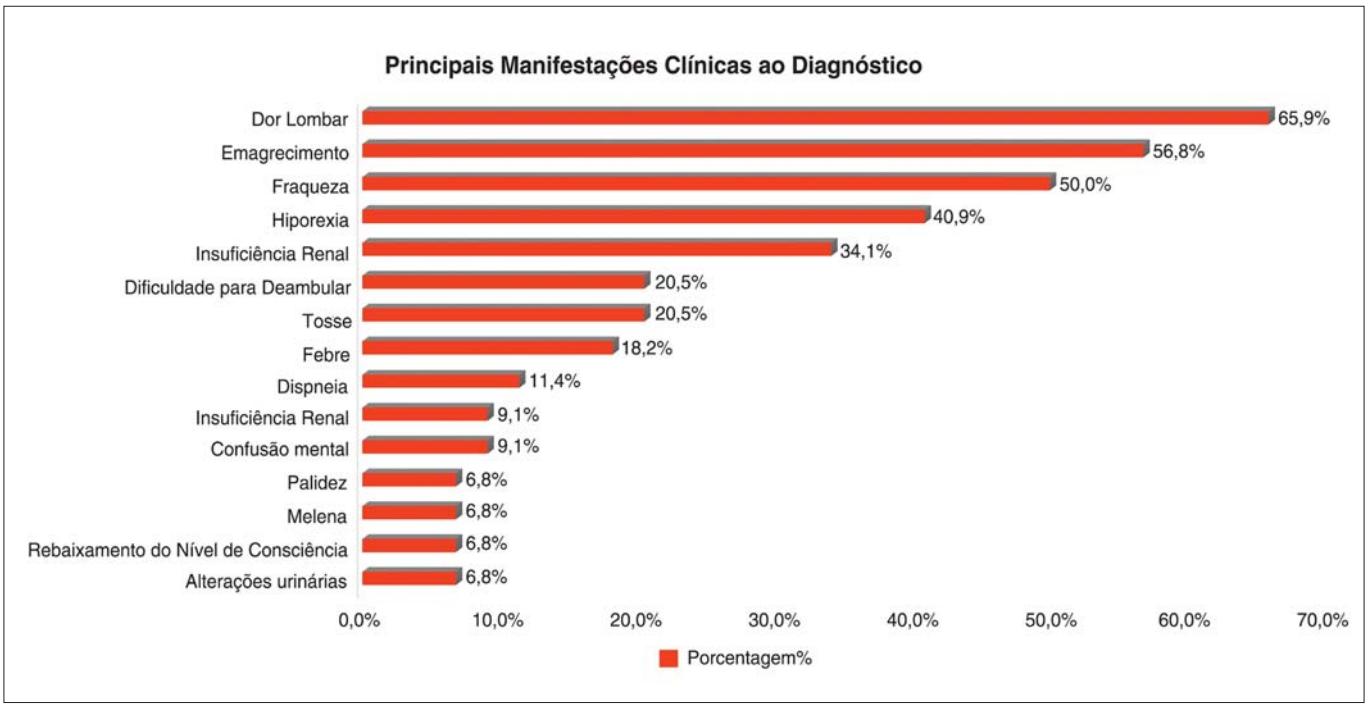


Figura 2. Distribuição de frequência das manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes.

A análise das alterações ósseas evidenciou que 65,9% dos pacientes possuíam lesões líticas ao diagnóstico, 20,5% (9) rarefações ósseas e 15,9% (7) fraturas patológicas.

A alteração laboratorial mais comum constatada entre os pacientes ao diagnóstico foi a anemia, tendo ocorrido em 95,5% (42) dos casos, sendo que 78,6% (33) eram classificadas como anemia normocítica normocrômica (ANN). Outra alteração significativa foi a anisocitose, que estava presente em 77,3% (34) dos hemogramas. A presença de hemácias em *rouleaux* foi observada em 11,4% (5) dos esfregaços sanguíneos ao diagnóstico. Com relação à contagem global de leucócitos e de plaquetas, a maior parcela dos pacientes apresentou resultados dentro da faixa de referência.

A respeito do cálcio sérico total, a maioria dos pacientes apresentou valores normais, 47,7% (21). As principais enzimas marcadoras de função renal, ureia e creatinina, se mostraram elevadas na maioria dos casos, 61,4% (27) e 79,5% (35), respectivamente. Mais da metade dos pacientes, 58,8% (25), estava com hiperproteinemia e foi constatada inversão da relação albumina/globulina em 77,3% (34) dos casos (Tabela 2).

Tabela 2 - Resultados dos principais exames laboratoriais de interesse realizados ao diagnóstico.

Analito	Mediana (Mínimo-Máximo)
Hemoglobina (g/dL)	9,0 (4,3-15,3)
VCM (fL)	92,2 (73-108,8)
HCM (pg)	30,5 (22,9-36,7)
RDW (%)	16,6 (12,2-23,2)
Leucócitos (/mm^3)	6910 (640-27330)
Plaquetas (/mm^3)	195000 (39000-582000)
Cálcio (mg/dL)	9,8 (7,1-13,3)
Ureia (mg/dL)	54 (16-277)
Creatinina (mg/dL)	1,7 (0,6-8,1)
Proteínas Totais (g/dL)	8,8 (5-13,1)
Albumina (g/dL)	2,4 (1,3-4,2)
Globulina (g/dL)	6,4 (2,3-11,5)

Quanto ao desfecho clínico, 54,5% (24) evoluíram a óbito. Desses, 45,8% (11) morreram em menos de um ano do diagnóstico, 50% (12) de 1 a 3 anos e 4,2% (1) após mais de 3 anos do diagnóstico. As principais causas diretas de morte foram choque séptico e parada cardiorrespiratória, ambas descritas em 29,2% (7) dos casos.

A média de sobrevida dos pacientes foi de 25,81±18,15 meses e concluiu-se que a presença de infecções ao diagnóstico de mieloma múltiplo tem correlação com menor sobrevida (p<0,0001) (Figuras 3 e 4).

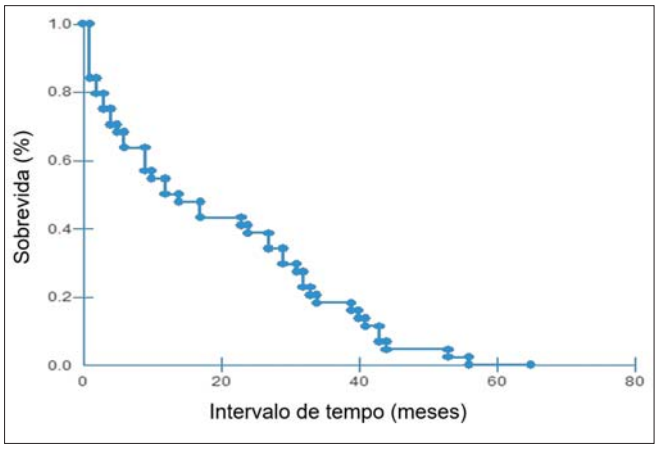


Figura 3. Sobrevida dos 44 pacientes incluídos no estudo após diagnóstico de MM.
Nota: Os traços representam os indivíduos que foram a óbito e os círculos representam os eventos censurados, com indivíduos que permaneceram em tratamento ao final do estudo ou que evadiram.

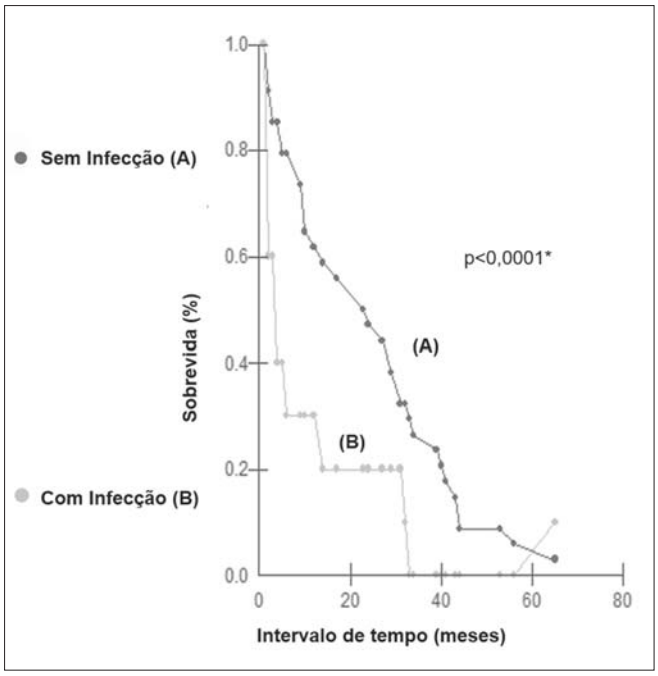


Figura 4. Curva de sobrevida dos 44 pacientes com ou sem infecções ao diagnóstico de mieloma múltiplo.
Nota: Associação significativa pelo Long Rank test (p<0,001). Os traços representam os indivíduos que foram óbito e os círculos representam os eventos censurados, com indivíduos que permaneceram em tratamento ao final do estudo ou que evadiram.

Todos os pacientes que evoluíram a óbito estavam com anemia no último hemograma realizado, sendo que 87,5% (21) eram classificadas como ANN. Constatou-se anisocitose em 100% dos hemogramas realizados antes do óbito. Com relação à contagem global de leucócitos, a maioria se apresentava sem alterações, 37,5% (9). Ainda sobre a avaliação do hemograma, 75% dos pacientes se apresentavam com plaquetopenia.

Quanto aos últimos exames bioquímicos realizados antes do óbito, observou-se que 70,8% (17) dos pacientes apresentaram hipocalcemia e elevação de ureia e creatinina em 87,5% (21) dos casos. Os resultados de proteínas totais realizadas antes do óbito mostraram valores elevados, baixos e normais na mesma proporção, 33,3% (8) cada. Constatou-se inversão da relação albumina/globulina em 95,8% (23) dos casos. Os valores mínimos, máximos e a mediana dos principais exames laboratoriais de interesse realizados antes do óbito dos pacientes estão especificados na Tabela 3.

Tabela 3 - Resultados dos últimos exames laboratoriais de interesse dos pacientes que evoluíram a óbito.

Analito	Mediana (Mínimo-Máximo)
Hemoglobina (g/dL)	7,8 (5,4-10,9)
VCM (fL)	88,1 (77,1-103,8)
HCM (pg)	29,4 (23,6-33,3)
RDW (%)	17,1 (14,6-24,2)
Leucócitos (/mm^3)	5915 (70-28650)
Plaquetas (/mm^3)	71500 (18000-371000)
Cálcio (mg/dL)	7,8 (4,8-13,2)
Ureia (mg/dL)	112 (28-149)
Creatinina (mg/dL)	3,9 (1,0-11,4)
Proteínas Totais (g/dL)	7,15 (4,1-11,9)
Albumina (g/dL)	1,8 (1,0-2,8)
Globulina (g/dL)	5,5 (2,5-10,6)

Dentre os pacientes que evoluíram a óbito, a maioria faleceu em um período inferior a um ano do diagnóstico. Foi estabelecida correlação prognóstica entre as variáveis clínico-laboratoriais descritas ao diagnóstico e o desfecho de óbito em menos de 12 meses do diagnóstico. As análises estatísticas mostraram que possuir ao diagnóstico idade superior a 60 anos (p= 0,002), infecções (p= 0,004), as manifestações clínicas fraqueza (p= 0,002), hiporexia (p= 0,013) e insuficiência renal (p= 0,017), ureia igual ou superior a 60 mg/dL (p= 0,049), creatinina igual ou superior a 2 mg/dL (p= 0,030), hiperproteinemia igual ou superior a 9,5 g/dL (p= 0,049), albumina menor ou igual a 3 g/dL (p= 0,038) e globulina maior ou igual a 4 g/dL (p= 0,038) ao diagnóstico foram significantes estatisticamente (p<0,05) e, portanto, relacionadas a um maior risco de óbito em menos de um ano.

DISCUSSÃO

A mediana de idade encontrada neste trabalho, de 63 anos, corroborou com resultados descritos em estudos realizados em outros hospitais brasileiros,[5,14] mas foi inferior ao descrito na literatura para outros países, como França e Suíça, onde a mediana de idade dos pacientes ao diagnóstico é superior aos 70 anos.[15,16]

A maioria dos pacientes do estudo era do sexo masculino, 63,6% (28), o que está em conformidade com o descrito pela literatura.[10,15,17,18] Sabe-se que a maior prevalência dessa neoplasia se dá em negros,[19] todavia, observou-se o maior número de casos em pacientes declarados pardos e brancos, 43,2%(19) e 38,6% (17), respectivamente. De acordo com dados Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, do censo de 2010, 43,59% da população residente de Mato Grosso do Sul se declarava parda e 47,28% branca, justificando os resultados encontrados neste trabalho.[20]

Estudo realizado em Taiwan[18] mostrou que as principais comorbidades associadas ao MM na população estudada eram fratura óssea, lesão renal e pneumonia. Já dados de um trabalho realizado em um hospital universitário do Rio de Janeiro indicaram HAS, diabetes e hipotireoidismo como as comorbidades mais prevalentes.[21] Esses resultados se assemelham aos obtidos no presente estudo, que destacou HAS, tabagismo e infecções com as principais comorbidades, sendo a pneumonia a maior causa dessas infecções. As outras doenças acima citadas também foram relatadas pelos pacientes ao diagnóstico em menor proporção.

A dor óssea é descrita pela literatura como principal manifestação clínica ao diagnóstico, estando relacionada à destruição óssea. Embora o achado mais comum relatado pelos pacientes do presente estudo tenha sido dor lombar, presente em 65,9% dos casos, é provável que isto se dê como consequência ao comprometimento ósseo acarretado por essa neoplasia. Outras manifestações comuns descritas em outros trabalhos são IR, fraqueza e emagrecimento, que também foram apresentadas como achados importantes neste projeto.[5,22]

A destruição óssea também é a responsável pelo aparecimento das lesões líticas, rarefações ósseas e fraturas, que são manifestações clínicas comuns consolidadas pela literatura[5,14,22] e que, como já era esperado, foram constatadas nos pacientes desse estudo.

A anemia é a complicação mais comum entre os pacientes, todavia suas taxas de prevalência variam de acordo com a população estudada. Estudo realizado por Tang e colaboradores na China em 2018[18] mostrou taxas de 35,8% dos pacientes com quadro de anemia ao diagnóstico. Já estudo realizado no Brasil, de 2006 a 2010,[21] evidenciou anemia em 87% dos casos. Nossos resultados foram mais próximos aos do último trabalho citado, uma vez que observamos que mais de 95,5% dos pacientes possuíam quadro de anemia ao diagnóstico. É importante salientar que mais de 80% dos casos de anemia foram classificados como ANN, o que está relacionado ao fato de que o principal mecanismo fisiopatológico responsável por essa

alteração hematológica é a condição denominada anemia de doença crônica.[23]

A observação de *rouleaux* eritrocitário é comum em pacientes com MM. Alguns estudos epidemiológicos trazem esse achado em mais de 80% dos pacientes na análise do sangue periférico,[24,25] estatísticas superiores ao encontrado nesse trabalho, de 11,4% de relatos de *rouleaux* eritrocitário nos hemogramas ao diagnóstico. Essa discrepância pode estar relacionada a uma falha nas descrições de alterações morfológicas eritrocitárias pelos profissionais microscopistas. A hipótese levantada poderá contribuir promovendo revisão das práticas e aprimoramento do serviço.

Como já citado anteriormente, a IR foi uma das principais manifestações clínicas constatadas ao diagnóstico, o que justifica as elevações de ureia e creatinina na maioria dos pacientes, 61,4% e 79,5% respectivamente. A dosagem de proteínas séricas evidenciou hiperproteinemia em mais da metade dos pacientes e inversão da relação albumina/globulina em 77,3% dos casos. Essas alterações são semelhantes ao descrito por outros estudos.[5,21,22]

Estudo de Sakae e colaboradores mostrou sobrevida dos pacientes de 37,53 ± 29,41 meses. Nosso trabalho mostrou uma sobrevida menor, de 25,81±18,15 meses. A progressão do MM varia amplamente de indivíduo a indivíduo e, apesar do tempo estimado médio de sobrevida ser de três a quatro anos, esse pode variar de menos de seis meses a mais de uma década.[7, 22]

As principais causas de morte entre os pacientes do estudo foram choque séptico e parada cardiorrespiratória, ambas indicadas como causas diretas do óbito em cerca de 30% dos casos. O choque séptico como um importante fator de mortalidade corrobora com nosso achado, que mostrou que a presença de infecções ao diagnóstico tem correlação com menor sobrevida. Estudos apontam as infecções como a principal causa de morte em pacientes com MM, devido à imunodeficiência gerada pela própria doença de base e à imunossupressão como resposta aos diferentes esquemas terapêuticos utilizados.[26]

Com relação aos últimos exames laboratoriais realizados daqueles pacientes que evoluíram a óbito, observou-se que a maioria manteve quadro de ANN e 75% se apresentavam plaquetopênicos. Além disso, mais de 85% dos pacientes apresentava elevações nas dosagens de ureia e creatinina, o que está de acordo com estudo de Hutchison et al.,[27] que associa a IR a uma menor sobrevida.

De acordo com trabalhos científicos e consensos sobre a doença, são importantes fatores prognósticos: idade, nível sérico de hemoglobina, albumina, dosagem de creatinina, cálcio sérico, β2-microglobulina, carga tumoral e presença de lesões líticas.[4,7,9] Em conformidade com o descrito, nosso trabalho mostrou correlação significativa entre idade superior a 60 anos, creatinina maior ou igual a 2 mg/dL e albumina menor ou igual a 3 g/dL ao diagnóstico e maior chance de óbito em menos de um ano. Além disso, evidenciou-se que, ao diagnóstico, a presença de infecções, relatos de fraqueza e hiporexia, insuficiência renal, elevação de creatinina, proteínas totais e globulina foram considerados fatores de mau prognóstico no presente estudo.

CONCLUSÃO

O estabelecimento de um perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com MM em um hospital público de Mato Grosso do Sul e a determinação de fatores prognósticos pode contribuir diretamente para o maior conhecimento da doença por parte dos profissionais de saúde, diagnóstico precoce e manejo da doença.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer em primeiro lugar a Deus, por todas as bênçãos concedidas a mim. Imensa gratidão a todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para que eu concluísse esse trabalho e mais uma etapa da minha vida.

Abstract

Objective: *To analyze epidemiological, clinical and laboratory data of patients with multiple myeloma (MM) who attended the Regional Hospital of Mato Grosso do Sul.* ***Methods:*** *We conducted a retrospective study of descriptive observational design, by collecting clinical and laboratory data, involving patients hospitalized from 2013 to 2017.* ***Results:*** *Forty-four patients were included in the study. The median age was 63 years, with a predominance of males. Systemic arterial hypertension and low back pain were, respectively, the most common comorbidity and clinical manifestation. A large portion of patients had lytic bone lesions. The main laboratory findings were anemia, increase of urea, creatinine and hyperproteinemia. More than half of patients died, being septic shock and cardiorespiratory arrest the main causes of death. The mean patient survival rate was 25.81 months. Significant correlations were established between the factors age, infections, weakness, hyporexia, renal insufficiency, increase of urea, creatinine, total proteins, globulins and hypoalbuminemia at diagnosis and a higher risk of death in less than one year.* ***Conclusion:*** *The obtained results will contribute to a better knowledge about this neoplasm in the population of Mato Grosso do Sul, impacting directly on the early diagnosis and management of this disease.*

Keywords

Epidemiology; multiple myeloma; health profile

REFERÊNCIAS

1. Mangan P. Recognizing multiple myeloma. Nurse pract. 2005;30(3):14-27. doi:10.1097/00006205-200503000-00003.
2. Ministério da Saúde (Brasil). Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM. Ministério da Saúde [acesso em 07 dez 2018]. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def.
3. American Cancer Society. What are the key statistics about multiple myeloma?. American Cancer Society, 2018 [acesso em 07 dez 2018). Disponível em: https://www.cancer.org/cancer/multiple-myeloma/about/key-statistics.html.

4. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2003 Jan;78(1):21-33. doi: 10.4065/78.1.21.
5. Silva ROP, Brandão KMA, Pinto PVM, Faria RMD, Clementino NCD, Silva CMF, Lopes AF. Mieloma múltiplo: características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico e estudo prognóstico. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. [Internet]. 2009 Apr;31(2):63-68. https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000013.
6. Hideshima T, Bergsagel PL, Kuehl WM, Anderson KC. Advances in biology of multiple myeloma: clinical applications. Blood. 2004; 104(3):607-618. doi:10.1182/blood-2004-01-0037.
7. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer. 1975;36(3):842-854. DOI: 10.1002/1097-0142 (197509) 36:3<842::aid-cncr2820360303>3.0.co;2-u
8. Durie BG, Kyle RA, Belch A, Bensinger W, Blade J, Boccadoro M, et al; Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. Hematol J. 2003;4(6):379-98. Erratum in Hematol J. 2004;5(3):285
9. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005;23(15):3412-3420. doi:10.1200/JCO. 2005.04.242. Erratum in J Clin Oncol. 2005 Sep 1;23(25):6281. Harousseau, Jean-Luc [corrected to Avet-Loiseau, Herve]
10. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, Richardson P, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. J Clin Oncol. 2015;33(26):2863-9. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
11. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria nº 708, de 6 de agosto de 2015. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília. 7 ago 2015.
12. Aguiar PM, Lima TM, Colleoni GWB, Storpirtis S. Efficacy and safety of bortezomib, thalidomide, and lenalidomide in multiple myeloma: an overview of systematic reviews with meta-analyses. Crit Rev Oncol Hematol. 2017; 113:195-212. doi:10.1016/j.critrevonc. 2017.03.014.
13. Ministério da Saúde (Brasil). Conselho Nacional de Saúde. Resolução n° 466, de 12 de dezembro de 2012, que trata de pesquisas e testes em seres humanos. Diário Oficial da União 13 jun 2013; seção 1.
14. Furini AAC, Encinas M, Alves MC, Madeira EB, Lima TAM, Rodrigues JF, Fazzio CSJ. Perfil de pacientes com diagnóstico patológico de mieloma múltiplo em hospital de ensino. Arq. Ciênc. Saúde. 2018 jan-mar: 25(1) 61-64.
15. Palmaro A, Gauthier M, Conte C, Grosclaude P, Despas F, Lapeyre M. Identifying multiple myeloma patients using data from the French health insurance databases: Validation using a cancer registry. Medicine (Baltimore). 2017;96(12):e6189. doi:10.1097/MD. 0000000000006189.
16. Andres M, Feller A, Arndt V; NICER Working Group. Trends of incidence, mortality, and survival of multiple myeloma in Switzerland between 1994 and 2013. Cancer Epidemiol. 2018;53:105-110. doi:10.1016/j.canep.2018.01.015
17. Hungria VT, Maiolino A, Martinez G, Duarte GO, Bittencourt R, Peters L, et al; International Myeloma Working Group Latin America. Observational study of multiple myeloma in Latin America. Ann Hematol. 2017;96(1):65-72. doi:10.1007/s00277-016-2866-9.
18. Tang CH, Liu HY, Hou HA, Qiu H, Huang KC, Siggins S, et al. Epidemiology of multiple myeloma in Taiwan, a population based study. Cancer epidemiol. 2018;55:136-41. doi:10.1016/j.canep. 2018.06.003
19. Benjamin M, Reddy S, Bradwley OW. Myeloma and race: a review of the literature. Cancer Metastasis Rev. 2003;22(1):87-93. doi:10.1023/a:1022268103136.
20. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (Brasil). Tabela 3175 - População residente, por cor ou raça, segundo a situação do domicílio, o sexo e a idade (Censo demográfico de 2010). Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2011 [acesso em 10 dez 2018]. Disponível em: https://sidra.ibge.gov.br/tabela/3175#notas-tabela.
21. Todaro J, Bigonha J, Borducchi DMM, Matos LL, Trufelli DC, Sales SMA, et al. Mieloma múltiplo: experiência de cinco anos em um Hospital Universitário. Einstein (São Paulo). 01/abr/2011;9(2 Pt 1):145-50. DOI: 10.1590/S1679-45082011AO2006.
22. Sakae TM, Santos NAF, Baldessar MZ. Sobrevida de pacientes portadores de mieloma múltiplo atendidos em hospital de referência no Sul de Santa Catarina. Rev Bras Clin Med. 2010;8 (3):216-21.
23. Cançado RD. Mieloma múltiplo e anemia. Rev. bras. hematol. hemoter.. 2007;29(1):67-76. [Internet]. 2007 Mar;29(1):67-76. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000100014&lng=en. https://doi.org/10.1590/S1516-84842007000100014.
24. Kaur P, Shah BS, Baja P. Multiple myeloma: a clinical and pathological profile. Gulf J Oncolog. 2014;1(16):14-20.
25. Subramanian R, Basu D, Dutta TK. Prognostic significance of bone marrow histology in multiple myeloma. Indian J Cancer. 2009; 46(1):40-5. doi: 10.4103/0019-509x.48594.
26. Oliveira AL, Nucci M. Infecção em mieloma múltiplo. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007; 29(1):77-85.
27. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A, et al; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. Nat Rev Nephrol. 2012;8(1):43-51. doi: 10.1038/nrneph.2011.168.

Correspondência
Caroline Silva Garcia
Av. Engenheiro Luthero Lopes, 36 - Bairro Aero Rancho V
Campo Grande- MS, Brasil

Perfil de susceptibilidade aos carbapenêmicos de bacilos Gram-negativos fermentadores da glicose isolados de hemoculturas

Carbapenem susceptibility profile of Gram-negative glucose fermenting bacilli isolated from hemocultures

Alessandra Lages Oliveira de Azevedo[1]
Kelly Maria Rêgo da Silva [2]
Iluska Martins Pinheiro[3]
Pedro Vinicius Martins Pimentel[4]
Tiago Marques Braga[4]

Resumo
As Enterobacteriaceae são bactérias Gram-negativas e frequentes causadoras de infecções hospitalares. Os carbapenêmicos (CROs) são considerados as mais recentes linhas de defesa contra infecções por microrganismos multirresistentes, no entanto o desenvolvimento de bactérias multirresistentes a esta classe medicamentosa tem prejudicado o tratamento farmacológico. Nesse sentido, o presente estudo trata-se de uma análise retrospectiva, tendo como objetivo avaliar o perfil de resistência e susceptibilidade de bacilos Gram-negativos fermentadores da glicose aos carbapenêmicos em isolados de hemoculturas positivas no período de janeiro de 2018 a janeiro 2019. Das 5.733 hemoculturas realizadas nesse período, cerca de 5,4% (311 amostras) foram positivas. Dentre essas, 34,4% (107 amostras) positivas para enterobactérias e 65,6% (204 amostras) positivas para outras espécies. Foi observada uma maior incidência de *Klebsiella pneumoniae* (34,6% dos casos), seguido pela *Klebsiella* sp. (28,9%) e a *Escherichia coli* (26,2%). Contudo, três (03) isolados de hemocultura da espécie *Klebsiella pneumoniae* se mostraram resistentes aos três antibióticos (ertapenem, meropenem e imipenem). Dois isolados de *Enterobacter cloaceae* também obtiveram resistência aos antibióticos utilizados e uma espécie de *Enterobacter aerogenes* mostrou-se resistente apenas ao ertapenem e meropenem e sensibilidade ao imipenem.

Palavras-chave
Enterobacteriacea; resistência; carbapenêmicos

INTRODUÇÃO

Enterobacteriaceae é a família de bactérias formadas por bacilos Gram-negativos capazes de fermentar glicose, reduzir nitrato a nitrito e mostrar resistência ao citocromo-oxidase negativa. Considerando os principais patógenos associados às infecções, destacam-se o *Klebsiella pneumoniae,* o *Escherichia coli* e o *Enterobacter* spp. Além desses, há os bacilos Gram-negativos não fermentadores, dos quais destacam-se principalmente *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumanni* e *Stenotrophomonas* spp.(1)

Klebsiella pneumoniae, produtora de carbapenemase (KPC), é uma betalactamase que pertence à classe A de Ambler e ao subgrupo 2f de Bush. Essa enzima confirma resistência a quaisquer agentes betalactâmicos como cefalosporinas, penicilinas, monobactâmicos e carbapenêmicos. Dentre outros, esse último grupo de antimicrobianos possui um amplo espectro e são usados frequentemente no tratamento de infecções promovidas por bactérias multirresistentes. À vista disso, para a terapêutica de microrganismos propulsores de KPC, remanesceram escassas opções de tratamento. Essa característica, juntamente ao fato de a KPC ter um alto poder de disseminação, conveniente à sua localização plasmidial, que facilita a transferência do gene interespécies, tem sido pretexto de preocupação em hospitais e instituições de saúde em todo o mundo.(2)

[1]Farmacêutica-Bioquímica. Universidade Federal da Paraíba (UFPA). João Pessoa-PB, Brasil.
[2]Biomédica. Faculdade Maurício de Nassau. Teresina-PI, Brasil.
[3]Farmacêutica-Bioquímica. Universidade Federal do Piauí (UFPI). Teresina-PI, Brasil
[4]Graduando do curso de Biomedicina. Centro Universitário Uninovafapi. Teresina-PI, Brasil.

Instituição: Centro Universitário de Saúde, Ciências Humanas eTecnológicas do Piauí - Uninovafapi. Teresina-PI, Brasil.
Suporte Financeiro: Todos os custos dos materiais de consumo foram arcados pelos acadêmicos do projeto.

Recebido em 15/12/2019
Aprovado em 11/09/2020
DOI: 10.21877/2448-3877.202100941

Os carbapenêmicos correspondem à classe de antimicrobianos de escolha no tratamento de infecções provocadas por cepas resistentes às penicilinas e às cefalosporinas de última geração. Seu uso, no entanto, deve ser controlado, pois esses agentes induzem a produção de AmpC, que pode estar associada à perda ou à expressão reduzida de proteínas chamadas porinas ou à superprodução de bombas de efluxo e à produção de carbapenemases. Cepas resistentes a carbapenêmicos já foram reportadas em diferentes continentes e diversos são os mecanismos envolvidos na resistência de patógenos a esta classe de fármacos, dentre eles a produção de enzimas.[3]

A produção de betalactamases forma o principal mecanismo relacionado à resistência aos antibióticos betalactâmicos, como penicilinas, cefamicinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenens. A enzima associa-se não covalentemente ao anel betalactâmico. O anel é, então, atacado pela hidroxila livre do lado do sítio ativo do resíduo de serina, resultando na formação de um grupo acil éster. A hidrólise finalmente libera a enzima ativa e o antibiótico hidrolisado inativo, formando água e ácido peniciloico.[4]

A principal preocupação em relação ao desenvolvimento da resistência aos carbapenêmicos está relacionada ao fato de eles serem utilizados no tratamento de infecções multirresistentes, às quais já não possuem a eficácia esperada em consequência do seu uso intensivo. Por essa razão, é cada vez mais importante conhecer o perfil de sensibilidade aos carbapenêmicos dessas bactérias oportunistas para a instituição do tratamento empírico correto.[5]

A Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2011, reconheceu o fenômeno das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) como um enorme empecilho à saúde pública e preconiza que as autoridades em âmbito nacional e regional aumentem as ações com vistas à diminuição do risco de serem adquiridas essas infecções. Os objetivos destinam-se a ser acordados em âmbito nacional ou regional em conciliação com demais propósitos de saúde nestas esferas.[6,7]

As hemoculturas têm papel primordial, pois na sepse pode haver microrganismos circulando na corrente sanguínea de forma contínua ou intermitente. Os microrganismos alcançam a circulação sanguínea a partir de um ou mais focos infecciosos, independentemente de sua localização e podem se instalar em outros tecidos, formando focos secundários. Entre 30% a 50% dos pacientes com sepse grave têm hemoculturas positivas.[8]

As infecções causadas por patógenos na circulação sanguínea têm sido de grande impacto sobre o diagnóstico e cuidados terapêuticos em pacientes imunodeprimidos, assim como outros fatores que podem comprometer a resposta imune do hospedeiro e aumentar a suscetibilidade às infecções. A identificação do microrganismo ocorre através de análise bacteriológica no sangue pela hemocultura e tem valor preditivo quanto ao diagnóstico, ao monitoramento e à triagem nos casos de septicemia. A identificação bacteriana em hemoculturas e a análise de suscetibilidade fornecem importantes indicadores para a redução da mortalidade por meio de uma terapêutica antibacteriana racional.[9] O presente estudo tem como objetivo avaliar o perfil de resistência e suscetibilidade de bacilos Gram-negativos fermentadores da glicose aos carbapenêmicos em isolados de hemoculturas positivas no período de janeiro de 2018 a janeiro 2019.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma análise retrospectiva da ocorrência de resistência aos carbapenêmicos provenientes de resultados de antibiogramas realizados a partir de hemoculturas positivas com crescimento de enterobactérias. O objeto de pesquisa é altamente descritivo, procurando sempre atingir o maior grau de correção possível dos dados, assegurando, assim, a confiabilidade do trabalho.

A pesquisa ocorreu no período de janeiro de 2018 a janeiro de 2019 na cidade de Teresina, Piauí, a partir de registros de dados de um laboratório de saúde pública daquele estado.

Os dados foram fornecidos pelo Comitê de Ética do laboratório onde os mesmos foram disponibilizados em tabelas utilizando-se os programas Excel e o sistema GAL. No arquivo constaram as seguintes informações: uma tabela com o número do laudo, microrganismo isolado e perfil de sensibilidade e resistência aos carbapenêmicos: ertapenem, meropenem e imipenem.

RESULTADOS

Foram analisados os dados de 5.733 hemoculturas realizadas no período de janeiro de 2018 a janeiro de 2019 (Figura 1), em aparelho semiautomatizado Bact Alert 3D e Vitek2, sendo 5,4% (311 amostras) positivas.

Dentre essas, 34,4% (107 amostras) foram positivas para enterobactérias e 65,6% (204 amostras) foram positivas para outras espécies (Figura 2).

Em relação aos microrganismos encontrados, foi observada uma maior incidência de *Klebsiella pneumoniea* (34,6% dos casos), seguido pela *Klebsiella* sp. (28,9%) e a *Escherichia coli* (26,2%). Os demais microrganismos foram *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Pantoea agglomerans* e *Serratia marcescens,* que estão descritos com menor incidência de isolados (Tabela 1).

Foram incluídos dados obtidos de acordo com a resistência aos carbapenêmicos ertapenem (ERT), imipenem (IPM) e meropenem (MPM), de janeiro de 2018 a janeiro

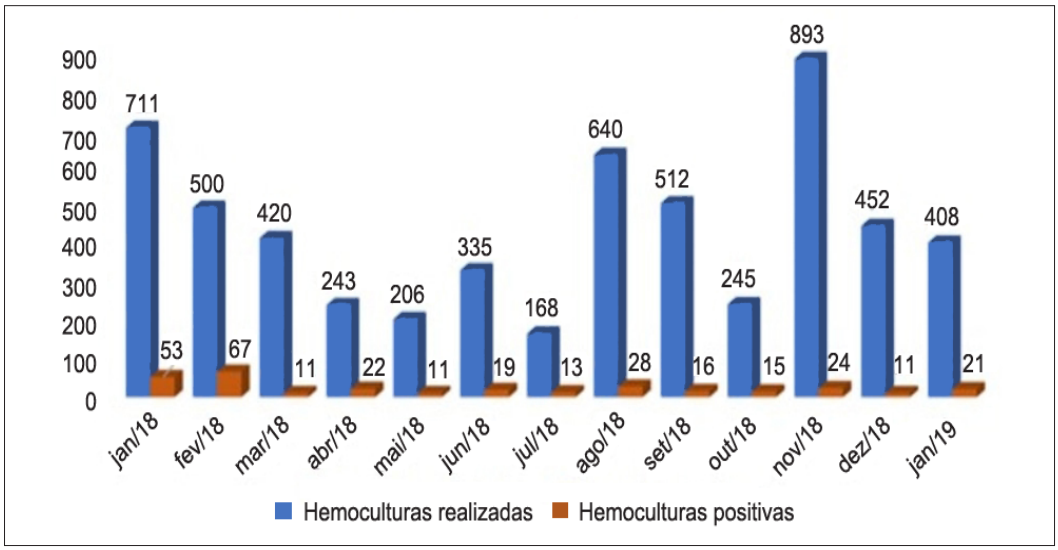


Figura 1. Número de hemoculturas realizadas no período de janeiro de 2018 a janeiro de 2019 coletadas em um laboratório de saúde pública do estado do Piauí.

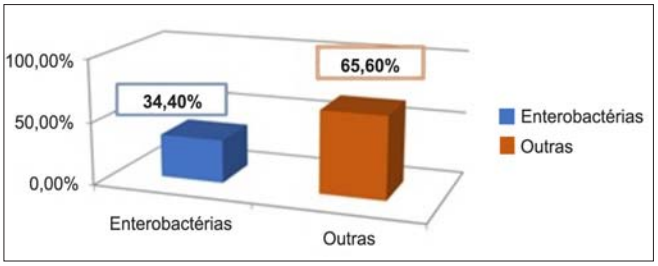


Figura 2. Percentual de isolados de hemoculturas positivas no período de janeiro de 2018 a janeiro de 2019 coletados em um laboratório de saúde pública do estado do Piauí.

Tabela 1 - Incidência de micro-organismos isolados de hemocultura no período de janeiro de 2018 a janeiro de 2019 processadas em um laboratório de saúde pública do estado do Piauí

Microrganismos isolados	Número de microrganismos	(%)
Klebsiella pneumoniae	37	34,6
Klebsiella spp.	31	28,9
Escherichia coli	28	26,2
Serratia marcescens	04	3,7
Salmonella typhi	02	1,9
Enterobacter cloacea	02	1,9
Pantoea agglomerans	01	0,9
Proteus mirabilis	01	0,9
Enterobacter aerogenes	01	0,9
Total	**107**	**100%**

de 2019 realizados por automação Vitek2, sendo realizada a manutenção a cada 12 meses, avaliada segundo as orientações do CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) vigente. Raros casos de resistência ao imipenem foram observados (4,7%), mas a resistência ao ertapenem (5,6%) e meropenem (5.6%) tiveram tendências parecidas (Tabela 2).

Tabela 2 - Percentual de resistência e suscetibilidade aos carbapenêmicos dos isolados clínicos de hemoculturas coletados em um laboratório de saúde pública do estado do Piauí no período de janeiro de 2018 a janeiro de 2019

Antibióticos	Sensível	Resistência	Número de Amostras
Ertapenem	94,4	5,6	6
Meropenem	94,4	5,6	6
Imipenem	95,3	4,7	5

Fonte: os autores

Foram observados três isolados de hemocultura da espécie *Klebsiella pneumoniae*, que se mostraram resistentes aos três antibióticos (ertapenem, meropenem e imipenem). Dois isolados de *Enterobacter cloaceae* também obtiveram resistência aos antibióticos utilizados e uma espécie de *Enterobacter aerogenes* mostrou-se resistente apenas ao ertapenem e meropenem e sensibilidade ao imipenem (Tabela 3).

Tabela 3 - Número de microrganismos resistentes aos carbapenêmicos

	Imipenem	Meropenem	Ertapenem
Klebsiella pneumoniae	3	3	3
Enterobacter cloaceae	2	2	2
Enterobacter aerogenes	-	1	1

Fonte: os autores

DISCUSSÃO

No presente estudo, 5.733 hemoculturas realizadas no período de janeiro de 2018 a janeiro de 2019 foram positivas, destacando-se uma prevalência de 34,4% (107 amostras) para enterobactérias e 65,6% (204 amostras) para outras espécies. Leão e colaboradores[4] observaram que a identificação bacteriana em hemoculturas e a análise de suscetibilidade das mesmas fornecem impor-

tantes indicadores para a redução da mortalidade por meio de uma terapêutica antibacteriana racional. Além disso, Cabral e Poveda[12] relataram que a decisão da terapia antimicrobiana é um dos fatores mais importantes a serem levados em consideração, já que muitos microrganismos desenvolvem resistência aos antibacterianos.

Os carbapenêmicos exibiram as menores taxas de resistência entre as enterobactérias. O estudo mostra essa resistência da *Klebsiella pneumoniae* ao ertapenem (5,6%) com tendências parecidas com a do meropenem; já a resistência ao imipenem foi de 4,7%, e tal fato corrobora com um estudo realizado por Moniz e colaboradores,[13] em Portugal, entre os anos de 2011 a 2015, em que observaram que o número de bactérias produtoras de ESBL triplicou, principalmente em cepas de *Klebsiella pneumoniae*, já que se trata de um patógeno oportunista, envolvido em um amplo espectro de infecções, como pneumonias, septicemias, infecções urinárias e meningites, principalmente em pacientes imunocomprometidos.

Este estudo está de acordo com o estudo de Gales et al.,[14] que encontraram uma taxa de sensibilidade aos antibióticos imipenem e meropenem (89%), e para o gênero *Enterobacter* spp., para o meropenem, o percentual de sensibilidade foi equivalente a 98%, enquanto que para o imipenem apenas 92%.

Segundo a *World Health Organization* (WHO)[15] *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* são exemplos notórios de bactérias que vêm apresentando resistência aos antimicrobianos carbapenêmicos. Diante disso, os resultados obtidos no presente estudo corroboram com a pesquisa realizada por Bratu et al.,[16] a qual envolveu 62 isolados de *K. pneumoniae* produtoras de KPC, e a resistência aos carbapenêmicos imipenem, meropenem e ertapenem foi de 98%, 96% e 100%, respectivamente.

Nesse estudo, em relação aos microrganismos encontrados foram observados três isolados de hemocultura da espécie *Klebsiella pneumoniae*, que se mostraram resistentes aos três antibióticos: ertapenem, meropenem e imipenem, e nenhum caso de resistência foi observado pelo microrganismo *Escherichia coli*. Como a maioria destes microrganismos proliferam-se rapidamente, associados ao uso indevido ou excessivo destes medicamentos pela população, a cada dia se tornam mais rápidos e oportunos no desenvolvimento de resistência aos mesmos.

De acordo com a Nota Técnica 01/2013 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa),[8] a terapia empírica apropriada para infecções por enterobactérias multirresistentes é a utilização de polimixina B ou polimixina E (colistina), em associação com um ou mais antimicrobianos, como aminoglicosídeos (gentamicina ou amicacina), carbapenêmicos (meropenem ou doripenem) e tigeciclina, evitando-se a utilização de monoterapia, devido ao risco de desenvolvimento de resistência.

Com base nos resultados apresentados, a incidência da sensibilidade aos antimicrobianos foi avaliada segundo as orientações do CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*)[17] vigente, dos isolados *E. coli*, *Klebsiella* spp. e *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Pantoea agglomerans* e *Serratia marcescens*. Esses resultados também são consideráveis para conduzir a terapia empírica. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS),[7] os microrganismos multirresistentes estão ameaçando vários tratamentos, além de estarem ampliando o tempo que as pessoas ficam doentes, aumentando também a morbimortalidade e tornando os tratamentos custosos às instituições.

Dados recentes do Relatório do Programa de Vigilância Antimicrobiana (Sentry)[18] mostram que, no Brasil, o gênero *Klebsiella* spp. foi o que apresentou menor taxa de sensibilidade aos antibióticos imipenem e meropenem (89%) comparado aos demais países latinoamericanos avaliados, cujos percentuais variam entre 92% e 99%. É possível verificar que os antimicrobianos com menor resistência são os carbapenêmicos. Alguns antibióticos são menos indutores da resistência, mas têm indicações limitadas e elevada toxicidade, fazendo com que os carbapenêmicos sejam os antimicrobianos mais utilizados.

As discrepâncias observadas na literatura, ou até mesmo a falta de resultados e informações para alguns microrganismos em diferentes regiões do Brasil, ressaltam a importância de estudos regionais. Assim, com o reconhecimento dos principais agentes etiológicos e do perfil de resistência da população local, é importante a observação de possíveis evoluções no decorrer dos anos para tornarem as decisões de tratamento bem mais seguras e eficazes.

CONCLUSÃO

Analisando-se os resultados deste estudo, o *Klebsiella pneumoniae* foi o microrganismo mais prevalente, coincidindo com outros estudos. Isso justifica uma necessidade de seguimento deste estudo, da implantação de metodologias moleculares de identificação de carbapenemases, bem como de uma política de vigilância epidemiológica. Contudo, evidencia-se a importância de se realizar o antibiograma para a identificação e a correlação dos antimicrobianos adequados para cada cepa de bactérias encontradas. Fica clara a responsabilidade dos profissionais de saúde ao receitar os medicamentos de acordo com o perfil de suscetibilidade do microrganismo, impedindo o uso indiscriminado dos mesmos.

Abstract

Enterobacteriaceae are Gram-negative bacteria and frequent causes hospital infections. Carbapenemic (CRO) are considered the latest lines

of defense against infections by multidrug-resistant microorganisms, however the development of multidrug-resistant bacteria in this drug class has impaired treatment pharmacological. The present study is a retrospective analysis, with the objective of evaluating the resistance and susceptibility profile from isolates in blood cultures from January 2018 to January 2019, from positive blood cultures with enterobacteria growth and analysis of antibiograms performed from fermenter Gram-negative glucose bacilli to carbapenem antimicrobials. Of the 5,733 blood cultures performed from January 2018 to January 2019, about 5.4% (311 samples) were positive. Among these, 34.4% (107 samples) positive for enterobacteria and 65.6% (204 samples) for other species. A higher incidence of Klebsiella pneumoniae *(34.6% of cases) was observed, followed by* Klebsiella *sp. (28.9%) and* Escherichia coli *(26.2%), however, three hemoculture isolates of the species* Klebsiella pneumoniae*, which were resistant to the three antibiotics (ertapenem, meropenem and imipenem). Two isolates of* Enterobacter cloaceae *also obtained resistance to the antibiotics used and one specie of* Enterobacter aerogenes *proved resistant only to ertapenem and meropenem and sensitivity to imipenem.*

Keywords
Enterobacteriacea; resistance; carbapenems

REFERÊNCIAS

1. Alves RPR. Estudo das principais enterobactérias responsáveis pelas infecções no âmbito hospitalar e comunitário: uma revisão. 2011. 30f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia). Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2011.
2. Cai JC, Yang W, Hu YY, Zhang R, Zhou HW, Chen GX. Deteccion of KPC-2 and qnrS1 in clinical isolates of Morganella morganii from China. Diagn Microbiol Infect Dis. 2012 Jun;73(2):207-9. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.03.013
3. da Silva MC, de Sousa RM, Padilha KG. Patient destination after discharge from intensive care units: wards or intermediate care units? Rev Lat Am Enfermagem. 2010 Mar-Apr;18(2):224-32. doi: 10.1590/s0104-11692010000200013.
4. Leão LS, Passos XS, Reis C, Valadão LM, Silva Mdo R, Pimenta FC. Fenotipagem de bactérias isoladas em hemoculturas de pacientes críticos [Phenotyping of bacteria isolated in blood cultures from critical patients]. Rev Soc Bras Med Trop. 2007 Sep-Oct; 40(5):537-40. Portuguese. doi: 10.1590/s0037-86822007000500009.
5. Silva RM, Traebert J, Galato D. Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) - producing Klebsiella pneumoniae: a review of epidemiological and clinical aspects. Expert Opin Biol Ther. 2012 Jun;12(6):663-71. doi: 10.1517/14712598.2012.681369.
6. Nordmann P, Schenkel M, Schwanbach KH, Colet CF. Carbapenemase producing Enterobacteriaceae: overview of a major public health challenge. Med Mal Infect. 2014 Feb;44(2):51-6. doi: 10.1016/j.medmal.2013.11.007
7. Organização Mundial da Saúde (OMS). Alerta sobre o perigo das superbactérias. Agência Brasil [internet]. 2011. [acesso em 2014 Dez. 20]. Disponível em: http://memoria.ebc.com.br/agencia brasil/noticia/2011-02-23/oms-alerta-sobre-perigo-das-superbacterias
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) - Nota Técnica nº 1/2013. Medidas para identificação, prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde por microrganismos multirresistentes. Brasília, DF, 2013.
9. Diament D, Salomão R, Rigatto O, Gomes B, Silva E, Carvalho NB, et al. Guidelines for the treatment of severe sepsis and septic shock - management of the infectious agent - diagnosis. Rev Bras Ter Intensiva. 2011 Jun;23(2):134-44. English, Portuguese.
10. Melo VV, Duarte IP, Soares AQ. Guia de Antimicrobianos. 1ª ed. Goiânia: 2012. p. 2-3.
11. Organização Mundial da Saùde (OMS). Alerta sobre o perigo das superbactérias. Agência Brasil [internet]. 2011. [acesso em 2014Dez. 20]. Disponível em: http://memoria.ebc.com.br/agenciabrasil/noticia/2011-02-23/oms-alerta-sobre-perigo-das-superbacterias
12. Cabral EV, Poveda VB. Microbiological profile and bacterial resistance at Intensive care unit. Rev Enferm UFPE 2008; 2(4): 312-7.
13. Moniz SB, Silva AR, Correia C, Torrinha A, Pereira AM, Amorim JC. Prevalência de ß-Lactamases de espectro estendido (ESBL) e Carbapenemases (KPC) em Escherichia Coli e Klebsiella Pneumoniae no Laboratório BMAC - Análise retrospetiva de 2011 a 2015. Acta Farmacêutica Portuguesa, Lisboa, v. 5, n. 1, p.45-51, 04 jul. 2016.
14. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram- negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). Diagn Microbiol Infect Dis. 2012 Aug;73(4): 354-60. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.04.007.
15. World Health Organization (WHO) www.who.int/hpvcenter/statiscs/dynamic/ico/contry.pdf/bra/pdf. Acesso em 01.02.2010.
16. Bratu S, Mooty M, Nichani S, Landman D, Gullans C, Pettinato B, et al. Emergence of KPC-possessing Klebsiella pneumoniae in Brooklyn, New York: epidemiology and recommendations for detection. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Jul;49(7):3018-20. doi: 10.1128/AAC.49.7.3018-3020.2005.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Supplement M100-S25, 31:1. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-fifth Informational, 2015.
18. Antimicrobial Surveillance Program - SENTRY (Latin America, 2008-2010). Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.10, n.19; p. 201157 4 .

Correspondência
Pedro Vinicius Martins Pimentel
Centro Universitário de Saúde, Ciências Humanas e Tecnológicas do Piauí - Uninovafapi
Rua Vitorino Orthiges Fernandes, 6123 - Uruguai
64073-505 – Teresina-PI, Brasil

O exame citopatológico como auxiliar no diagnóstico de patologias mamárias

The cytopathological examination as an auxiliary in the diagnosis of mamary pathologies

Pâmela Lazzarotto[1]
Vera Regina Vargas de Medeiros[2]
Gabriela Tramontina Treviso[3]
Georgia M Dexheimer[4]

Resumo
Objetivo: Determinar se o exame citopatológico é utilizado e se realmente é uma ferramenta válida como auxiliar no diagnóstico de patologias mamárias na prática clínica de médicos ginecologistas atuantes em municípios da Serra Gaúcha (RS). **Métodos:** Aplicaram-se questionários semiestruturados a 12 médicos ginecologistas, que posteriormente foram tabulados na planilha Microsoft Excel 2010 para a geração de dados. **Resultados:** Todos os médicos que responderam aos questionários já enviaram amostras para exame citopatológico de mama e 91,6% deles relataram que o exame auxiliou no diagnóstico. **Conclusão:** Foram obtidos resultados favoráveis para a citopatologia mamária, concluindo que este exame pode auxiliar no diagnóstico.

Palavras-chave
Exame citopatológico; mama; neoplasia

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tumor maligno mais frequente entre as mulheres no mundo, excluindo os cânceres de pele não melanoma, sendo considerado um problema de saúde pública mundial. Para o ano de 2012, em todo o mundo, 1,67 milhão de casos novos foi diagnosticado, o que correspondeu a 25,2% de todos os tumores femininos malignos, apresentando uma taxa de incidência de 43,3 casos para cada 100 mil mulheres. No Brasil, para o biênio de 2018-2019, a estimativa foi de 59.700 casos novos de câncer de mama, com um risco estimado de 56,33 casos a cada 100 mil mulheres. A detecção precoce das patologias mamárias, além de permitir o tratamento ainda no início, pode evitar a evolução para complicações e principalmente para neoplasias.(1)

Os exames utilizados para o rastreamento do câncer de mama são o autoexame das mamas (AEM), o exame clínico das mamas (ECM) e o exame mamográfico (MMG). O AEM é realizado pela própria mulher por meio da palpação nas mamas, sendo um exame de fácil execução que deve ser realizado entre o sétimo e o décimo dia do ciclo menstrual. O ECM deve ser realizado em todas as mulheres a partir dos 40 anos, todos os anos, por profissional treinado. O MMG é realizado por meio de raios-x, sendo capaz de detectar pequenas alterações no tecido mamário e permite diagnosticar um câncer de mama em fase bem precoce, diminuindo em até 30% a mortalidade.(2)

Existem outros métodos que complementam a detecção precoce do câncer de mama, como a ultrassonografia (US), a *core biopsy*, a biópsia percutânea, a citologia e a mamotomia. A US permite a diferenciação entre nódulos sólidos e císticos e deve ser interpretada em conjunto com a mamografia, além de ser o exame recomendado para mulheres com idade inferior a 40 anos. Já os outros exames destinam-se à confirmação citológica e histológica das lesões detectadas pela prática clínica e pelos métodos de imagem.(2)

Biópsias muito invasivas nem sempre são a melhor opção de escolha, pois expõe o paciente a riscos, complicações e desconfortos desnecessários, sendo que grande porcentagem representa apenas lesões benignas.(3)

O exame citopatológico é uma técnica menos invasiva, gerando menos riscos e complicações ao paciente, melhor custo-benefício e resultados rápidos e

[1]*Biomédica. Universidade do Vale do Taquari (Univates). Lajeado-RS, Brasil.*
[2]*Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI). Santo Ângelo-RS, Brasil.*
[3]*Biomédica Especialista - Feevale. Novo Hamburgo-RS.*
[4]*Doutora. Professora/ Universidade do Vale do Taquari (Univates). Lajeado-RS, Brasil.*

Instituição: Universidade do Vale do Taquari (Univates). Lajeado-RS, Brasil.

Recebido em 05/08/2019
Aprovado em 11/09/2020
DOI: 10.21877/2448-3877.202100887

precisos. O material para análise pode ser obtido através Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) de lesões palpáveis ou impalpáveis (quando guiado por US), ou pela própria secreção espontânea do derrame papilar.[4]

As categorias diagnósticas para o laudo podem ser:[5]

- *Inadequado/insuficiente:* Quando o material apresenta escassez celular ou artefatos que impedem à visualização.
- *Benigno:* Células normais, sem evidência suspeita de malignidade.
- *Atípico/indeterminado:* Células com características benignas, mas que podem apresentar atipia nuclear e perda da coesão.
- *Suspeito de malignidade:* Células com características atípicas mais marcadas que a categoria anterior, mas não suficientes para considerar malignidade.
- *Maligno:* Categoria usada quando o material está claramente maligno.

Portanto, o objetivo deste estudo foi determinar se o exame citopatológico é utilizado e se realmente é uma ferramenta válida como auxiliar no diagnóstico de patologias mamárias na prática clínica de médicos ginecologistas atuantes em municípios da Serra Gaúcha (RS).

MATERIAL E MÉTODOS

Quanto ao modo de abordagem, a pesquisa classifica-se como quantitativa. Quanto ao objetivo, trata-se de um estudo descritivo que utilizou como procedimento técnico o levantamento de dados de forma transversal.

A coleta dos dados foi realizada por meio de um questionário individual e semiestruturado aplicado a 12 médicos ginecologistas atuantes em municípios da região da Serra Gaúcha. Os participantes foram convidados a participar por meio de ligação telefônica, cujos contatos foram obtidos em listas telefônicas e páginas da internet. A pesquisadora agendou uma visita onde apresentou o objetivo do estudo, procedimento e o questionário, o qual poderia ser respondido durante a visita, ou deixado aos profissionais para ser respondido posteriormente, se assim o desejassem. O questionário foi composto pelas seguintes perguntas: "Você já atendeu pacientes com algum dos sintomas citados: massa palpável; massa não palpável (achado na mamografia ou ultrassonografia) e derrame papilar? Se sim, com que frequência?. Você já realizou coleta e encaminhamento de amostra para exame citopatológico? Se sim, o exame lhe auxiliou para o diagnóstico?"

Para a análise dos resultados obtidos durante a pesquisa, a fim de comparar e analisar as informações contidas nos questionários, os dados foram tabulados na planilha Microsoft Excel 2010 para a geração de gráficos.

RESULTADOS

Foram aplicados questionários para um total de 12 médicos ginecologistas atuantes em municípios do interior da Serra Gaúcha. A partir dos questionários respondidos, obteve-se a frequência e os tipos de lesões mais comuns encontrados na clínica médica. Pode-se observar que a lesão mais frequente foi a massa não palpável (Tabela 1).

Tabela 1 - Lesões de mama e suas frequências encontradas na clínica médica

Lesões	Frequência		
	1 x mês	> 1 x por mês	< 1 x por mês
Massa palpável	41,6% (n-5)	25% (n-3)	33,3% (n-4)
Massa não palpável	33,3% (n-4)	58,3% (n-7)	8,3% (n-1)
Derrame papilar	8,3% (n-1)	8,3% (n-1)	83,3% (n-10)

(n) = número de médicos ginecologistas

A fim de se avaliar a quantidade de encaminhamentos, questionou-se também se os médicos já haviam enviado o material para exame citopatológico e se o mesmo os auxiliara no processo de diagnóstico das patologias da mama. Pode-se observar que todos os médicos utilizaram este exame como auxiliar no diagnóstico e que ele teve valor importante neste processo, no qual todos (100%) afirmaram já ter realizado a coleta e encaminhamento de amostra para exame citopatológico de mama e 91,6% afirmaram que o exame os auxiliara no processo de diagnóstico.

Ainda, os médicos que responderam que já haviam realizado encaminhamento para exame citopatológico foram questionados em relação ao motivo do exame ter auxiliado ou não na conduta diagnóstica, sendo que apenas oito médicos (66,6%) relataram sua opinião (Tabela 2).

Tabela 2 - Transcrição da opinião dos médicos a respeito da sua experiência com o exame citopatológico de mama

Médicos	Transcrição
Médico 1	*"Quando a suspeita de malignidade é baixa, o citopatológico de mama me tranquiliza. Se a suspeita de malignidade é alta, ele pode confirmar o diagnóstico. Ele não me auxilia se a suspeita é alta e o citopatológico é negativo, porque preciso excluir malignidade com histopatológico"*
Médico 2	*"Para definir conduta e afastar malignidade."*
Médico 3	*"Pois além de elucidar o diagnóstico, é um exame de grande aceitação pela facilidade de execução e boa aceitação do paciente."*
Médico 4	*"Auxilia no complemento de outros achados de imagem para conclusão diagnóstica."*
Médico 5	*"Fazendo este exame que é simples e podemos ter análises baratas e de diagnóstico preciso."*
Médico 6	*"Afastando casos de neoplasia".*
Médico 7	*"Faz diagnóstico de patologia."*
Médico 8	*"Não define conduta no câncer de mama. Necessário realizar anatomopatológico."*

DISCUSSÃO

Os dados coletados neste estudo mostram que as massas palpáveis e as massas não palpáveis são os sintomas mais comuns encontrados na clínica médica, deixando o derrame papilar em terceiro lugar. Um estudo semelhante, realizado na cidade de Santo Ângelo (RS), avaliou prontuários médicos de pacientes atendidas em uma clínica de mastologia e que apresentavam queixas mamárias. Neste estudo, 47,8% (n-22) das pacientes relataram nódulos palpáveis, 19,5% (n-9) relataram ser assintomáticas (nódulos não palpáveis), 6,5% (n-3) derrame papilar e o restante relatou outros sintomas.[2] Outro estudo, realizado no Hospital do Câncer III (HCIII) do Instituto Nacional de Câncer (Inca) para tratamento e confirmação diagnóstica de lesões mamárias em 104 mulheres, apresentou resultados de nódulos mamários palpáveis para 51% das mulheres, 26% assintomáticas/nódulos não palpáveis e 6,7% com derrame papilar, ambos os resultados similares ao nosso estudo.[6] Conforme a literatura, o sintoma de derrame papilar é realmente bastante incomum, ocorrendo com prevalência de 5%-10% dos casos,[7] ao contrário do que ocorre com os nódulos, que apresentam frequência de 90% dos casos.[8]

O presente estudo demonstrou que todos os médicos questionados já realizaram esta técnica em algum momento e que ela os auxiliou no diagnóstico para 91,6% deles. Para os médicos que relataram sua experiência, de uma forma geral, o exame auxilia para elucidar o diagnóstico, definir a conduta, afastar malignidade, além de ser um método simples. No Departamento Clínico de Patologia, Citologia e Medicina Forense do Hospital Universitário de Mostar, foi realizado um estudo que avaliou a acurácia da citologia de mama e seu uso para o diagnóstico, indicando a citopatologia como uma ferramenta precisa e altamente confiável para o diagnóstico de tumores, além de ser um método simples, seguro e econômico.[9] Resultados compatíveis também com o estudo realizado no Hospital Universitário Fundación Alcorón, em Madri, que comparou os resultados da citologia de mama com a histopatologia, obtendo resultados similares e concordando que a citologia possibilita diagnosticar rapidamente lesões mamárias, com resultados estatisticamente significantes e altamente seguros.[10]

Quanto à opinião relatada do médico 1, um estudo realizado na Universidade de Yokohama, no Japão, buscou registro de todas as pacientes que haviam sido submetidas à PAAF e posterior *core-biopsy* ou biópsia cirúrgica. O resultado deste estudo demonstrou que a PAAF obteve excelente sensibilidade, especificidade e precisão, concluindo que a citopatologia é um excelente método diagnóstico, associado à clínica e aos achados de imagem, porém, quando não coincidem, ou quando os achados forem atípicos/suspeitos ou malignos, a investigação invasiva deve ser feita.[11] Resultados que corroboram com um estudo que revisou algumas doenças das mamas com ênfase no diagnóstico citopatológico, encontrando valores altos de sensibilidade, especificidade e precisão e sua necessidade para o diagnóstico, que deve ocorrer junto com o exame físico e mamográfico, fornecendo o tríplice diagnóstico.[12]

Em relação à opinião do médico 8, que relata que a citopatologia não define conduta no câncer de mama e que é necessário realizar anatomopatológico, um estudo realizado no Departamento de Patologia da Universidade da Flórida (EUA) traz resultados que indicam que a inutilidade da citopatologia de mama se dá quando seus resultados apresentam-se negativos ou insuficientes, mas que indicam grande suspeita no exame clínico ou de imagem, e, dessa forma, deve-se optar por realizar a análise histopatológica. Ainda, o mesmo estudo também traz que pacientes com resultados malignos confirmados, em alguns casos, não precisam ser submetidos às biopsias invasivas e que podem dar início a tratamentos neoadjuvantes.[13]

O resultado vindo do tríplice diagnóstico (exame clínico, de imagem e exame citopatológico) leva o médico a definir a melhor conduta para o paciente. Resultados benignos sugerem apenas o acompanhamento a cada seis meses, resultados malignos podem levar a exérese ou outros tratamentos, e resultados discordantes precisam de investigação mais profunda, levando a exérese/histopatológica.[14]

CONCLUSÃO

Com este estudo, foram obtidos resultados favoráveis para a citopatologia mamária. Todos os médicos que responderam ao questionário já realizaram coleta e encaminhamento de amostras e todos, com exceção de um, julgaram esse exame confiável, de fácil execução e boa aceitação do paciente, além de auxiliar no diagnóstico, resultados que concordam também com os outros estudos apresentados. Dessa forma, concluímos que a citopatologia mamária é um exame que pode ser utilizado para auxiliar no diagnóstico, evitando biópsias desnecessárias e, como consequência, menor custo e desconforto para os pacientes.

Abstract

Objective: *The objective of this study was to determine if the cytopathological examination is used and if it is indeed a valid tool to assist in breast disorders diagnosis in the clinical practice of gynecologists working in municipalities of Rio Grande do Sul state.* ***Methods:*** *Semi-structured questionnaires were applied to 12 gynecologists, who were later tabulated in the Microsoft Excel for data generation.* ***Results:*** *All the physicians who answered the questionnaires already sent samples for cytopathological examination of the breast and 91.6% of them reported that the examination was important in the*

diagnosis. ***Conclusion:*** *It was obtained favorable results for mammary cytopathology, concluding that this examination may aid in the diagnosis.*

Keywords
Cytopathological examination; breast; neoplasm

REFERÊNCIAS

1. Brasil, Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer Jose Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2017.
2. Weber AAP, Dalla-Corte E, Vargas VRA. Análise de exames citopatológico de mama e mamográficos no diagnóstico das doenças da mama, Santo Ângelo (RS), Brasil. Rev Bras Mastologia. 2012;22(4):124-130.
3. Bruening W, Fontanarosa J, Tipton K, Treadwell JR, Launders J, Schoelles K . Systematic review: comparative effectiveness of core-needle and open surgical biopsy to diagnose breast lesions. Ann Intern Med. 2010 Feb 16;152(4):238-46. doi: 10.7326/0003-4819-152-1-201001050-00190.
4. Associação Brasileira de Laboratórios de Anatomia Patológica e Citopatologia. O que? Citopatologia? 2018.
5. National Breast Cancer Centre. Breast Fine Needle Aspiration Cytology and Core Biopsy Aguide for Practice. 2004.
6. Rezende R, Koch A, Figueiredo A, Thuler CS. Causas do retardo na confirmação diagnóstica de lesões mamárias em mulheres atendidas em um centro de referência do Sistema Único de Saúde no Rio de Janeiro. Rev Bras Ginecol Obstet. 2009;31(2):75-81.
7. Chen L, Zhou WB, Zhao Y, Liu XA, Ding Q, Zha XM, Wang S. Bloody nipple discharge is a predictor of breast cancer risk: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2012 Feb;132(1):9-14. doi: 10.1007/s10549-011-1787-5.
8. Kösters JP, Gøtzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast câncer. Cochrane Database Syst Rev 2003;2003(2):CD003373. doi:10.1002/14651858.CD0033 73.
9. Miškovic J, Zoric A, Miškovic HR, Šoljic V. Diagnostic value of fine needle aspiration cytology for breast tumors. Acta Clin Croat. 2016;55(4):625-628. doi:10.20471/acc.2016.55.04.13.
10. Jimenez DE, Laguna ABD, Arantz SJ, Rocha AS, Goldaracena MJO, Pintos MA. Utilidad de la Punción com Aguja Fina em el diagnóstico de lesiones papilares benignas de la mama. Congresso SERAM, 2010, Madri.
11. Ishikawa T, Hamaguchi Y, Tanabe M, Momiyama M, Crishima T, Nnakatani Y, et al. False-positive and false-negative cases of fine-needle aspiration cytology for palpable breast lesions. Breast Cancer. 2007;14(4):388-392. doi:10.2325/jbcs.14.388.
12. Baú AR, Dalla Corte EA, Vargas VRA. Exame citológico do derrame papilar, fibroadenoma, lipoma, cistos mamários, papiloma intraductal e câncer de mama. Rev. bras. anal. clin. 44(2):115-122, 2012.
13. Rosa R, Mohammadi A, Masood S. The value of fine needle aspiration biopsy in the diagnosis and prognostic assessment of palpable breast lesions. Diag Cito. 2012;40(1)26-43. https://doi.org/10.1002/dc.21497.
14. Silva ACM, Couto HL, Leite NF, Fonseca FF, Antunes AMC, Freitas SMB, et al. Câncer de mama e patologias benignas: mastologia e equipe multidisciplinar. 154-162, 2012.

Correspondência
Pâmela Lazzarotto
Universidade do Vale do Taquari (Univates)
Av. Avelino Talini, 171 - Universitário.
95914-014 - Lajeado-RS, Brasil

Perfil de resistência a antimicrobianos de Enterobacteriaceae isoladas de secreção traqueal e hemocultura de pacientes em uma Unidade de Terapia Intensiva

Drug resistance profile of Enterobacteriaceae isolated from tracheal secretion and blood cultures of patients in an Intensive Care Unit

Carlos Alberto Medeiros Neto[1]
Maria Izabely Silva Pimentel[2]
Yasmin Alves Gomes[1]
Igor Vasconcelos Rocha[3]
Sibele de Oliveira Ribeiro[4]

Resumo
Objetivo: Verificar a presença e o perfil de resistência de enterobactérias frente a antimicrobianos, oriundas de secreção traqueal e hemocultura de uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI). **Métodos:** Utilizaram-se Ágar Mac Conkey, testes bioquímicos e coloração de Gram para identificação bacteriana. A identificação da resistência antimicrobiana ocorreu pelo método de disco-difusão e realizaram-se os testes de aproximação de disco e Hodge modificado para verificação da produção de ESBL e KPC, respectivamente. **Resultados:** Foram identificados nove isolados oriundos de secreção traqueal e oito de hemocultura: *Proteus mirabilis* (41%), *Serratia rubidaea* (17%), *Enterobacter aerogenes* (12%), *Enterobacter sakazaki* (6%), *Providencia rettgeri* (6%), *Klebsiella oxytoca* (6%), *Klebsiella pneumoniae* (6%) e *Escherichia coli* (6%). O teste de resistência antimicrobiana mostrou isolados com multirresistência: 35,3% foram produtores de ESBL e 41,1% de KPC. **Conclusão:** A identificação desses patógenos multirresistentes e de seus mecanismos de resistência é muito importante para que seja possível um tratamento eficaz e uma recuperação mais rápida para os pacientes.

Palavras-chave
Enterobacteriaceae; hemocultura; Unidades de Terapia Intensiva; resistência a antimicrobianos

INTRODUÇÃO

Pacientes de uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) apresentam estados críticos de saúde e encontram-se mais susceptíveis a adquirir infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS). Estas infecções possuem caracteres multifatoriais, sejam eles intrínsecos, como a saúde do paciente, ou extrínsecos, como o tempo de internação. Dentro do ambiente hospitalar, a UTI é o local que mais apresenta taxas de IRAS, consequentemente também apresenta os maiores índices de mortalidade. Amostras destes pacientes apresentam um alto padrão de resistência, principalmente urina, secreção traqueal e sangue, além dos procedimentos invasivos que contribuem significativamente para o aumento dos índices de infecção hospitalar. Como principais agentes etiológicos envolvidos nas IRAS, destacam-se as bactérias Gram negativas multirresistentes, sendo fundamental a identificação laboratorial destes como uma maneira de contribuir no direcionamento da antibioticoterapia.[1-4]

A secreção traqueal é um dos principais sítios de isolamento de microrganismos e trata-se da amostra biológica mais utilizada para o diagnóstico das infecções relacionadas com o trato respiratório, apresentando grande positividade para bactérias Gram negativas do grupo das enterobactérias.[5]

As hemoculturas são os exames realizados para observação da presença de microrganismos na corrente sanguínea e tratam-se de uma forma de diagnóstico de alta sensibilidade e especificidade, sugerindo, quando positivas, a disseminação de um processo infeccioso.[3,6] Silva et al.[7] destacam o isolamento de bactérias Gram positi-

[1]*Graduando de Biomedicina no Centro Universitário Tabosa de Almeida. Caruaru-PE, Brasil.*
[2]*Centro Universitário Tabosa de Almeida. Caruaru-PE, Brasil.*
[3]*Biomédico, Doutorando. Instituto Aggeu Magalhães. Recife-PE, Brasil.*
[4]*Biomédica, mestre em Biotecnologia, doutora em Ciências Biológicas, docente da Asces-Unita. Caruaru-PE, Brasil.*

Instituição: Centro Universitário Tabosa de Almeida. Caruaru-PE, Brasil.
Conflitos de interesse: sem conflitos de interesse.
Suporte financeiro: todo suporte financeiro foi de responsabilidade dos autores.

Recebido em 28/11/2019
Aprovado em 24/04/2020
DOI: 10.21877/2448-3877.202000927

vas nos quadros de bacteremia, entretanto, quando ocorre identificação de Gram negativas têm-se a prevalência das enterobactérias e podem apresentar um quadro de multirresistência aos antimicrobianos com significativa piora do quadro clínico dos pacientes.

As enterobactérias estão comumente relacionadas nas IRAS, destacando-se: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* spp., *Salmonella* spp., *Citrobacter* spp., predominando *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. e *Enterobacter* spp..[8]

A resistência antimicrobiana dessa família é um grande problema de saúde pública, sendo um fato que aumenta o tempo de internação dentro das UTIs.[5,9] Segundo o *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), a resistência aos antimicrobianos é um fenômeno relacionado à formação de isolados de microrganismos que são capazes de se desenvolver na presença de elevada concentração antimicrobiana. Há vários mecanismos de resistência envolvidos, destacando-se a produção de β-lactamases de espectro estendido (*Extended-Spectrum Beta-Lactamase*, ESBL) que tem sido o mais comum e importante mecanismo de resistência das enterobactérias, além da produção de carbapenemases e resistência à polimixina B.[10]

Neste contexto, objetivou-se verificar a resistência das enterobactérias aos antimicrobianos dispostos pelo CLSI, isoladas de pacientes de UTI de um hospital do Agreste Pernambucano, juntamente com a análise de seus principais mecanismos de resistência.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, descritivo e transversal onde foram avaliadas hemocultura e secreção traqueal dos pacientes em uma Unidade de Terapia Intensiva de um hospital de Caruaru-PE, no período de agosto de 2018 a setembro de 2019. As amostras de secreção traqueal e hemocultura foram selecionadas por conveniência e obtidas pelos profissionais de saúde do hospital de estudo e encaminhadas, sob condições adequadas no que se refere à biossegurança, para o Laboratório de Microbiologia da Asces-Unita.

As hemoculturas foram semeadas utilizando-se uma seringa de 3 mL, sendo retirados cerca de 0,25 mL de sangue do frasco de hemocultura e realizado o semeio por esgotamento em *Agar MacConkey*. A secreção traqueal foi entregue em frascos estéreis denominados "bronquinho", e em seguida semeada também em *Agar MacConkey*, com incubação a 37ºC durante 18-24 horas.[11]

Foi realizada coloração de Gram para observação e comprovação da morfologia bacteriana, e, após, realizou-se semeio nos testes bioquímicos *Agar Triple Sugar Iron* (TSI) para observação do metabolismo bacteriano frente aos açúcares contidos no meio para identificação laboratorial fenotípica, Ágar Citrato Simmons para observação do consumo de carbono, Ágar SIM (Sulfito, Indol e Motilidade) e Ágar Ureia.[12]

O teste para análise do perfil de resistência aos microbianos foi realizado a partir do método de disco-difusão de Kirby-Bauer em *Agar Mueller Hinton*, conforme proposto pelo CLSI. Foram utilizados os seguintes antibióticos: azitromicina (AZI), aztreonam (ATM), cefepime (CPM), cefotaxima (CTX), ciprofloxacina (CIP) e gentamicina (GEN).

O teste para verificação da produção de ESBL foi realizado pelo método de disco-difusão, sendo utilizadas cefalosporinas de 1ª e 3ª gerações e um inibidor de beta-lactamase, amoxicilina + ácido clavulânico (AMC), cefepime (CPM), ceftazidima (CAZ) e ceftriaxona (CRO). A AMC foi colocada centralmente no meio *Agar Mueller Hinton* e os outros discos foram posicionados a uma distância de aproximadamente 25 mm, com as placas sendo incubadas a 37°C por 18-24 horas. É considerado produtor de ESBL quando há formação de um halo ao redor do disco de amoxicilina + ácido clavulânico.[13]

Para se verificar a produção de *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC) foi realizado o teste de Hodge, - preparando-se uma suspensão de *Escherichia coli* (ATCC 25922) em soro fisiológico, ajustada à escala 0,5 de MacFarland. Preparou-se uma diluição de 1:10 em soro fisiológico, e, em seguida, com ajuda de um *swab* inoculou-se em uma placa de *Agar Mueller Hinton*. Foi inserido um disco de imipenem no centro da placa e em seguida realizou-se semeio com a amostra suspeita, sendo a placa incubada a 37ºC por 18 a 24 horas.[14] A confirmação de KPC foi verificada pela presença de uma deformidade no halo de inibição bacteriana.[13]

Ética

O presente estudo foi desenvolvido após a aprovação do hospital de estudo por meio da carta de anuência assinada pelo diretor do mesmo e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Tabosa de Almeida (Asces-Unita) sob o número de Parecer nº 3.200.710.

RESULTADOS

De 58 amostras clínicas utilizadas no estudo (49 de hemocultura e nove de secreção traqueal), todas apresentaram crescimento bacteriano, sendo vinte (34%) Gram negativas que foram utilizadas no estudo. Destas, 17 (85%) foram referentes a enterobactérias, sendo nove (53%) oriundas de secreção traqueal e oito (47%) de hemocultura. Em tais amostras foram identificadas *Proteus mirabilis* (41%), *Serratia rubidaea* (17%), *Enterobacter aerogenes* (12%), *Enterobacter sakazaki* (6%), *Providencia rettgeri* (6%), *Klebsiella oxytoca* (6%), *Klebsiella pneumoniae* (6%) e *Escherichia coli* (6%), conforme esquematizado na Figura 1.

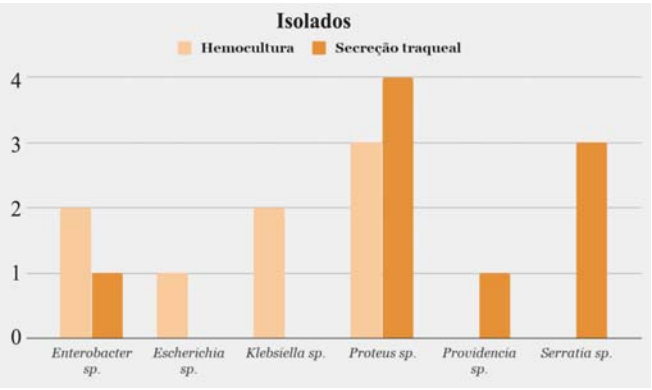


Figura 1. Principais enterobactérias isoladas no presente estudo na Unidade de Terapia Intensiva.

Analisando-se o perfil de resistência, foi verificado que 65% dos isolados tiveram resistência a azitromicina e aztreonam, 76% a cefepime e cefotaxima, 70% a ciprofloxacina e 35% a gentamicina. Dos isolados de *Serratia* spp., 33% apresentaram resistência a azitromicina e ciprofloxacina e 67% a aztreonam, cefotaxima e cefepime.

Setenta e um por cento das bactérias do gênero *Proteus* spp. encontradas mostraram resistência frente a azitromicina, cefepime, cefotaxima e ciprofloxacina, 57% a aztreonam e 43% a gentamicina, sendo duas delas resistentes a todos os antibióticos testados.

Quanto às cepas de *Enterobacter* spp., 68% revelaram resistência a gentamicina e 100% a azitromicina, aztreonam, cefepime, cefotaxima e ciprofloxacina. E a *Providencia* spp. encontrada mostrou resistência a aztreonam, cefepime e cefotaxima.

Das espécies de *Klebsiella* spp. encontradas, todas mostraram 100% de resistência à maioria dos antibióticos, exceto à gentamicina, em que essa porcentagem foi de 50%. O único isolado de *Escherichia* spp. apresentou resistência apenas à ciprofloxacina.

Em relação à produção de ESBL, 35% dos isolados apresentaram positividade para a mesma, sendo três *Proteus mirabilis*, duas *Enterobacter aerogenes* e uma *Klebsiella pneumoniae*, todas oriundas de hemocultura. Pode-se observar o halo ao redor do disco de AMC, indicando produção da enzima beta-lactamase (Figura 2).

Quarenta e um por cento dos isolados apresentaram positividade para produção da enzima KPC, sendo cinco *Proteus mirabilis*, um *Serratia rubidae* e um *Klebsiella oxytoca*. Observou-se a deformidade no halo formado ao redor do disco de IPM (Figura 3).

As Tabelas 1 e 2 separam os gêneros bacterianos, o perfil e o mecanismo de resistência em cada sítio de isolamento.

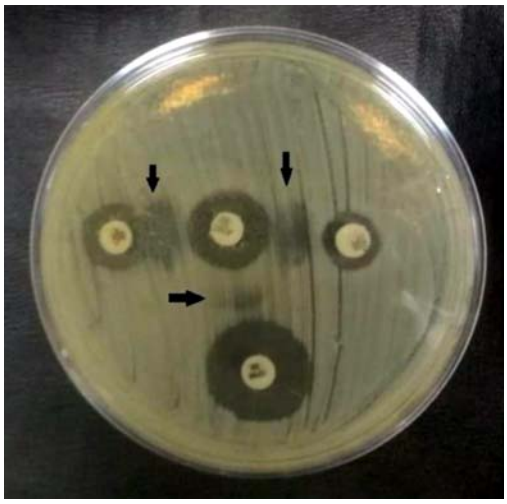


Figura 2. Positividade para produção de ESBL.
Fonte: autores



Figura 3. Positividade para produção de KPC.
Fonte: autores

Tabela 1 - Perfil e mecanismos de resistência de isolados em hemocultura

Resistência	*Proteus* spp.		*Enterobacter* spp.		*Klebsiella* spp.		*Escherichia coli*		*Serratia* spp.		*Providencia* sp.	
	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S
Azitromicina	100%	0%	100%	0%	100%	0%	0%	100%	-	-	-	-
Aztreonam	34%	66%	100%	0%	100%	0%	0%	100%	-	-	-	-
Cefepime	100%	0%	100%	0%	100%	0%	0%	100%	-	-	-	-
Cefotaxima	67%	33%	100%	0%	100%	0%	0%	100%	-	-	-	-
Ciprofloxacina	100%	0%	100%	0%	100%	0%	100%	0%	-	-	-	-
Gentamicina	67%	33%	100%	0%	50%	50%	0%	100%	-	-	-	-
ESBL	100%		100%		50%		0%		-		-	
KPC	50%		0%		-		-		33%		0%	

Tabela 2 - Perfil e mecanismos de resistência de isolados em secreção traqueal

Resistência	*Proteus* spp.		*Enterobacter* spp.		*Klebsiella*spp.		*Escherichia coli*		*Serratia* spp.		*Providencia* sp.	
	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S
Azitromicina	50%	50%	100%	0%	-	-	-	-	34%	66%	0%	100%
Aztreonam	50%	50%	100%	0%	-	-	-	-	66%	34%	100%	0%
Cefepime	50%	50%	100%	0%	-	-	-	-	66%	34%	100%	0%
Cefotaxima	50%	50%	100%	0%	-	-	-	-	66%	34%	100%	0%
Ciprofloxacina	50%	50%	100%	0%	-	-	-	-	34%	66%	0%	100%
Gentamicina	25%	75%	0%	100%	-	-	-	-	34%	66%	0%	100%
ESBL	0%		0%		-		-		0%		0%	
KPC	50%		0%		-		-		33%		0%	

DISCUSSÃO

A ordem Enterobacterales está presente em várias situações, podendo ser encontrada na microbiota intestinal ou como causadora de infecções severas com alta capacidade de resistência aos antimicrobianos. Dentro do ambiente hospitalar são comumente isoladas em secreção traqueal, hemocultura, urocultura e escarro.[15,16]

Carvalho e Gontijo Filho[17] e Paredes[18] mostram que, na UTI, das bactérias Gram negativas isoladas, prevaleceram as da família Enterobacteriaceae, corroborando com o presente estudo, que, de 20 isolados Gram negativos, 17 foram enterobactérias, com um representativo de 85%.

A hemocultura é um tipo de amostra altamente encontrada na UTI e está relacionada a bacteremia de alta letalidade.[15] Magalhães et al.[16] observaram em seu estudo um crescimento bacteriano de 22% nas amostras de hemocultura, sendo contrário ao presente estudo, que obteve 100% de crescimento bacteriano. No nosso estudo, dentro das cepas oriundas de hemocultura, o gênero mais isolado foi *Proteus* spp., tendo outras pesquisas na literatura que observaram o mesmo.[19-21] Houve outros bacilos isolados que estão frequentemente relacionados a altas taxas de infecções hospitalares, como *Enterobacter* spp. e *Escherichia* spp., conforme outros estudos.[16,19] É perceptível que não são tão citados na literatura quando os relacionam à hemocultura.

Em relação a secreção traqueal, Carvalho et al.[22] relataram um crescimento bacteriano de 59% das amostras em sua pesquisa, em contraste com os 100% de crescimento no presente estudo. Debarba et al.[5] e Carvalho et al.[22] alegaram que a prevalência dos achados são de Gram negativos, sendo observado também no nosso estudo, onde 100% dos achados foram Gram negativos. De acordo com Serafim et al.,[23] o predomínio de Gram negativos nessas amostras advém de sua versatilidade nutricional, a qual propõe uma sobrevida no ambiente hospitalar, sendo o objetivo do presente estudo.

Souza,[24] em sua pesquisa de Prevalência de microrganismos em secreção traqueal em pacientes da UTI de hospital público, mostrou que, de 108 amostras, 10,3% foram do gênero *Enterobacter* spp., 13,4% de *Serratia* spp. e 23,1% de *Proteus* spp., apresentando resultados semelhantes ao presente estudo, com maior presença de *Proteus* spp. (23,5% dos isolados). Em relação a *Escherichia* spp. e *Klebsiella* spp., o presente estudo não teve nenhum isolado desses gêneros nessa amostra clínica, o que não aconteceu na pesquisa já citada,[24] que teve um percentual de 0,9% de ambos os gêneros.

Paredes,[18] em sua Pesquisa de enterobactérias oriundas na UTI, obteve 92,3% dos isolados derivados de secreção traqueal, prevalecendo em relação aos isolados do sangue, o que aconteceu também no presente estudo, que apresentou 52,9% dos isolados em secreção traqueal.

Caracterizada como um problema de saúde pública, a resistência microbiana está altamente relacionada à morbidade, mortalidade e elevação dos custos durante a assistência, o que colabora com o agravo das infecções nas unidades de terapia intensiva.[15]

Os isolados obtiveram maior resistência à classe das cefalosporinas de 3ª e 4ª gerações (76,4% resistentes à cefepime e cefotaxima), indo de encontro à literatura.[25] Mota et al.,[21] em sua pesquisa de Perfil e prevalência de resistência aos antimicrobianos de bactérias Gram-negativas isoladas de pacientes de uma unidade de terapia intensiva, mostrou grande resistência a quinolonas (88,8%), assemelhando-se à presente pesquisa, que foi a segunda classe em que os isolados tiveram maior resistência, representativo de 70,5%.

No estudo de Basso et al.,[26] o isolado *Proteus* spp. obteve 100% de resistência aos antibióticos cefotaxima e ciprofloxacina, prevalecendo em relação ao presente estudo, em que as bactérias desse gênero isolados de hemocultura apresentaram taxa de resistência de 100% e 67% aos antibióticos citados, respectivamente, e de 50% para ambos os antibióticos nos isolados de secreção traqueal.

Em pesquisa do Perfil microbiológico relacionado à assistência à saúde em uma unidade de terapia intensiva em um hospital da Zona da Mata mineira,[27] em amostras

de secreção traqueal, hemocultura e outras, dois isolados de *Enterobacter* spp. foram 100% resistentes a cefepime e ciprofloxacina, corroborando com a presente pesquisa. Além disso, também a alguns antibióticos da classe de cefalosporinas de 3ª geração e beta-lactâmicos, que no presente estudo foram utilizados cefotaxima e aztreonam, respectivamente.

No presente estudo, o gênero *Escherichia* spp. obteve 100% de resistência à ciprofloxacina, tendo resultados semelhantes em um estudo do Peru,[18] onde 85,1% dos isolados de *Escherichia* spp. tiveram resistência a esse antibiótico. O mesmo corroborou com o presente estudo, onde o gênero *Klebsiella* spp. obteve 50% de sensibilidade à gentamicina. *Escherichia* spp. e *Klebsiella* spp. estão entre as quatro bactérias classificadas como prioridade crítica de resistência.[18]

De forma geral, os isolados de *Serratia* spp. e *Providencia* spp. dessa pesquisa foram encontrados apenas na secreção traqueal e mostraram uma alta taxa de resistência a aztreonam, cefepime e cefotaxima.

A resistência bacteriana tem vários mecanismos, na família Enterobacteriaceae o mais importante tem sido a produção de betalactamases do tipo ESBL e KPC.[28]

No presente estudo, todos os isolados produtores de ESBL foram oriundos de hemocultura. Silva et al.,[7] em sua pesquisa de frequência de betalactamase de espectro estendido (ESBL) em isolados de hemoculturas, observaram 77,33% de produtores de ESBL no universo de trinta amostras de Gram negativos, assemelhando-se com o nosso estudo, que detectou 75% de produtores dessa enzima nas amostras de hemocultura. Neste estudo foram encontrados quatro gêneros bacterianos, sendo dois deles, *Proteus* spp. e *Enterobacter* spp., também isolados no trabalho de Silva et al.[7] Todos os isolados de ESBL foram altamente resistentes aos antibióticos testados.

Paula et al.[29] relatam que, na literatura, as taxas de *Proteus* spp. oriundos de secreção traqueal e sangue produtores de carbapenemases são poucas, porém, quando encontradas, é de suma preocupação. No presente trabalho, esse gênero bacteriano foi o isolado que mais apresentou positividade para a produção de KPC, com um representativo de 30%. Um isolado de *Serratia* spp. e um de *Klebsiella* spp. também foram produtores desta enzima.

CONCLUSÃO

As Enterobactérias encontradas neste estudo apresentaram grande resistência aos antibióticos testados. Esses microrganismos mostraram-se produtores de ESBL e KPC, que são os mecanismos de resistência mais envolvidos nessa família, alguns até mostrando produção simultânea dessas duas enzimas, trazendo então uma preocupação maior em relação aos mesmos. Estudos como este podem ajudar o profissional a adquirir uma antibioticoterapia mais eficaz para o paciente.

Agradecimentos

Ao laboratório de microbiologia do Hospital Regional do Agreste, que nos disponibilizou as amostras.

Abstract

Objective: *Check the presence and resistance profile of enterobacteria against antimicrobials, from tracheal secretion and blood culture from an Intensive Care Unit (ICU).* ***Metods:*** *Mac Conkey Agar, biochemical tests and Gram were used for bacterial identification. Antimicrobial resistance was identified by the disc diffusion method and the disc approach and modified Hodge tests were performed to verify the production of ESBL and KPC, respectively.* ***Results:*** *Nine isolates from tracheal secretion and eight from blood culture were identified:* Proteus mirabilis *(41%),* Serratia rubidaea *(17%),* Enterobacter aerogenes *(12%),* Enterobacter sakazaki *(6%),* Providencia rettgeri *(6%),* Klebsiella oxytoca *(6%),* Klebsiella pneumoniae *(6%) and* Escherichia coli *(6%). The antimicrobial resistance test showed multiresistant isolates: 35.3% were producers of ESBL and 41.1% of KPC.* ***Conclusion:*** *The identification of these multiresistant pathogens their resistance mechanisms is very important for effective treatment and faster recovery for patients.*

Keywords

Enterobacteriaceae; blood culture; Intensive Care Unit; drug resistance

REFERÊNCIAS

1. Souza MAS, Nascimento GC, Bim FL, Oliveira LB, Oliveira ADS. Infecções hospitalares relacionadas a procedimentos invasivos em unidades de terapia intensiva: revisão integrativa. Rev Pre Infec e Saúde. 2017;3(3):49-58. Disponível em: http://www.ojs.ufpi.br/index.php/nupcis/article/download/4251/pdf.
2. Ruschel BD, Rodrigues DA, Formolo F. Perfil de resultados de hemoculturas positivas e fatores associados. RBAC. 2017;49(2): 158-63. Disponível em: http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2017/08/RBAC-vol-49-2-2017-ref.-503-finalizado.pdf.
3. Leão LSNO, Passos XS, Reis C, Valadão LMA, Silva MRR, Pimenta FC. Fenotipagem de bactérias isoladas em hemoculturas de pacientes críticos. Rev Soc Bras Med Trop. 2007;40(5):537-40. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v40n5/a09v40n5.pdf.
4. Costa FJMD. Resistência à Polimixina B em bactérias gram-negativas carbapenemos resistentes isoladas em hospitais do Rio Grande do Norte. Natal. Dissertação [Mestrado em Ciências Biológicas] - Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2017. Disponível em: https://repositorio.ufrn.br/jspui/handle/123456789/23159.
5. Debarba E, Silvero KSV, Teixeira JJV, Silva CM, Peder LD. Prevalência microbiana em secreções traqueais de pacientes em unidade de terapia intensiva - Experiência de 4 anos. JIC. 2018;7(1). Disponível em: http://www.jic-abih.com.br/index.php/jic/article/view/188/pdf.
6. Araújo MRE. Hemocultura: recomendações de coleta, processamento e interpretação dos resultados. J Infect Control. 2012;1(1):08-19. Disponível em: http://www.iqg.com.br/pbsp/img_up/01355393320.pdf.
7. Silva RCG, Silva AC, Oliveira SR. Resistência microbiana e frequência de betalactamase de espectro estendido (ESBL) em isolados de hemoculturas. J Bras Patol Med Lab. 2014 dez;50(6):421-7. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v50n6/1676-2444-jbpml-50-06-0421.pdf.

8. Lavagnoli LS, Bassetti BR, Kaiser TDL, Kutz KM, Junior CC. Fatores associados à aquisição de Enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2017;25:e2935. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v25/pt_0104-1169-rlae-25-e2935.pdf.
9. Marques JB, et al. Molecular characterization of Enterobacteriaceae resistant to carbapenem antimicrobials. J Bras Patol Med Lab. 2015;5(3):162-5. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v51n3/1676-2444-jbpml-51-03-0162.pdf.
10. Santos JG, Fonseca BO, Bello AR, Pereira JAA. Avaliação de transferência de marcadores de resistência por conjugação em enterobactérias resistentes aos antimicrobianos e telurito de potássio no ambiente hospitalar. Revista Pensar. 2018;4:30-41. Disponível em: http://revistapensar.com.br/biologia/pasta_upload/artigos/a159.pdf.
11. Oliveira MEF, Araújo DG, Oliveira SR. Resistance of non-fermenting Gram-negative bacilli isolated from blood cultures from an emergency hospital. J Bras Patol Med Lab. 2017 Apr;53(2):87-91. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442017000200087&lng=en.
12. Tortora GJ, Funke BR, Case CL. Microbiologia. 12th ed. Porto Alegre: ARTMED; 2017.
13. Organização Pan-Americana da Saúde. Boas Práticas em Microbiologia Clínica. 1ª ed. são Paulo: Unifesp; 2008.
14. Laborclin Produtos para Laboratórios Ltda. Manual de Antibiograma. Rev 16. 2019 Mar. Disponível em: https://www.laborclin.com.br/wp-content/uploads/2019/05/Manual_antibiograma_2019.pdf.
15. Basso ME, Pulcinelli RSR, Aquino ARC, Santos KF. Prevalência de infecções bacterianas em pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva (UTI). RBAC. 2016;48(4):383-8. Disponível em: http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2017/04/RBAC-vol-48-4-2016-ref.-307.pdf.
16. Magalhães LS, Abreu ES, Pussente CG, Oliveira CGA. Incidência e perfil de sensibilidade e resistência das estirpes bacterianas isoladas das hemoculturas de um hospital oncológico. Revista Científica da FAMINAS. 2014 Mai-Ago;10(2):39-53. Disponível em: http://www.faminas.edu.br/upload/downloads/20141126155759_473711.pdf.
17. Carvalho RH, Gontijo Filho PP. Epidemiologically relevant antimicrobial resistance phenotypes in pathogens isolated from critically ill patients in a brazilian university hospital. Braz. J. Microbiol. 2008;39:623-30. Disponível em: http://www. scielo.br/pdf/bjm/v39n4/arq05.pdf.
18. Paredes LYR. Resistencia antimicrobiana de enterobacterias en pacientes de unidade de cuidados intensivos. Trujillo. Tese [Título de médico cirurgião] - Facultad de Medicina, Universidad Privada Antenor Orrego; 2015. Disponível em: http://repositorio. upao.edu.pe/bitstream/upaorep/1604/1/Rodriguez_Paredes_Antimicrobiana_Enterobacterias_Cuidados.pdf.
19. Dallacorte TS, Indras DM, Teixeira JJV, Peder LD, Silva CM. Prevalência e perfil de sensibilidade antimicrobiana de bactérias isoladas de hemoculturas realizadas em hospitais particulares. Rev Inst Adolfo Lutz. 2016;75:1702. Disponível em: http://www.ial.sp.gov.br/resources/insituto-adolfo-lutz/publicacoes/rial/10/rial75_completa/artigos-separados/1702.pdf.
20. Freire ILS, Araujo RO, Vasconcelos QLDAQ, Menezes LCC, Costa IKF, Torres GF. Perfil microbiológico, de sensibilidade e resistência bacteriana das hemoculturas de unidade de terapia intensiva pediátrica. Rev Enferm UFSM. 2013 Sep-Dec;3(3):429-39. Disponível em: https://periodicos.ufsm.br/reufsm/article/view/8980/pdf.
21. Mota FS, Oliveira HA, Souto RCF. Perfil e prevalência de resistência aos antimicrobianos de bactérias Gram-negativas isoladas de pacientes de uma unidade de terapia intensiva. RBAC. 2018;50(3):270-7. Disponível em: http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2019/01/RBAC-vol-50-3-2018-ref-740-final.pdf.
22. Carvalho MAP, Meneses LBA, Souto RADM, Barros MAA, Moraes MN, Cordeiro RC. Revista de Enfermagem, UFPE Online. 2013 set;7(9):5366-742013. Disponível em: https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/download/11818/14215.
23. Serafim SD, Souza JA, Soares JC, Forno NLF. Coleta de secreção traqueal: estudo comparativo de técnicas. Saúde (Santa Maria). 2015 Jan-Jul;41(1):57-64. Disponível em: https://periodicos.ufsm.br/revistasaude/article/view/11376/pdf.
24. Souza GM. Prevalência de microrganismos em secreção traqueal em pacientes da UTI de hospital público. 2011 Nov. Disponível em: https://www.webartigos.com/artigos/prevalencia-de-microrganismos-em-secrecao-traqueal-em-pacientes-da-uti-de-hospital-publico/80302.
25. Furtado DMF, Silveira VS, Carneiro ICRS, Furtado DMF, Kilishek MP. Consumo de antimicrobianos e o impacto na resistência bacteriana em um hospital público do estado do Pará, Brasil, de 2012 a 2016. Rev Pan Amaz Saude. 2019;10. Disponivel em: http://scielo.iec.gov.br/pdf/rpas/v10/2176-6223-rpas-10-e201900041.pdf.
26. Basso ME, Pulcinelli RSR, Aquino ARC, Santos KF. Prevalência de infecções bacterianas em pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva (UTI). RBAC. 2016;48(4):383-388. Disponível em: http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2017/04/RBAC-vol-48-4-2016-ref.-307.pdf.
27. Correa MEG, Fidelis CF, Valadares FD, Neto JAR, Ribeiro VSS, Soares CQG. Perfil microbiológico relacionado à assistência à saúde em uma unidade de terapia intensiva em um hospital da Zona da mata Mineira. Revis Científica Fagoc Saúde. 2018;3(1):49-58. Disponível em: https://revista.fagoc.br/index.php/saude/article/view/340/305.
28. Oliveira CBS, Dantas VCB, Neto RM, Azevedo PRM, Melo MCN. . Frequência e perfil de resistência de Klebsiella spp. em um hospital universitário de Natal/RN durante 10 anos. Rev Bras Patol Med Lab. 2011;47(6):589-594. Disponível em: https://www.redalyc.org/pdf/3935/393541963003.pdf.
29. Paula VG, Quintanilha LV, Silva FAC, Rocha HF, Santos FL. Enterobactérias produtoras de carbapenemase: prevenção da disseminação de superbactérias em UTI's*. Universitas: Ciências da Saúde. 2016 Jul-Dez;14(2):175-185. Disponível em: https://www.publicacoesacademicas.uniceub.br/cienciasaude/article/download/3847/3276.

Correspondência
Carlos Alberto Medeiros Neto
Centro Universitário Tabosa de Almeida
Av. Portugal, 584 – Universitário
55016-400 – Caruaru-PE, Brasil

Prevalência de parâmetros laboratoriais da Síndrome Metabólica de pacientes atendidos no LAC-PUC Goiás, no período de julho a dezembro de 2018

Prevalence of Metabolic Syndrome laboratory parameters of patients attended in the LAC-PUC Goiás, from july to december 2018

Ana Carolina Costa Neves[1]
Yuri Antônio de Sousa Oliveira[1]
Amarildo Lemos Dias de Moura[2]

Resumo
Objetivo: Apresentar a prevalência de critérios positivos para Síndrome Metabólica (SM) em usuários do Laboratório de Análises Clínicas (LAC) da PUC Goiás, traçando um perfil comparativo com base no sexo e idade que se encaixem nos critérios de inclusão desta pesquisa. **Métodos:** Estudo transversal e descritivo com abordagem quantitativa. Foram levantados resultados dos exames bioquímicos para glicemia, triglicérides e HDL, distribuídos por faixa etária entre 18 e 92 anos, e desta forma foi feita análise estatística do estudo de prevalências, pela idade e sexo. **Resultados:** O total de pacientes que fizeram os exames citados foi de 4.788, dos quais 1.102 apresentam-se alterados, representando cerca de 23%. Destes, foram 537 homens e 565 mulheres, de faixa etária entre 18 a 92 anos. As alterações mais prevalentes para cada grupo etário foi nos valores de glicemia (> 125), seguida dos triglicérides elevado (>150) e do HDL diminuído (<40). Quanto às alterações nos parâmetros de HDL, triglicerídeos e glicemia de jejum de acordo com a faixa etária foi constatado que o grupo com mais resultados alterados está na faixa de 48-62 anos. **Conclusão:** Pela faixa etária e sexo, o grupo de maior prevalência dos parâmetros alterados foi de mulheres, entre 48 e 62 anos possivelmente por questões hormonais.

Palavras-chave
Síndrome Metabólica; Diabetes *mellitus*; comportamento sedentário

INTRODUÇÃO

A Síndrome Metabólica (SM) é o conjunto de manifestações que um indivíduo pode apresentar levando a um aumento no risco de doenças cardiovasculares, sendo encarada como um problema de saúde pública por estar relacionada a uma série de disfunções orgânicas, como elevações da glicemia de jejum, da circunferência abdominal (CA), da pressão arterial (PA), dos triglicerídeos plasmáticos (TG) e redução dos níveis de HDL (lipoproteína de alta densidade). A SM tem patogenia multifatorial e é influenciada pelo modo comportamental e mudanças "fisiológicas/hormonais" como o estilo de vida sedentário, estresse do cotidiano, a idade senil, a pré-menopausa, menopausa e desencadeada por fatores genéticos.[1-3]

A urbanização aliada ao desenvolvimento econômico, devido à expansão industrial, é associada a extremas mudanças no estilo/hábito de vida das populações, resultando no aumento da prevalência da obesidade e, concomitantemente, na elevação do risco de doenças cardiovasculares (DCV) e Diabetes *mellitus* tipo 2, com suas respectivas complicações, ambos com fortes relações com o sedentarismo e uma má alimentação.[4,5]

No Brasil, a taxa de pessoas acima do peso subiu de 11% para aproximadamente 60% em um intervalo de 12 anos. Estes padrões de sobrepeso trazem riscos seríssimos à saúde, com grande impacto socioeconômico, uma vez que estão associados a doenças de caráter crônico-degenerativas, de grande custo terapêutico e limitantes para uma série de atividades laborais.[6]

A maioria dos indivíduos com SM é sedentária e apresenta menores níveis de HDL e maior chance de desenvolver apneia do sono, que aumenta o risco de descontrole glicêmico e, consequentemente, leva à resistência insulínica. Todos esses componentes de risco podem levar ao aumento da mortandade, fazendo-se necessária a

[1]*Acadêmica(o). Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás). Goiânia-GO, Brasil.*
[2]*Mestre. Docente/Coordenador de Setor. Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás). Goiânia-GO, Brasil.*

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás). Goiânia-GO, Brasil.

Recebido em 13/12/2019
Aprovado em 11/09/2020
DOI: 10.21877/2448-3877.202100940

detecção de doenças metabólicas e cardiovasculares para prevenir e diagnosticar riscos de desenvolver SM.[7]

A dislipidemia encontrada em pacientes com SM aparece em análise de rotina de lipoproteínas como triglicérides elevados e baixas concentrações de colesterol HDL. Uma análise mais detalhada geralmente revela outras anormalidades lipoproteicas, incluindo a apolipoproteína B (Apo B), aumento do número de pequenas partículas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e pequenas partículas de HDL. Todas essas anormalidades são independentemente aterogênicas.[8]

O HDL está em constante remodelamento no plasma sendo formado pela transferência de lipídeos de outras lipoproteínas e células periféricas para sua estrutura, sendo fundamental para sua dinâmica funcional. O HDL é um complexo multiproteico e lipídico, podendo ser subfracionado por técnicas mais sensíveis, tendo dentro de sua estrutura partículas que são anti e pró-aterogênicas, e devido a essa estrutura, sendo o HDL alterado, os outros lipídeos e/ou lipoproteínas poderão apresentar valores dentro da referência.[9]

Uma das proteínas do HDL é a apoA II, que pode promover aterogênese através do transporte reverso de colesterol alterado. Outro mecanismo pró-aterogênico está relacionado à modificação oxidativa da molécula. Uma de suas importantes enzimas associadas é a paraoxonase (PON), que é antioxidante, catalisando os organofosforados e os fosfolipídios oxidados.[10]

A adiposidade visceral compreende o fenótipo lipídico aterogênico que está presente na SM. É encontrado um tipo de adipócito que apresenta intensa atividade lipolítica, há liberação de quantidades excessivas de ácidos graxos livres (AGLs) no fígado. O aumento no fluxo de AGLs neste órgão diminui a captação de insulina, inibe a que se liga ao receptor e consequentemente não é degradado, resultando uma hiperinsulinemia sistêmica. Há também diminuição na degradação da apolipoproteína B100 (ApoB100), gerando aumento da secreção hepática de VLDLs, que são lipoproteínas de densidade muito baixa, que serão metabolizadas à LDL, aumentando o risco de processos oxidativos das mesmas.[11]

A correspondência de Diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é de 90% a 95% de todos os casos de DM, e a porcentagem de 80% a 90% destes está associada ao excesso de peso, dislipidemia entre outros componentes da SM.[12]

Não existe um único critério aceito universalmente, havendo várias definições para a SM: NCEP/ATP III (*National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III*), IDF, OMS e outras, no entanto, em um consenso, decidimos utilizar o critério do NCEP ATP III, devido à sua fácil correlação e forte evidência clínica. Segundo esse critério, a SM deve ter como características a combinação de três ou mais dos seguintes parâmetros: CA (> 102 cm para homens e > 88 cm para mulheres), HDL (< 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres ou paciente em uso de antilipêmico), TG (≥ 150 mg/dL ou uso de medicação para dislipidemia), PA (≥ 130/85 mm/Hg ou paciente em uso de anti-hipertensivo) e GVJ (> 100 mg/dL ou paciente em uso de hipoglicemiante).[13,14]

As doenças cardiovasculares tão comumente presentes em homens e mulheres, cada vez sendo diagnosticadas mais precoce e frequente nas diversas faixas etárias, ressalta um quadro grave na saúde brasileira. Ainda assim há poucos estudos que as associam com a SM e investigam a prevalência deste importante dado epidemiológico.[15]

Mulheres podem apresentar alterações em exames bioquímicos relacionadas ao período de pré e pós-menopausa, tendo um acompanhamento proporcional do aumento na prevalência de SM, principalmente a partir dos 50 anos de idade devido à fase menopáusica. O estrogênio exerce efeito vasoprotetor em mulheres durante todo o seu período fértil, sendo diminuído significativamente quando elas chegam na fase menopáusica, e há estudos mostrando que, com a queda desse hormônio, há um efeito pró-aterogênico muito maior quando comparado a outras faixas etárias, pelo aumento de colesterol LDL e diminuição de HDL.[16]

O objetivo deste trabalho foi apresentar a prevalência de critérios positivos para SM em usuários do Laboratório de Análises Clínicas (LAC) da PUC Goiás, traçando um perfil comparativo com base no sexo e idade que se encaixem nos critérios de inclusão desta pesquisa.

MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal e descritivo com abordagem quantitativa. É epidemiológico, de base populacional, conduzido no laboratório clínico da PUC Goiás, frequentado diariamente por aproximadamente duzentas pessoas. Os exames bioquímicos foram realizados por meio de *kits* comerciais com dosagem de HDL colesterol e triglicérides, além da glicemia de jejum, utilizando seus resultados para possível diagnóstico de SM. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, sob o protocolo 235.376.

Por meio dos resultados do LAC-PUC Goiás, analisamos os dados dos pacientes durante o período de julho a dezembro do ano de 2018. Tendo em vista que, segundo os critérios brasileiros, a síndrome metabólica ocorre quando o paciente apresenta três de cinco critérios, como obesidade central (88 cm na mulher e 102 cm no homem), hipertensão arterial (acima de 130/85 mmHg), glicemia de jejum elevada (acima de 125 mg/dL), triglicerídeos elevados (150 mg/dL), e HDL abaixo de 40 mg/dL para ho-

mens e abaixo de 50 mg/dL para mulheres. No LAC-PUC Goiás, não se coletam dados antropométricos nem informações sobre a pressão arterial; assim sendo, buscamos os pacientes que apresentaram alterações como: glicemia alterada ou diagnóstico de diabetes; triglicerídeos elevado e HDL baixo, caracterizando uma dislipidemia, fazendo em seguida um gráfico comparando a prevalência de pacientes portadores de síndromes metabólicas com os que não apresentaram alterações nos exames referidos, e outro gráfico apresentando qual faixa etária é mais prevalente por sexo.

Os valores obtidos foram digitados em uma planilha no Excel®, versão 2016, e em seguida foi feito um comparativo da prevalência de SM com pacientes que não apresentaram alterações que caracterizem SM.

Foram incluídos no estudo indivíduos com idade maior ou igual a 18 anos, de ambos os sexos. Como critérios de exclusão não utilizamos dados de pacientes menores que 18 anos, nem dos que não apresentaram pelo menos dois dos três critérios citados previamente.

Na análise/distribuição dos dados obtivemos 7.798 resultados, dentre eles 4.788 entraram no nosso critério de inclusão e, deles, 1.102 prontuários apresentaram alterações (GJ, HDL e TG).

RESULTADOS

No total foram analisados 7.798 resultados e, destes, alguns foram descartados por estarem devendo material, e/ou não terem realizado os exames englobados neste trabalho. Desta forma, o total de pacientes que fizeram os exames de triglicérides e HDL e glicemia de jejum foi de 4.788, dos quais 1.102 apresentaram-se alterados, representando cerca de 23% do total. Destes, 537 eram homens e 565 mulheres, de faixa etária entre 18 a 92 anos, sendo divididos em grupos com intervalos de 14 anos (Tabela 1).

Tabela 1

	18 - 32	33 - 47	48 - 62	63 - 77	78 - 92	Total
F	86	103	212	112	52	565
M	83	88	188	129	49	537
Total	**169**	**191**	**400**	**241**	**101**	**1102**

O Gráfico mostra as alterações mais prevalentes para cada grupo etário, sendo a alteração nos valores de glicemia (> 125), prevalente em todos as faixas, seguido dos triglicérides elevado (> 150) e do HDL (< 40) abaixo do valor de referência.

Quanto às alterações nos níveis de HDL, triglicerídeos e glicemia de jejum de acordo com a faixa etária, foi constatado que o grupo com mais resultados alterados está na faixa de 48-62 anos.

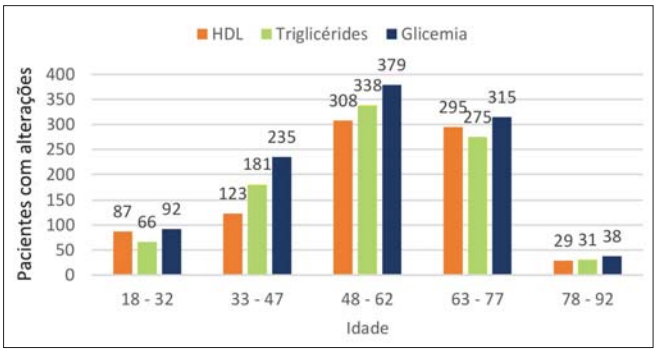


Gráfico. Prevalência de pacientes com alterações LC. PUC-Goiás, julho a dezembro de 2018.

DISCUSSÃO

Considerando a maior prevalência de alterações em pacientes do sexo feminino na faixa etária de 48 a 62 anos, devemos considerar que, nesta faixa etária, as mulheres estão entrando na fase menopáusica, que, em média, se inicia por volta dos 50 anos de idade, e como causa desta mudança, há uma diminuição dos níveis de estrogênio, hormônio esse que atua no equilíbrio entre as gorduras triglicérides e HDL no sangue. Outro hormônio importante é a testosterona que, na menopausa, associa-se à incidência da SM devido à sua relação com a resistência insulínica, baixos níveis de HDL, altos níveis de triglicérides, hiperinsulinemia e Diabetes *mellitus.* Outro fator que pode ter influenciado o resultado é o fato de as mulheres se cuidarem mais, e frequentarem mais os serviços de saúde.[16]

Já em pacientes do sexo masculino, a maior prevalência se apresenta na faixa de 48 a 62 anos. Esta prevalência pode estar associada à queda da testosterona, que começa em torno dos 40 anos.

Com os dados e resultados obtidos, foram feitas analises estatísticas utilizando-se o teste qui-quadrado, onde os resultados não apresentaram significância estatística no perfil comparativo entre sexo (masculino e feminino) e alterações (alterados e não alterados) para cada parâmetro (glicemia, HDL e triglicérides), e os resultados foram 0,786, 0989 e 0,995 respectivamente.

Considerando que 23% dos pacientes atendidos no LAC-PUC poderiam apresentar ou apresentaram a SM relacionada com os parâmetros laboratoriais alterados como triglicérides maior que 150 mg/dL; HDL colesterol abaixo de 40 mg/dL em homens e de 50 mg/dL em mulheres; glicemia de jejum acima de 110 mg/dL, a frequência diferiu entre os sexos e destacou-se maior índice de SM nas mulheres comparadas aos homens.

Outros fatores que podem ter sido predisponentes para os resultados, como o sedentarismo, ocasionado pela falta de tempo e de disposição, uma alimentação não balanceada, e outro fator que não pode ser descartado, que é

uma possível interação medicamentosa, pois certos medicamentos podem causar alterações no funcionamento da tireoide e, consequentemente, nos seus hormônios, dentre outras alterações que influenciam indiretamente na vida e bem-estar do paciente.[17,18]

Por se tratar de alterações multifatoriais, estas são algumas das hipóteses mais prováveis levantadas, considerando-se fatores como idade, sexo, estilo de vida, *stress* e sedentarismo.

O quadro de hiperglicemia apresentado por este grupo pode estar relacionado a dois fatores, um deles por uma disfunção da célula beta com menor produção insulínica, e o outro ligado diretamente a uma resistência insulínica, que ocorre devido a mudanças corporais em decorrência do envelhecimento, como a diminuição da massa magra, o aumento de massa gorda na região abdominal e a diminuição da atividade física.[19]

O resultado deste estudo, em relação à maior frequência da glicemia em jejum elevada no sexo feminino, é corroborado com o estudo de Sombrio e colaboradores, que também apresentou maior prevalência de glicemia em mulheres, principalmente acima dos 40 anos, com alto risco de DM e DVC.[20]

A porcentagem de prevalência de alterações nos parâmetros bioquímicos analisados por sexo, evidenciou que 23% dos pacientes apresentaram os três parâmetros laboratoriais do diagnóstico da síndrome metabólica. O sexo feminino, dentre eles, apresentou alteração em 53% destes parâmetros, já o sexo masculino apresentou valor alterado em 47%. Estes resultados diferem do que foi observado no estudo de Souza e colaboradores, que mostrou significativa alteração quanto à ocorrência de maior alteração destes parâmetros no sexo masculino em relação ao feminino.[21]

No estudo de Salaroli e colaboradores foi observado, segundo os critérios para diagnóstico de síndrome metabólica escolhidos (NCEP - ATP III, 2008), os sexos masculino e feminino apresentando alterações elevadas nos triglicérides, circunferência de cintura, baixo HDL-colesterol, aumento da glicemia de jejum ou presença de diabetes e obesidade abdominal. Foi constatado também predominância de mulheres, a partir dos 45 anos, portadoras de três parâmetros para SM. Observou-se um aumento do número destes parâmetros conforme o aumento da faixa etária.[15]

CONCLUSÃO

Tendo em vista, o elevado número de pacientes que compõem a faixa etária de 48 a 62 anos, principalmente pacientes do sexo feminino, com alterações nos exames laboratoriais, podemos levar em consideração que esta faixa etária é mais prevalente devido a questões hormonais relacionadas a menopausa (períodos pré e pós), além de representarem o maior grupo de pacientes que se utilizam diariamente do atendimento prestado pelo LAC-PUC Goiás.

Em relação aos dois grupos de faixas etárias anteriores à de maior prevalência (18 a 32 anos e 33 a 47 anos), visando melhores atenções primária e secundária, poderiam ser implementados mais programas como meios de orientação a esta população, atuando de maneira cada vez mais precoce, para que estes possam tomar medidas cabíveis acerca de sua saúde, desde alterações alimentares a estilo de vida, isto é, uma alimentação mais balanceada e atividade física, por exemplo.

A importância de se diagnosticar a SM precocemente deve-se à detecção de doenças que são predisponentes, fazendo com que se diminua o risco de DCV, como exemplo, a isquemia miocárdica.

Em suma, não temos como afirmar que os pacientes apresentam SM, pois faltam dados clínicos, tais como dados de circunferência abdominal e pressão arterial, mas os exames alertam para que esses pacientes busquem uma vida mais saudável e, o mais importante, comprova que a prevenção e o diagnóstico precoce são, reconhecidamente, as melhores formas de evitar complicações.

Abstract

Objective: *To present the prevalence of positive criteria for Metabolic Syndrome (MS) in users of PUC Goiás Clinical Analysis Laboratory (LAC), drawing a comparative profile based on gender and age that fit the inclusion criteria of this research.* ***Methods:*** *Cross-sectional and descriptive study with quantitative approach. The biochemical exams were performed by commercial kits, with HDL cholesterol and triglycerides dosage in addition to fasting glucose using their results for possible diagnosis of MS. The study included individuals aged 18 years and over, of both sexes, taking into consideration altered blood glucose or diagnosis of diabetes, high triglycerides and low HDL. With these data, a statistical analysis of prevalence was performed.* ***Results:*** *The total number of patients who had the exams mentioned was 4,788, of which 1,102 were altered, representing about 23%. Of these, there were 537 men and 565 women, aged 18 to 92 years. The most prevalent changes for each age group were blood glucose values (> 125), followed by elevated triglycerides (> 150) and decreased HDL (<40). Regarding changes in HDL, triglycerides and fasting glucose levels according to age, it was found that the group with the most altered results is in the 48-62 age group.* ***Conclusion:*** *By age and gender, the group with the highest prevalence of altered parameters was women, between 48 and 62 years old, possibly due to hormonal issues.*

Keywords

Metabolic Syndrome; Diabetes mellitus; sedentary behavior

REFERÊNCIAS

1. Carvalho CT. Metabolic syndrome in a paper factory in the State of Paraná, Brazil. Rev Bras Med Trab.2016;14(3):222-226.
2. Saboya PP, Bodanese C, Zimmermann PR, Gustavo AS, Assumpção CM, Londero F. Síndrome metabólica e qualidade de vida: uma revisão sistemática. Rev. Latino-Am. Enfermagem [Internet]. 2016; 24:e2848. https://doi.org/10.1590/1518-8345.1573.2848.

3. Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL. Metabolic syndrome, insulin resistance and cardiovascular disease in type-1 diabetes mellitus. Arq Bras Cardiol. 2010;94(1):134-9. doi: 10.1590/s0066-782x 2010000100020.
4. Radovanovic CAT, Santos LA, Carvalho MD, Marcon SS. Hipertensão arterial e outros fatores de risco associados às doenças cardiovasculares em adultos. Rev. Latino-Am. Enfermagem [online]. 2014 Aug;22(4):547-553.https://doi.org/10.1590/0104-1169.3345.2450.
5. Portal Brasil, com informações do Ministério da Saúde. Site do governo do Brasil. [Online].; 2017 [cited 2019 Junho 14. Available from: http://www.brasil.gov.br/noticias/saude/2017/04/obesidade-cresce-60-em-dez-anos-no-brasil.
6. Program NCE. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). National Institutes of Health. 2002 setembro; 5215(2).
7. Milech A, et al. Tratamento e acompanhamento do Diabetes mellitus. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2006.
8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med. 2006 May;23(5):469-80. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
9. Tavoni TM. Metabolismo e função das lipoproteínas de alta densidade (HDL) em indivíduos idosos: efeito da presença de diabetes mellitus tipo 2 e doença coronária obstrutiva. Tese de Doutorado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. 2018-11-26. DOI: 10.11606/T.9.2019.tde-08032019-181032.
10. Rosenblat M, Gaidukov L, Khersonsky O, Vaya J, Oren R, Tawfik DS, Aviram M. The catalytic histidine dyad of high density lipoprotein - associated serum paraoxonase-1 (PON1) is essential for PON1-mediated inhibition of low density lipoprotein oxidation and stimulation of macrophage cholesterol efflux. J Biol Chem. 2006 Mar 17;281(11):7657-65. doi: 10.1074/jbc.M512595200.
11. Siqueira AF, Abdalla DS, Ferreira SR. LDL: from metabolic syndrome to instability of the atherosclerotic plaque. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006 Apr;50(2):334-43. doi: 10.1590/s0004-27302006000200020. [Article in Portuguese].
12. Dib SA. Insulin resistance and metabolic syndrome in type 1 diabetes mellitus. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006 Apr;50 (2):250-63. doi: 10.1590/s0004-27302006000200011. [Article in Portuguese].
13. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. [Online].; 2008 [cited 2019 Setembro 20. Available from: https://www.endocrino.org.br/sindrome-metabolica/.
14. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. Arq. Bras. Cardiol. [Internet]. 2005 Apr; 84(Suppl 1): 3-28. https://doi.org/10.1590/S0066-782X2005000700001.
15. Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MC. Prevalence of metabolic syndrome in population-based study, Vitória, ES-Brazil Arq. Bras. Endocrinol. Metab. 2007. Oct;51(7):1143-52. doi: 10.1590/s0004-27302007000700018. [Article in Portuguese].
16. Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. Arch Intern Med. 2008 Jul 28; 168 (14): 1568-75. doi: 10.1001/archinte.168.14.1568.
17. Tavares DS, Gomes NC, Rodrigues LR, Tavares DMS. Profile of elderly persons with metabolic syndrome and factors associated with possible drug interactions. Rev. bras. geriatr. gerontol. [Internet]. 2018 Apr;21(2): 164-175. https://doi.org/10.1590/1981-22562018021. 170154.
18. Vieira EC, Peixoto MRG, Silveira EA. Prevalência e fatores associados à Síndrome Metabólica em idosos usuários do Sistema Único de Saúde. Rev. bras. epidemiol. [Internet]. 2014;17(4): 805-817. https://doi.org/10.1590/1809-4503201400040001.
19. Saúde direta. Diabetes no idoso. [Online].; 2011 [cited 2019 outubro 6. Available from: http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1331415381diabetes-no-idoso.pdf.
20. Sombrio J, Boeder AM, Muller SP, Tenfen. A. Prevalência de indivíduos com alto risco para diabetes atendidos pelo Laboratório de Análises Clínicas da Fundação Universidade Regional de Blumenau. Rev. bras. anal. clin ; 50(1): 27-32, jun. 2018. DOI: 10.21877/2448-3877.201700616.
21. Souza MP Rocha NDS, Santos ACO, Paegle ACRO. Marcadores laboratoriais da síndrome metabólica em pacientes atendidos em um hospital universitário do Recife. Caderno de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde - UNIT - Pernambuco, 2017;3(1): 95-106. Disponível em: https://periodicos.set.edu.br/facipesaude/article/view/3371.

Correspondência
Ana Carolina Costa Neves
Av. Universitária 1.440, Setor Universitário
74605-010 – Goiânia-GO, Brasil

Perfil de resistência a antimicrobianos e prevalência de microrganismos isolados de culturas de pacientes ambulatoriais e hospitalizados em Campos dos Goytacazes-RJ

Drug resistance profile and prevalence of microorganisms isolated from non-hospitalized and hospitalized patients cultures in Campos dos Goytacazes-RJ

Fabiano de Souza Santos Filho[1]
Patrícia Oliver Fiuza[2]

Resumo
Objetivo: O objetivo deste estudo é verificar o perfil de resistência (ERC, ESBL e Polimixina resistentes) dos microrganismos supracitados em culturas de pacientes atendidos em um laboratório e comparar a prevalência das bactérias nos âmbitos hospitalar e ambulatorial. **Métodos:** O presente estudo é do tipo observacional transversal retrospectivo, com abordagem quantitativa e qualitativa. **Resultados:** Foi verificado que há mais infecções no hospital e os microorganismos mais frequentes são a *P. aeruginosa* e a *E. coli*. **Conclusão:** No ambulatório, os mais frequentes são a *E. coli*. e a *K. pneumoniae*. No ambiente hospitalar, os dois mecanismos mais prevalentes são a resistência aos carbapenêmicos e a produção de ESBL.

Palavras-chave
Isolados bacterianos; prevalência; resistência a antimicrobianos

INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas datam desde o começo da humanidade e são responsáveis por uma grande parte da morbidade e mortalidade no mundo. São um importante problema de saúde pública em âmbito mundial.[1]

Segundo o *Global Antimicrobial Surveillance System* (GLASS), há resistência generalizada de bactérias aos antibióticos entre 500 mil pessoas, em 22 países. Dessas bactérias, as principais são a *Escherichia coli* e *a Klebsiella pneumoniae*. Entre 8% a 65% dos casos de infecção urinária por *Escherichia coli* apresentaram resistência ao ciprofloxacino, por exemplo, que é o antibiótico comumente utilizado em todo o mundo.[2]

Os fatores da etiologia das infecções são muitos, podendo ser intrínsecos ou extrínsecos, envolvendo a endogenia humana e as condições ambientais. As determinantes sociais e ambientais, como nível de instrução, condição social, condições de habitação e saneamento básico possuem relação com infecções.[3]

As infecções são caracterizadas, desde 1970, como hospitalares ou comunitárias. As infecções descobertas nas primeiras 48 horas de internação ou em incubação na admissão do paciente, desde que não esteja relacionada à internação anterior no mesmo hospital, são categorizadas como infecção comunitária. As infecções identificadas a partir de amostras colhidas mais de 48 horas após a admissão ou alta do paciente são classificadas com infecção hospitalar. Essa identificação é recomendada pelo *Center of Diseases Control and Prevention* (Henderson et al., apud Sousa et al).[4]

As infecções hospitalares são as principais causas de morte e prolongamento da internação. Essas infecções podem ser causadas por diversos tipos de microrganismos, porém as bactérias estão em primeiro lugar quando se trata de infecções hospitalares.[5]

Segundo o relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS),[6] há uma preocupação mundial acerca da resistência bacteriana, visto que esse problema afeta hospitais em todo o globo, dificultando o tratamento de infecções simples. Em pouco tempo, infecções comuns poderão ser fatais pela falta de medicamentos efetivos. O relatório também reforça a necessidade de ações urgentes para o controle da resistência dos microrganismos.

[1]*Acadêmico. Faculdade de Medicina de Campos (FMC). Campos de Goytacazes-RJ, Brasil.*
[2]*Farmacêutica especializada em Análises Clínicas e Professora da Disciplina de Microbiologia Clínica da Faculdade de Medicina de Campos (FMC). Campos de Goytacazes-RJ, Brasil.*

Instituição: Faculdade de Medicina de Campos (FMC). Campos de Goytacazes-RJ, Brasil.

Recebido em 30/09/2019
Aprovado em 11/09/2020
DOI: 10.21877/2448-3877.202100915

Foi publicada uma lista de agentes patogênicos prioritários numa tentativa de orientar e promover a pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos. O *Acinetobacter baumannii,* resistente aos carbapenens, a *Pseudomonas aeruginosa,* resistente aos carbapenens e as enterobactérias resistentes aos carbapenens e produtoras de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL), como a *Klebsiella pneumoniae* e a *Escherichia coli*, foram colocadas como Prioridade 1 (crítica).[2] Diante do exposto, esses microrganismos foram escolhidos para o presente estudo.

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA

A resistência pode alterar a permeabilidade do antibiótico na membrana celular bacteriana, bombeá-lo para fora pelo mecanismo de efluxo, modificar algum alvo molecular ou sintetizar proteínas que podem degradar ou inativar o antibiótico (Cardoso; Oliveira, 2010 apud Melo, 2014).[7] Essa resistência pode ser adquirida por meio da endocitose de plasmídeos com genes de multirresistência ou por disseminação vertical (mutação).[8]

As enterobactérias resistentes aos carbapenêmicos são uma classe de microrganismos que produzem carbapenemases, inativando os medicamentos carbapenêmicos. As beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) são enzimas que inativam as cefalosporinas, penicilinas, monobactâmicos e causam corresistência ao cotrimoxazol (sulfametoxazol e trimetoprim). A resistência à polimixina (ou colistina) não foi muito bem elucidada. Em algumas cepas de *P. aeruginosa*, a resistência está envolvida com o sistema PmrAB e PhoPQ, que está envolvido na modificação do lipídio A do lipopolissacarídeo de bactérias Gram-negativas. Essa modificação leva à resistência às polimixinas.[9]

Escherichia coli

Dentro do gênero *Escherichia*, a *E. coli* é a mais comumente isolada em laboratórios clínicos. É uma bactéria bacilar Gram-negativa e anaeróbia facultativa associada com doenças infecciosas envolvendo todos os tecidos e órgãos humanos. Certas cepas são patogênicas e algumas vivem no intestino humano e uma relação simbiótica. Há seis sorotipos de *E. coli*: produtora de verocitotoxina (VTEC), enterotoxigênica (ETEC), enteropatogênica (EPEC), enteroagregativa (EAEC), enteroinvasiva (EIEC), difusamente aderente (DAEC). É comumente envolvida em septicemias por Gram-negativos e choque induzido por endotoxinas. Infecções de trato urinário e feridas, pneumonias em pacientes imunossuprimidos hospitalizados e as meningites em neonatos são outras formas de infecções causadas por *E. coli*.[10]

Pseudomonas aeruginosa

A *Pseudomonas aeruginosa* é um bacilo não fermentador (aeróbio), Gram-negativo, flagelado, ubiquitário, possui fímbrias e produtor de piocianina, o que lhe dá uma coloração esverdeada à placa de cultura. Algumas cepas isoladas de paciente com fibrose cística não produzem piocianina (azul). E algumas cepas podem produzir piorrubina (marrom), piomelanina (marrom a preto) e pioverdina (verde). Pode infectar os aparelhos respiratórios e urinário, feridas e o tecido sanguíneo. Também pode causar ceratite, ectima gangrenoso, dermatite e otite.[10]

Klebsiella pneumoniae

É uma enterobactéria Gram-negativa, encapsulada, anaeróbia facultativa e em forma de bastonete, que pode ser encontrada na água, no solo, em plantas, esgoto, orofaringe e nas fezes de pessoas sadias. É o membro mais importante das enterobactérias. Pode causar pneumonias e infecções de feridas e do trato urinário.[10]

Acinetobacter baumannii

É um bacilo Gram-negativo, ubiquitário, aeróbio estrito, pouco exigente, imóvel, sacarolítico, resistente à penicilina, catalase positivo e oxidase negativa. Os fatores de virulência são: capacidade de captar o ferro do ambiente, sobrevivendo ao déficit de ferro; resistência à secagem; produção de cápsula de polissacarídeo em algumas estirpes; capacidade de aderência a diversas superfícies pela formação de biofilme; e aderência ao epitélio respiratório através de fímbrias. Pode causar pneumonias, endocardites, meningites, peritonites e infecções do trato urinário.[10]

O presente estudo visa verificar a prevalência dos mecanismos de resistência dos microrganismos *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Acinetobacter baumannii* em cultura de pacientes atendidos em um laboratório e comparar a prevalência das bactérias nos âmbitos hospitalar e ambulatorial. Devido à sua alta virulência e à capacidade de desenvolver resistência a diversos antibióticos, esses microrganismos são de difícil tratamento e devem ter seu perfil de resistência sempre observado.

MATERIAL E MÉTODOS

O tipo do estudo é observacional transversal retrospectivo, com abordagem quantitativa e qualitativa. Foram coletados, do período de janeiro a dezembro de 2018, dados dos livros de registros de culturas gerais e de hemo-

cultura cedidos pelo Labmed (Laboratório Médico Campos dos Goytacazes - RJ). Esses foram classificados quanto à sua origem (ambulatorial ou hospitalar), quanto à qualificação do resultado (positivo, negativo ou prejudicado). De posse dos resultados positivos, os mesmos foram agrupados por tipo de amostra, origem e microrganismo isolado. Em seguida, selecionaram-se os positivos para as bactérias *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Acinetobacter baumannii*, quantificadas e qualificadas segundo os respectivos mecanismos de resistência: ESBL (beta-lactamase de amplo espectro) positivas, com exceção do *A. baumannii*, devido à sua resistência intrínseca às cefalosporinas; Polimixina resistentes; e ERC (enterobactéria resistente aos carbapenêmicos).

Os dados obtidos foram organizados em gráficos e tabelas utilizando-se o programa Planilhas Google Online.

A autorização para a realização da coleta de dados, a partir dos livros de registro de cultura foi dada pelo responsável pelo Laboratório Médico (Labmed Campos dos Goytacazes) no ofício nº 037/2019/DIR.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram levantados 9.229 dados dos livros de registros, referentes ao período de Janeiro a Dezembro de 2018, sendo 3274 (35,5%) de origem hospitalar e 5955 (64,5%) de origem ambulatorial (Gráfico 1).

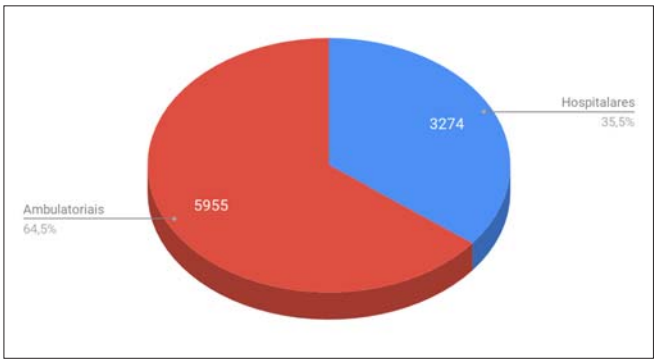


Gráfico 1. Culturas gerais e hemocultura realizadas no período de janeiro a dezembro de 2018 em um laboratório por sua origem.
Fonte: Autores (2019).

Com relação às amostras ambulatoriais (n=5.955), 1.045 (17,5%) foram positivos para algum microrganismo, sendo que, desses, 799 (76,5%) bactérias alvo do estudo (Gráfico 2). No que tange às amostras hospitalares, que somam 3.274, 770 (23,5%) foram positivas, das quais 347 (45,1%) eram bactérias alvo do estudo (Gráfico 3).

Do total de amostras positivas (n=1.815), 57,5% são de origem ambulatorial e 42,5% são de origem hospitalar (Tabela 1).

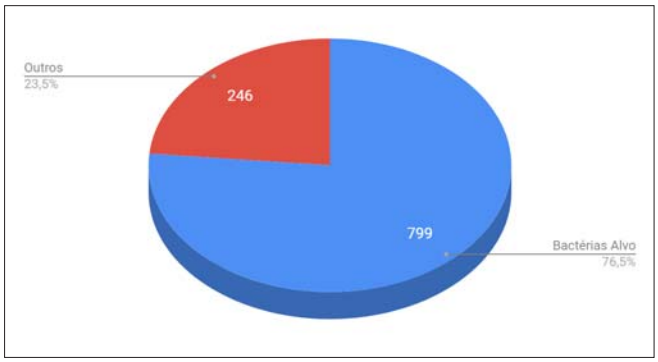


Gráfico 2. Total de resultados positivos no ambiente ambulatorial.
Fonte: Autores (2019).

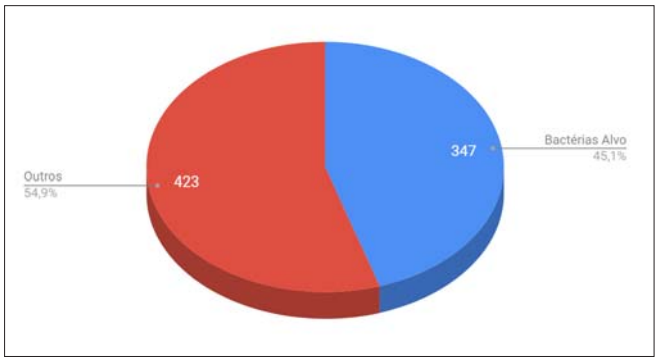


Gráfico 3. Total de resultados positivos no ambiente hospitalar.
Fonte: Autores (2019).

Dentre as bactérias que foram alvo do estudo, a *Escherichia coli* teve maior prevalência nas amostras ambulatoriais (77,34%) (Tabela 2), enquanto que nas amostras hospitalares a *Pseudomonas aeruginosa* foi a mais prevalente (32,9%), seguido da *Escherichia coli* (32,2%) (Tabela 3). O *Acinetobacter baumannii* teve a menor prevalência nas amostras ambulatoriais (0,5%) (Tabela 2) e nas hospitalares (8,9%) (Tabela 3).

No ambiente ambulatorial, 50% dos *Acinetobacter baumannii* e 13% das *Pseudomonas aeruginosa* apresentaram resistência aos carbapenêmicos. Em relação a microrganismos produtores de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL), 21,4% foram de *Klebsiella pneumoniae* e 17,4% das *Pseudomonas aeruginosa*. Não houve registro de bactérias resistentes à polimixina nas amostras analisadas de origem ambulatorial (Tabela 2).

Com relação às amostras provenientes do ambiente hospitalar, 67,7% foram de *A. baumannii* e 37,8% da *K. pneumoniae* foram resistentes aos carbapenêmicos. Esse número é preocupante, visto que mais da metade das infecções por *A. baumannii* são de cepas resistentes aos carbapenêmicos. Tratando-se do mecanismo de resistência por ESBL, 75,6% da *K. pneumoniae* e 40,2% de *E. coli* foram produtoras, ou seja, mais da metade das infecções por *K. pneumoniae* e um pouco menos da metade

Tabela 1 - Distribuição de microrganismos quanto à origem

Origem (n=1815)	*A. baumannii*	*E. coli*	*K. pneumoniae*	*P. aeruginosa*	Outros	Total
Ambulatorial	4 (0,2%)	618 (34,0%)	131 (7,2%)	46 (2,5%)	246 (13,6%)	1045 (57,5%)
Hospitalar	31(1,7%)	112 (6,2%)	90 (5,0%)	114 (6,3%)	423 (23,3%	770 (42,5%)

Fonte: Autores (2019).

Tabela 2 - Bactérias alvo da pesquisa em amostras ambulatoriais

Bactéria	Quantidade (%)	ERC (%)	ESBL (%)	Polimixina Resistente (%)
A. baumannii	4 (0,5)	2 (50)	-	0
E. coli	618 (77,3)	5 (0,8)	63 (10,2)	0
K. pneumoniae	131 (16.4)	5 (3,8)	28 (21,4)	0
P. aeruginosa	46 (5,8)	6 (13,0)	8 (17,4)	0
Total	**799**	**18**	**99**	**0**

Fonte: Autores (2019).

Tabela 3 - Bactérias alvo da pesquisa em amostras hospitalares

Bactéria	Quantidade (%)	ERC (%)	ESBL(%)	Polimixina Resistente (%
A. baumannii	31 (8,9)	21 (67,7)	-	1 (3,2)
E. coli	112 (32,3)	8 (7,1)	45(40,2)	1 (0,9)
K. pneumoniae	90 (25,9)	34 (37,8)	68 (75,6)	3(3,3)
P. aeruginosa	114 (32,9)	31 (27,2)	23 (20,2)	1 (0,9)
Total	**347**	**94**	**136**	**6**

Fonte: Autores (2019)

das infecções pela *E. coli* foram de cepas resistentes às cefalosporinas (Tabela 3). Meyer e Picoli[11] encontraram em 44 isolados de *K. pneumoniae*, 63,6% de cepas produtoras de ESBL, um número 12% menor que o encontrado neste estudo. Este dado corrobora com o aumento do número de bactérias que possuem algum mecanismo de resistência durante os anos.

Em um estudo de detecção fenotípica e ocorrência de beta-lactamases de amplo espectro (ESBL), Akpaka e Swanston[12] relatam que dos 261 isolados produtores de ESBL 162 (62,1%) eram de *K. pneumoniae* e 99 (37,9%) de *E. coli*, enquanto que, em nosso estudo, das 235 produtoras de ESBL 96 (40,9%) são *K. pneumoniae*, 108 (45,9%) *E. coli* e 31 (13,2%) *P. aeruginosa* (Tabela 4).

A caracterização molecular de isolados multirresistentes de *Acinetobacter* sp. em âmbito hospitalar foi avaliada por Ferreira et al.[13] e de 274 isolados 69% (189) foram resistentes aos carbapenêmicos, enquanto que no presente estudo, das 31 amostras positivas para *A. baumannii*, 67,74% (21) foram resistentes aos carbapenêmicos e apenas 3,23% (1), resistente à polimixina (Tabela 3). O *A. baumannii* e sua resistência aos carbapenêmicos são um assunto preocupante devido à sua resistência aos antibióticos, que vêm aumentando, e aos diversos surtos que já ocorreram no mundo.[14,15]

Tabela 4 - Total de bactérias alvo do estudo oriundas dos ambientes ambulatorial e hospitalar e os mecanismos de resistência

Bactéria	Quantidade (%)	ERC (%)	ESBL(%)	Polimixina Resistente (%)
A. baumannii	35 (3,1)	23 (20,5)	-	1 (16,7)
E. coli	730 (63,7)	13 (11,6)	108 (45,9)	1 (16,7)
K. pneumoniae	221 (19,3)	39 (34,8)	96 (40,9)	3 (50)
P. aeruginosa	160 (13,9)	37 (33,1)	31 (13,2)	1 (16,7)
Total	**1.146**	**112**	**235**	**6**

Fonte: Autores (2019)

Biberg et al.[16] relataram que 44 (12,2%) das 360 amostras hospitalares positivas para *K. pneumoniae* eram resistentes aos carbapenêmicos. No presente estudo, encontramos 37,8% das amostras positivas para *K. pneumoniae* resistentes aos carbapenêmicos, uma diferença de 25,6% entre os dois estudos (Tabela 3), demonstrando um aumento significativo de cepas resistentes em ambiente hospitalar.

Com relação à prevalência de bactérias do gênero *Enterobacteriaceae*, Vidal et al.[17] encontraram 356 (50,9%) amostras positivas para *E. coli* e 167 (23,9%) positivas para *K. pneumoniae*. No nosso estudo, 32,28% foram positivas para *E. coli* e 25,94% para *K. pneumoniae*.

No que tange ao mecanismo de resistência por ESBL, 7,3% dos resultados das amostras foram positivos para *E. coli* e 61,7% para *K. pneumoniae*, enquanto que, neste estudo, encontramos 33,09% para *E. coli* e 50% para *K. pneumoniae* (Tabela 3).

Tanto no ambiente hospitalar quanto no ambiente ambulatorial, houve maior quantidade de urinoculturas positivas (Tabelas 5 e 6). Poletto e Reis,[18] em um estudo sobre susceptibilidade de uropatógenos em ambiente ambulatorial, observaram que a *E. coli* teve 67,9% de frequência nas amostras positivas. Freitas et al.[19] encontraram 54,8% de resultados positivos para *E. coli*, sendo 68,8% de origem ambulatorial e 31,3% da hospitalar; 5,5% dos resultados para *K. pneumoniae* foram 71,4% ambulatorial e 28,6% hospitalar; e 2,7% para *P. aeruginosa*, 100% hospitalar.

No presente estudo, houve 90% de amostras positivas para *E. coli* em amostras de urina de origem ambulatorial e 10% para amostras de origem hospitalar e, para *K. pneumoniae*, foram 81,3% de amostras ambulatoriais e 18,7% de amostras hospitalares para *K. pneumoniae* (Tabela 7).

Tabela 5 - Bactérias alvo do estudo de origem ambulatorial e tipo de material

Material	*A. baumannii*	*E. coli*	*K. pneumoniae*	*P. aeruginosa*	Total
Urina	4	613	130	38	785
Secreção Traqueal	0	3	0	6	9
Secreção de Ferida	0	0	1	2	3
Secreção Uretral	0	1	0	0	1
Esperma	0	1	0	0	1
Total	**4**	**618**	**131**	**46**	**799**

Fonte: Autores (2019)

Tabela 6 - Bactérias alvo do estudo de origem hospitalar e tipo de material

Material	Microrganismos				Total
	A. baumannii	*E. coli*	*K. pneumoniae*	*P. aeruginosa*	
Urina	2	68	30	25	125
Secreção Traqueal	8	9	16	30	63
Swab Retal	2	17	24	5	48
Lavado Brônquico	6	3	5	20	34
Sangue	4	5	8	5	22
Secreção de Ferida	5	7	0	9	21
Ponta de Catéter	2	0	6	8	16
Fragmentos Corporais	0	3	0	3	6
Secreção de Gastrostomia	1	0	0	3	4
Líquor	0	0	0	4	4
Líquido Peritoneal	1	0	0	0	1
Secreção de Traqueostomia	0	0	0	1	1
Secreção Oral	0	0	0	1	1
Swab Nasal	0	0	1	0	1
Total	**31**	**112**	**90**	**114**	**347**

Fonte: Autores (2019)

Tabela 7 - Frequência das bactérias oriundas de urinocultura

Bactéria	Ambulatorial		Hospitalar		Total
	n	%	n	%	
E. coli	613	90	68	10	681
K. pneumoniae	130	81,3	30	18,7	160
P. aeruginosa	38	60,3	25	39,7	63
A. baumannii	4	66,7	2	33,3	6

Fonte: Autores (2019)

CONCLUSÃO

As amostras analisadas possibilitam verificar que há mais infecções no âmbito hospitalar do que no ambulatorial, sendo o esperado. No ambulatório, as bactérias mais frequentes foram a *E. coli* e a *K. pneumoniae*. Na área hospitalar, as mais frequentes foram a *P. aeruginosa* e a *E. coli*. O mecanismo de resistência por produção de ESBL foi mais prevalente nas duas áreas, enquanto que o menos prevalente foi a resistência à polimixina.

No âmbito ambulatorial, metade das amostras de *A. baumannii* foram classificadas como resistentes aos carbapenêmicos e a *K. pneumoniae* prevaleceu como produtora de ESBL. Já no âmbito hospitalar, mais da metade das amostras de *A. baumannii* foram ERC e mais da metade das amostras de *K. pneumoniae* produtoras de ESBL.

A resistência de microrganismos aos diversos antibióticos é uma ameaça global à saúde pública, como já relatado por diversos órgãos, principalmente a Organização Mundial de Saúde.[6]

Com o passar dos anos e o uso incorreto dos antibióticos, o número de bactérias multirresistentes vêm aumentando e causando efeitos devastadores sobre a luta contra doenças infecciosas.

Os estudos que abordam o isolamento e identificação de cepas resistentes, em sua maioria, foram de origem hospitalar, como também neste estudo. Porém, é importante destacar que amostras ambulatoriais estão apresentando grande número de bactérias com algum tipo de resistência, mesmo com a restrição da dispensação de antibióticos nas farmácias e drogarias após a implantação da RDC nº 20, de 5 de maio de 2011.

O uso de culturas e antibiogramas é fundamental para o correto diagnóstico e sucesso no tratamento, reduzindo

a possibilidade de falhas terapêuticas e resistência bacteriana. É de extrema importância que os profissionais de saúde, de uma maneira geral, reflitam sobre as graves consequências do uso indiscriminado dos antibióticos, principalmente pelas terapias empíricas.

Desse modo, recomenda-se que, além dos estudos hospitalares que já ocorrem com frequência pelos Serviços de Controle de Infecções Hospitalares (SCIH), um maior incremento nos estudos de isolados ambulatoriais, possibilitando a atualização e conhecimento do perfil de resistência bacteriana. Estes dados servirão de base para a orientação de profissionais de saúde diante dos tratamentos empíricos, quando estes se fizerem necessários.

Abstract

Objective: *The objective is to verify the resistance profile (ERC, ESBL and Polymyxin resistant) of the microorganisms mentioned above in cultures of patients treated in a laboratory and to compare the incidence of the bacterias in the hospital and in the ambulatory.* ***Methods:*** *The present study is a retrospective cross-sectional observational study with a quantitative approach.* ***Results:*** *It was verified that there are more infections in the hospital and the most frequent are* P. aeruginosa *and* E. coli. ***Conclusion:*** *In the outpatient clinic, the most frequent are* E. coli *and* K. pneumoniae *In the hospital environment, the two most frequent mechanisms are resistance to carbapenems and ESBL production.*

Keywords

Bacterial isolates; prevalence; drug resistance

REFERÊNCIAS

1. White R, Swales B, Butcher M. Principles of infection management in community-based burns care. Nurs Stand. 2012 Sep 12-18;27 (2):64-8. doi: 10.7748/ns2012.09.27.2.64.s53.
2. Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). Novos dados revelam níveis elevados de resistência aos antibióticos em todo o mundo. 29 jan. 2018. Disponível em: www.https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5592:novos-dados-revelam-niveis-elevados-de-resistencia-aos-antibioticos-em-todo-o-mundo&Itemid=812. Acesso em 20 mar. 2019.
3. Kenneley IL. Infection control and the home care environment. Home Health Care Manag Pract, v. 22, n. 3, p. 195-201, 2010. https://doi.org/10.1177/1084822309348695
4. Sousa ÁFL, Queiroz AAFLN, Oliveira LB, Valle ARMC, Moura MEB. Representações sociais da infecção comunitária por profissionais da atenção primária. Acta paul. enferm. [online]. 2015, vol.28, n.5, pp.454-459. http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201500076.
5. Neves PR, Mamizuka EM, Levy CE, Lincopan N. Pseudomonas aeruginosa multirresistente: um problema endêmico no Brasil. J. Bras. Patol. Med. Lab. [online]. 2011, vol.47, n.4, pp.409-420. https://doi.org/10.1590/S1676-24442011000400004
6. Organização Mundial da Saúde (OMS). Resistência antimicrobiana. 15 fev. 2018. Disponível em: https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance. Acesso em 6 mar. 2019.
7. Melo FM. O Teste de Hodge Modificado: Avaliação de Enterobactérias Sensíveis a Carbapenêmicos. 2014. Dissertação (Mestrado) - Laboratório de Microbiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.
8. Ribeiro VB. Detecção de resistência aos carbapenêmicos e avaliação da produção de Klebsiella pneumoniae Carbapenemase (KPC) em isolados clínicos da família Enterobacteriaceae. 2013. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.
9. Girardello R, Gales AC. Resistência às Polimixinas: velhos antibióticos, últimas opções terapêutica. Rev. Epidemiol Control Infect, v. 2, n. 2, p. 66-69, 2012. DOI: 10.17058/reci.v2i2.2504.
10. Koneman EW, et al. Diagnóstico Microbiológico. 5ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 2001.
11. Meyer G, Picoli SU. Fenótipos de betalactamases em Klebsiella pneumoniae de hospital de emergência de Porto Alegre. J. Bras. Patol. Med. Lab. [Internet]. 2011 Feb;47(1): 24-31. https://doi.org/10.1590/S1676-24442011000100003.
12. Akpaka PE, Swanston WH. Phenotypic detection and occurrence of extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli at a tertiary hospital in Trinidad & Tobago. Braz J Infect Dis. 2008 Dec;12(6):516-20. doi: 10.1590/s1413-86702008000600014.
13. Ferreira AE, Marchetti DP, Cunha GR, Oliveira LM, Fuentefrial DB, Dall Bello AG, et al. Caracterização molecular de isolados de Acinetobacter sp. multirresistentes em hospitais de Porto Alegre, Estado do Rio Grande do Sul, Brasil. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. [Internet]. 2011 Dez ;44(6):725-730. http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822011000600014.
14. Peleg AY. Seifert H, Paterson DL. Acinetobacter baumannii: Emergence of a Successful Pathogen. Clin Microbiol Rev. 2008 Jul; 21(3): 538–582. doi: 10.1128/CMR.00058-07.
15. Vieira PB, Picoli SU. Acinetobacter baumannii Multirresistente: Aspectos Clínicos e Epidemiológicos. R bras ci Saúde 19(2):151-156, 2015 . Acesso em; https://periodicos.ufpb.br/ojs2/index.php/rbcs/article/view/23055.
16. Biberg CA, Rodrigues ACS, Carmo SF, Chaves CEV, Gales AC, Chang MR. KPC-2´producing Klebsiella pneumoniae in a hospital in the Midwest region of Brazil. Braz. J. Microbiol. [Internet]. 2015 June;46(2):501-504.https://doi.org/10.1590/S1517-838246246220140174.
17. Lenhard-Vidal A, Cardoso RF, Pádua RAF, Siqueira VLD. High prevalence rate of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) among Enterobacteriaceae in a small Brazilian public hospital. Braz. J. Pharm. Sci., São Paulo, v. 47, n. 4, p. 701-707, Out./Dez, 2011. https://doi.org/10.1590/S1984-82502011000400006.
18. Poletto KQ, Reis C. Suscetibilidade antimicrobiana de uropatógenos em pacientes ambulatoriais na Cidade de Goiânia, GO. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. [online]. 2005, vol.38, n.5, pp.416-420. https://doi.org/10.1590/S0037-86822005000500011.
19. Freitas BVL, Germino RV, Trino LM, Diório SM, Fusaro AE. Prevalência e perfil de susceptibilidade a antimicrobianos de uropatógenos em pacientes atendidos no Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru, SP. Rev. Bras. Anal. Clin., Rio de Janeiro, v. 48, n. 4, p. 375-380, 2016.

Correspondência

Fabiano de Souza Santos Filho

Avenida Alberto Torres, 217, Centro

Campos dos Goytacazes-RJ, Brasil

Perfil epidemiológico da AIDS no Brasil utilizando sistemas de informações do DATASUS

AIDS epidemiologic profile in Brazil using the DATASUS database

Camila Souza de Oliveira[1]
Daniella Souza Mendonça[1]
Laura Muniz de Assis[1]
Patrícia Guedes Garcia[2]

Resumo
Objetivo: Identificar o perfil epidemiológico dos casos de HIV/AIDS no Brasil, utilizando sistema de informações de saúde do DATASUS. **Métodos:** Os dados foram obtidos por meio de consulta às bases de dados do SINAN (Sistema de Informações de Agravos de Notificação), SIM (Sistemas de Informações sobre Mortalidade) e SISCEL (Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8 e Carga Viral), disponibilizados pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). **Resultados:** Foi evidenciada uma maior prevalência entre homens na faixa etária de 20 a 34 anos, representando 41,6% do total. Já entre as mulheres, a faixa etária dos 35 a 49 anos foi a com maior número de casos. **Conclusão:** Durante esses longos anos de epidemia, houve um avanço considerável no tratamento de HIV/AIDS; todavia, ainda existe um aumento considerável da doença nos últimos anos, reforçando a necessidade de ampliação de campanhas e políticas públicas educativas.

Palavras-chave
HIV; epidemiologia; Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

INTRODUÇÃO

O HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) é um retrovírus causador da doença conhecida como AIDS, sigla em inglês para Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.[1,2] Este retrovírus tem a capacidade de atacar o sistema de defesa dos indivíduos debilitando-os e propiciando o aparecimento de outras doenças oportunistas.[2]

Os primeiros casos de AIDS no mundo foram descobertos e registrados entre 1977 e 1978 nos Estados Unidos da América (EUA), Haiti e África Central, mas somente classificados como tais em 1982.[3,4] Já no Brasil, o primeiro caso da infeção foi relatado em 1980 na cidade de São Paulo, mas também somente classificado em 1982.[4]

O HIV/AIDS representa um problema de saúde pública mundial.[5] Até o fim de 2016, 36,7 milhões de pessoas viviam com HIV no mundo, com o surgimento estimado de 1,8 milhões novos casos de infecção pelo vírus.[6] De acordo com o Boletim Epidemiológico de HIV e AIDS divulgado no final do ano de 2018, estima-se que 866 mil pessoas vivem com o HIV no Brasil.[7]

Atualmente, a epidemia de AIDS representa um fenômeno global e instável, cuja forma de ocorrência nas diferentes regiões do mundo depende, entre outros fatores, da conduta humana individual e coletiva.[8] Esta síndrome destaca-se dentre outras doenças infecciosas pela sua grande capacidade causadora de danos extensos à população e, por isso, desde a sua origem, até os dias atuais tem sido bastante discutida no meio científico e pela sociedade em geral.[8,9]

Por este motivo, entender o atual perfil epidemiológico da AIDS no Brasil é de extrema relevância. Saber quem são as pessoas mais afetadas de acordo com faixa etária, sexo e escolaridade pode contribuir para melhorar as estratégias de prevenção de acordo com os grupos mais afetados. Diante do exposto, o objetivo do presente estudo foi identificar o perfil epidemiológico dos casos de HIV/AIDS no Brasil, utilizando o sistema de informações de saúde do DATASUS.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo, cujos dados foram obtidos por meio de consulta as bases de dados SINAN (Sistema de Informações de Agravos de Notificação), SIM (Sistemas de Informações sobre Mortali-

[1]*Graduada. Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora. Juiz de Fora-MG, Brasil.*
[2]*Doutora. Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora. Juiz de Fora-MG, Brasil.*

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora. Juiz de Fora-MG, Brasil.

Recebido em 19/10/2019
Aprovado em 11/09/2020
DOI: 10.21877/2448-3877.202100917

dade) e SISCEL (Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8 e Carga Viral), disponibilizados pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), no endereço eletrônico (http://www. datasus.gov.br), que foi acessado em 04/05/2019, 01/06/2019 e 15/06/2019.

A população do estudo foi constituída por casos de HIV/AIDS em população com faixa etária entre <1 ano a 80 anos e mais; escolaridade (1ª a 4ª série, 4ª completa, 5ª a 8ª série completa, fundamental completo, ensino médio completo e incompleto, superior completo e incompleto) e ano do diagnóstico entre 2007 e 2017. Para evitar erros de retardo de notificação, optou-se por analisar os dados disponíveis até 2017 e não 2018, visto que 2017 era o último ano em que constavam os dados completos, até o final do ano.

A partir dos dados obtidos pelo DATASUS, foram construídas novas tabelas por meio do programa Microsoft Office Excel.

RESULTADOS

Os dados representados na Tabela 1, mostram o número de novos casos de HIV, evidenciando uma maior prevalência entre homens na faixa etária de 20 a 34 anos, representando 41,6% do total. Já entre as mulheres, a faixa etária dos 35 a 49 anos foi a que teve maior número de casos sendo 39,8% do total.

Ainda na Tabela 1 é possível analisar que, em relação ao nível de escolaridade, houve uma maior prevalência entre homens com o ensino médio completo, 34.817, correspondendo a 20%. Já nas mulheres, a prevalência foi de 21.190, equivalente a 27%, totalizando 231.718.

Na Tabela 2, onde estão demonstrados os novos casos de AIDS a cada ano no Brasil, entre 2007 e 2017, pode-se perceber que de 2007 a 2013 houve aumento do número de casos e a partir de 2014 houve diminuição dos casos. O ano de 2013 teve o maior número de casos dentre os dez anos analisados, tendo um total de 43.269 novos casos e, em contrapartida, o último ano analisado, 2017, foi o ano com a menor incidência, totalizando 37.791.

Entre os indivíduos do sexo feminino, a maior incidência foi em 2008, com um total de 16.281 casos; já nos indivíduos do sexo masculino, 2013 foi o ano com mais casos identificados, 28.147. A Tabela também demonstra que 2008 foi o ano que mais apresentou novos casos entre as mulheres, um total de 16.281; já em 2017 houve

Tabela 1 - Frequência por sexo segundo a faixa etária e a escolaridade de casos de AIDS identificados no Brasil entre os anos de 2007 e 2017

Variáveis	Masculino		Feminnino		Em branco		Total	
	n= 287.879	%	n= 159.796	%	n= 108	%	n= 447.578	%
Faixa Etária								
< 1 ano	1.309	0,5%	1.195	0,7%	13	12,0%	2.517	0,6%
1 a 4	1.344	0,5%	1.512	0,9%	0	0,0%	2.856	0,6%
5 a 9	818	0,3%	900	0,8%	1	0,9%	1.719	0,4%
10 a 14	749	0,3%	929	0,6%	0	0,0%	1.678	0,4%
15 a 19	5.163	1,8%	4.101	2,6%	3	2,8%	9.267	2,1%
20 a 34	119.624	41,6%	59.186	37,0%	39	36,1%	178.849	40,0%
35 a 49	113.233	39,4%	63.530	38,8%	37	34,3%	176.800	39,5%
50 a 64	39.403	13,7%	24.767	15,5%	9	8,3%	84.179	14,3%
65 a 79	5.833	2,0%	3.481	2,2%	1	0,9%	9.115	2,0%
80 e mais	400	0,1%	195	0,1%	0	0,0%	595	0,1%
Ignorado	3	0,0%	0	0	0	0,0%	3	0,0%
Escolaridade	**n= 152.060**	**%**	**n= 79.657**	**%**	**n= 1**	**%**	**n= 231.718**	**%**
Anafalbeto	3.661	2%	2.808	4%	0	0%	23.207	10%
1ª a 4ª série incompleta	13.497	9%	9.709	12%	1	100%	23.207	10%
4ª série completa	10.497	7%	7.287	9%	0	0%	17.784	8%
5ª a 8ª série incompleta	30.009	20%	21.190	27%	0	0%	51.289	22%
Fundamental completo	18.434	12%	11.005	14%	0	0%	29.439	13%
Médio incompleto	12.758	8%	6.845	9%	0	0%	19.693	8%
Médio completo	34.817	23%	14.474	18%	0	0%	49.291	21%
Superior incompleto	9.551	6%	1.778	2%	0	0%	11.329	5%
Superior completo	17.408	11%	3.004	4%	0	0%	20.412	9%
Não se aplica	1.338	1%	1.557	2%	0	0%	2.895	1%

uma diminuição para 11.478 casos. Em 2007, os homens tiveram o menor resultado entre os dez anos analisados, 23.049 novos casos, e em 2013 teve-se o maior registro de casos entre os homens, um total de 28.147.

Tabela 2 - Frequência por sexo de casos de AIDs identificados no Brasil entre os anos de 2007 e 2017

Ano Diagnóstico	Masculino	Feminino	Em Branco	Total
2007	23.049	15.251	2	38.302
2008	24.559	16.281	17	40.857
2009	24.821	15.905	6	40.732
2010	25.115	15.175	2	40.292
2011	28.662	15.607	4	42.273
2012	28.865	15.314	5	42.184
2013	28.147	15.116	6	43.269
2014	27.828	14.288	6	42.122
2015	27.595	13.045	9	40.649
2016	26.763	12.336	8	39.107
2017	26.275	11.478	38	37.791

DISCUSSÃO

No período de 2007 a 2017 foram notificados ao SINAN (Sistema de Informação de Agravo de Notificação), SIM (Sistema de Informações sobre Mortalidade) e SISCEL (Sistema de Controle de Exames Laboratoriais), que são sistemas de informações do Ministério da Saúde, 447.578 casos de AIDS.[10]. Esses dados corroboram o perfil disseminador ainda presente e contínuo dessa epidemia pelo país.

Apesar das taxas de incidência estarem em queda desde 2011, quando alcançou o maior valor analisado, de 22,0 casos por 100 mil habitantes, passando para 18,3 casos por 100 mil habitantes em 2007,[7] os números ainda são alarmantes e continuam a preocupar. A epidemia de HIV representa um fenômeno mundial e sua ocorrência depende de vários fatores de comportamento humano individual e coletivo podendo atingir todas as classes sociais, sexo e faixa etária.[9,11] O perfil epidemiológico desta epidemia, atualmente, está em mudança tornando essencial o levantamento e análises desses dados para se avaliar o risco a que certas subpopulações estão expostas.[9,11,12]

Quanto ao fator escolaridade, os resultados obtidos nesse estudo mostram que indivíduos com baixa escolaridade, faixa etária de 5ª a 8ª série incompleta, apresentam a maior prevalência. De acordo com Fonseca et al.,[13] estes números se devem ao fato de que indivíduos com condições socioeconômicas desfavoráveis e menor nível de escolaridade apresentam este como fator agravante para a disseminação e transmissão do vírus. Menor escolaridade indica menor conhecimento específico sobre a doença, o que dificulta um maior entendimento sobre os riscos da infecção, e estudos comprovam que a informação é o método mais eficiente de prevenção para o HIV.[14,15]

Em contrapartida aos dados anteriormente expostos, os números de indivíduos com maior escolaridade, médio completo, superior incompleto e superior completo, também apresentam um valor bem elevado, 35% do total quando somados. Este fato é proveniente do início da epidemia no Brasil, que se iniciou nas classes mais altas, de maior escolaridade, e posteriormente a disseminação do vírus progrediu para os níveis mais baixos.[13] De acordo com um levantamento realizado pela Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, os altos índices de casos em maior escolaridade nos dias atuais se devem ao fato de que as pessoas, embora saibam como se prevenir, vêem a AIDS como algo distante de suas realidades.[16]

Ao se analisarem os dados apresentados na tabela sobre faixa etária, esta expõe que existe uma maior concentração de novos casos entre os indivíduos com faixa etária de 20 a 49, que apesar de ser a faixa etária onde há uma maior atividade sexual também é a aquela em que vários indivíduos estão em relacionamentos estáveis. Um importante problema encontrado, quando se pensa na redução de riscos para contaminação pelo HIV em homens e mulheres presentes nesta faixa etária, está na inocência desses indivíduos em achar que não irão se contaminar pelo vírus, por acreditarem na fidelidade de seus parceiros sendo que, hoje em dia, o índice de infidelidade tem aumentado desordenadamente, principalmente no Brasil e América Latina, onde há um traço cultural geral que aceita a experiência como algo normal.[17]

Um dado importante e que requer atenção é o alto índice de casos de HIV na população com idade acima de 50 anos, com um número bastante considerável de 13,7%. Segundo Olivi et al.[18] e Orel et al.,[19] a possível explicação para esse número provém do preconceito de acreditar que a AIDS ainda é restrita aos mais jovens e na inadequação da linguagem utilizada pelo profissional de saúde, que tem receio de que o paciente vá se sentir constrangido em falar de sua sexualidade.[18,19] Fato este que os impede de incorporar a necessidade de medidas de prevenção voltadas a esta população. Acredita-se que a sexualidade não seja investigada, pois existe na sociedade a noção de que o sexo e a sexualidade não existem na velhice.[18-20]

A infecção pelo HIV e a AIDS fazem parte da Lista Nacional de Notificações Compulsórias por doenças, agravos e eventos em saúde pública, estabelecida pela

portaria n° 204 de 17 de fevereiro de 2016, devendo seus casos serem reportados às autoridades de saúde, ficando estes dados armazenados no SINAN.[21]

Ainda que exista essa obrigatoriedade, tem-se observado, ao longo dos anos, uma diminuição do percentual de casos de AIDS oriundos do SINAM. Em 2017, por exemplo, último ano abordado neste estudo, dos 37.791 casos de AIDS detectados, 55,6% provieram do SINAM, 7,4% do SIM e 37,0% do SISCEL. A observada subnotificação de casos no SINAN traz relevantes implicações para a resposta ao HIV/AIDS, visto que informações importantes permanecem desconhecidas, tais como número real total de casos, comportamentos e vulnerabilidades das subpopulações, entre outros. Além disso, a ausência de registro pode comprometer a racionalização do sistema para o fornecimento contínuo de medicamentos e as ações prioritárias às populações chave e populações mais vulneráveis.[7,22]

CONCLUSÃO

Durante esses longos anos de epidemia, houve um avanço considerável no tratamento de HIV/AIDS, e, por este motivo, frente à análise dos dados, é possível perceber que a adesão da população é positiva. Todavia, ainda houve um aumento considerável da doença nos últimos anos, reforçando a necessidade de ampliação de campanhas e políticas públicas educativas, com enfoque principalmente nos adultos jovens e nos idosos. Além disso, é fundamental que todo profissional de saúde esteja capacitado a expandir seus conhecimentos e gerar informações úteis aos pacientes, a fim de promover prevenção, cessar transmissão e proporcionar tratamento eficaz.

Abstract

Objective: *To identify the epidemiologic profile of HIV/AIDS cases in Brazil using the DATASUS database.* ***Methods:*** *The data were obtained through the consultations of SINAN (Information system of Notifiable Diseases), SIM (Mortality Information System) and SISCEL (System of Control of Laboratory Tests of the National Network of CD4+/CD8 Lymphocytes Count and Viral Load) databases, made available by the Informatics Department of the United Health system (DATASUS).* ***Results:*** *A higher prevalence was evidenced among men aged between 20 and 24 tears, representing 41,6% of the total. Among women, the age group from 35 to 49 years was the one with the highest number of cases.* ***Conclusion:*** *During these long years of the epidemic, there was a considerable advancement in the treatment of HIV/AIDS; however, there is still a significant increase of the disease in the recent years, reinforcing the need to expand educational campaigns and public policies*

Keywords

HIV; Acquired Immunodeficiency Syndrome; epidemiology

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). HIV/AIDS. Available from: URL: https://www.who.int/features/qa/71/en/. Accessed June 15, 2019.
2. Ministério da Saúde. HIV e AIDS. Available from: URL: http://bvsms.saude.gov.br/dicas-em-saude/2409-hiv-e-aids. Accessed June 21, 2019.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Kaposis sarcoma and pneumocistis pneumonia among homossexual male residents of New York city and California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981;30:305-8.
4. Ministério da Saúde. História da AIDS. Available from: URL: http://www.aids.gov.br/pt-br/centrais-de-conteudos/historia-aids-linha-do-tempo. Accessed June 15, 2019.
5. Organização Pan-americana da Saúde (OPAS). Available from: URL: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5666:folha-informativa-hiv-aids&Itemid=812. Accessed June 20, 2019.
6. Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS). Estatísticas. Available from: URL: https://unaids.org.br/estatisticas. Accessed June 25, 2019.
7. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2018. Available from: URL: http://www.aids.gov.br/pt-br/noticias/ministerio-da-saude-lanca-campanha-para-conter-avanco-de-hiv-em-homens. Accessed June 15, 2019
8. Brito AN, Castilho EA, Szwaecwald CL. AIDS and HIV infection in Brazil: a multifaceted epidemic.Rev Soc Bras Med Trop. Mar-Apr 2001;34(2):207-17. doi: 10.1590/s0037-86822001000200010. [Article in Portuguese].
9. Lima TC, Freitas MIP. Comportamentos em saúde de uma população portadora do HIV/Aids. Rev Bras Enferm. 2012;65(1):110-115. doi:10.1590/s0034-71672012000100016.
10. DATASUS. DST-AIDS. Available from: URL: http://www2. aids.gov.br/cgi/tabcgi.exe?tabnet/br.def. Accessed July 10, 2019.
11. De Cock KM, Jaffe HW, Curran JW. The evolving epidemiology of HIV/AIDS [published correction appears in AIDS. 2012 Aug 24;26(13):1733]. AIDS. 2012;26(10):1205-1213. doi:10.1097/QAD.0b013e328354622a.
12. Santos NJS, Tayra A, Silva SR, Buchalla CM, Laurenti R. A Aids no estado de São Paulo: as mudanças no perfil da epidemia e perspectivas da vigilância epidemiológica. Rev. bras. epidemiol. [Internet]. 2002 Dec;5(3):286-310. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2002000300007&lng=en.https://doi.org/10.1590/S1415-790X2002000300007
13. Fonseca MG, Bastos FI, Derrico M, Andrade CL. Tavares TC, Szwarcwald CL. AIDS e grau de escolaridade no Brasil: evolução temporal de 1986 a 1996 [AIDS and level of education in Brazil: temporal evolution from 1986 to 1996]. Cad Saude Publica. 2000;16(## Suppl 1):77-87. [Article in Portuguese].
14. Irffi G, Soares RB, DeSouza AS. Fatores socioeconômicos, demográficos, regionais e comportamentais que influenciam no conhecimento sobre HIV/AIDS. Economia 2010;11(2):333-56.
15. Gomes RRFM, Ceccato MGB, Kerr LRFS, Guimarães MDC. Fatores associados ao baixo conhecimento sobre HIV/AIDS entre homens que fazem sexo com homens no Brasil. Cad Saúde Pública 2017;33(10):1-15.
16. Secretaria de Estado da Saúde. Boletim Epidemiológico AIDS. Available from: URL: http://saude.sp.gov.br/resources/crt/vig.epidemiologica/boletim-epidemiologico-crt/boletim_epidemiologico_201`7.pdf. Accessed August 30, 2019.
17. Neundorfer MM, Harris PB, Britton PJ, Lynch DA. HIV-Risk factors for midlife and older women. Gerontologist 2005;45(5):617-25. doi: 10.1093/geront/45.5.617.
18. Olivi M, Santana RG, Mathias TAF. Behavior, knowledge and perception of risks about sexually transmitted diseases in a group of people over 50 years old. Rev Latino-Am Enfermagem 2008;16(4):679-85. doi: 10.1590/s0104-11692008000400005.
19. Orel NA, Spence M, Steele J. Getting the Message out to older adults: effective HIV health education risk reduction publications. J Appl Gerontol.2005;24(5);490-508.

20. Inelmen EM, Gasparine G, Enzi G. HIV/Aids in older adults: a case report and literature review. Geriatrics 2005;60(9):26-30.
21. Ministério da Saúde. Portaria n°204 de 17 de fevereiro de 2016. Available from: URL: https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/abril/25/Portaria-n---2014-de-17--Fevereiro-2016.pdf. Accessed August 15, 2019
22. Godoy VS, Ferreira MD, Silva EC, Gir E, Canini SRMS. O perfil epidemiológico da AIDS em idosos utilizando sistemas de informações em saúde do DATASUS: realidades e desafios. DST - J Bras Doenças Sex Transm 2008;20(1):7-11.

Correspondência
Camila Souza de Oliveira
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora.
Alameda Salvaterra, 200 - Salvaterra
36033-003 – Juiz de Fora-MG, Brasil

Coilocitose

Koilocytosis

Melissa Freire Zimmer[1]
Camila Tonet[1]
Lisiane Cervieri Mezzomo[2]

Resumo
Introdução: Coilocitose é um termo descritivo derivado do adjetivo grego *koilos*, que significa oco. É patognomônico para o diagnóstico de lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL), lesão relacionada à infecção pelo Papiloma vírus humano (HPV). **Objetivos:** Esse estudo objetiva descrever sobre a elaboração de um atlas virtual que aborde as diferentes morfologias atribuídas às células patognomônicas do HPV, chamadas coilocitoses. **Métodos:** O estudo é baseado na captura das imagens microscópicas de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas cérvico-vaginais e também em revisão da literatura sobre o tema, realizada por meio da busca de artigos científicos na base de dados bibliográficos. As imagens foram capturadas com o auxílio de uma câmera de um smartphone acoplada à objetiva do microscópio óptico. **Conclusão:** As imagens capturadas retratam os diferentes tipos de coilócitos presentes nas lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colo do útero, auxiliam e complementam os estudos de imagens, fornecendo um maior embasamento e olhar crítico para a definição de diagnóstico.

Palavras-chave
Colo do útero; neoplasias; HPV

INTRODUÇÃO

O Papiloma Vírus Humano (HPV) é um vírus de DNA. Já foram descritos mais de duzentos tipos e, destes, aproximadamente 45 infectam o epitélio do trato anogenital masculino e feminino.(1) Os subtipos virais do HPV podem ser classificados de acordo com a capacidade de causar infecção, podendo ser de baixo e alto risco oncogênico. Os HPVs considerados de baixo risco são principalmente os tipos 6, 11, 40, 42, 43, 54, 61, 70, 72, 81. Os considerados de alto risco, frequentemente associados às lesões de alto grau e às neoplasias invasoras, são representados principalmente pelos tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82.(2) Os tipos 16 e 18 são considerados os mais prevalentes nos casos de câncer cervical invasivo, compreendendo 70% do total dessas neoplasias,(3) sendo que o subtipo HPV 16 é responsável por aproximadamente metade de todos os cânceres cervicais.(4-6)

O risco oncogênico está diretamente relacionado ao comportamento do genoma do vírus no núcleo da célula hospedeira. Os HPVs de baixo risco oncogênico tendem a manter o seu DNA íntegro, circular e episssomal, e a replicação do genoma viral é extracromossômica, diferente dos HPVs de alto risco oncogênico, cujas fitas de DNA circular se abrem, sofrem deleções e se integram ao genoma da célula hospedeira.(7,8)

Assim, nas lesões malignas, o DNA viral encontra-se integrado aos cromossomos da célula hospedeira e não acontece replicação viral. Há inativação da expressão da proteína E2 (controle trascricional/ replicação viral), que funciona como regulador negativo da expressão dos oncogenes E6 e E7 (oncoproteínas). Essa integração do DNA do HPV promove a imortalização celular, pois desregula a expressão dos E6 e E7, que interagem com genes supressores tumorais p53 e proteínas RB (proteína do retinoblastoma), respectivamente. Este processo prejudica a função do gene oncossupressor, com reparação do DNA, diminuição de apoptose e eventual morte celular. As mutações cromossômicas causam modificações funcionais como perda de heterozigose e proto-oncogene e ativação de mecanismos que permitem a indução da carcinogênese cervical.(9-11)

Assim, quando o indivíduo é infectado pelo HPV, as células do epitélio sofrem maturação e multiplicação

[1]*Curso de Pós-Graduação em Citopatologia Diagnóstica – Universidade Feevale. Novo Hamburgo-RS, Brasil.*
[2]*Farmacêutica-Bioquímica/Citopatologista/Citologista. Doutorado em Patologia – Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Porto Alegre -RS, Brasil.*

Instituição: Universidade Feevale - Curso de Pós-graduação em Citopatologia Diagnóstica. Novo Hamburgo-RS, Brasil.
Conflito de interesses: não há conflito de interesse.

Recebido em 28/08/2019
Aprovado em 29/04/2020
DOI: 10.21877/2448-3877.202000897

acelerada, induzidas pelas oncoproteínas do vírus (E1 a E7, L1, L2 e LCR), gerando um processo que, se não detectado, pode evoluir para um processo neoplásico maligno.[12] Essa progressão é variável, dependendo da resposta do indivíduo, podendo variar até vinte anos, facilitando a detecção das lesões pré-neoplásicas precocemente no exame citopatológico de Papanicolaou.[13]

O vírus do HPV infecta apenas os seres humanos, homens e mulheres independentemente da idade, mas principalmente em idade reprodutiva.[14-16] A infecção viral ocorre quando há microlesões nas células basais do epitélio escamoso no colo do útero, onde o vírus penetra, liberando seu DNA, replicando-se e podendo permanecer em estado latente por vários anos, sem provocar manifestações clínicas ou subclínicas.[17]

Em algumas pessoas, a infeção por HPV é persistente e causa verrugas ou lesões pré-malignas e, em alguns casos, a lesão pode regredir naturalmente.[18] A infecção por HPV pode não induzir imunidade natural e, além disso, pode ocorrer contato com outro tipo viral.[15] Estudos epidemiológicos comprovam que apenas a presença do HPV por si só não é responsável pela carcinogênese cervical, mas, sim, sua persistência associada a fatores de risco, como início precoce da vida sexual, múltiplos parceiros sexuais, resposta imunológica do hospedeiro, uso de contraceptivos orais, tabagismo e a presença de doenças sexualmente transmissíveis.[19]

Coilocitose

Característica patognomônica (característica de uma doença específica), reconhecida na infecção pelo HPV, é identificada pelo aparecimento de células com grande halo perinuclear ou coilocitóticas, nas camadas diferenciadas do epitélio escamoso.[20] Caracterizadas por serem indicadores chave da infecção subclínica pelo HPV, as alterações morfológicas associadas à infecção pelo vírus podem ser usadas como parte da triagem do exame de Papanicolaou para o câncer do colo do útero.[21] O coilócito é específico da infecção pelo HPV, embora nem sempre esteja presente nos esfregaços citológicos.[21]

O coilócito é uma célula escamosa madura (intermediária ou superficial), que exibe uma cavitação perinuclear bem demarcada (halo perinuclear) com condensação periférica do citoplasma. Esse aro citoplasmático condensado que circunda frequentemente a cavitação perinuclear, dá à célula a aparência desbotada (ou de halo) em torno do núcleo displásico.[22] No entanto, a gênese do vacúolo citoplasmático permanece incerta, particularmente porque tanto a replicação do DNA do HPV como a montagem do virion ocorrem exclusivamente no núcleo.[22]

O núcleo dessa célula é displásico, geralmente aumentado de volume e hipercromático, similar àqueles das células da displasia leve. Pode haver binucleação ou multinucleação, embora esta última seja mais rara. As demais alterações nucleares incluem aumento do tamanho, núcleo excêntrico e hipercromático, cromatina grosseira e membranas nucleares irregulares, que podem estar comumente presentes na neoplasia intraepitelial cervical (LSIL).[23,24]

A coilocitose é observada em infecções por HPV de baixo e alto risco. E apenas nas camadas superiores e bem diferenciadas do epitélio escamoso estratificado, e é nessas camadas (e especificamente nos coilócitos) que as proteínas do capsídeo viral são expressas e agrupadas em vírions infecciosos.[25]

A morfologia coilocítica resulta da proteína E4 do vírus, que atua para romper o citoesqueleto da célula escamosa. Krawczyk et al. sugerem que as proteínas do HPV E5 e E6 trabalham juntas para promover a formação e fusão de cavitações perinucleares. Essa fusão provavelmente cria a grande cavitação que distingue as células infectadas pelo HPV, dando-lhes sua aparência desmarcada.[25]

As proteínas E5 e E6 de ambos os HPVs de baixo e alto risco cooperam para induzir a formação de coilócitos em células cervicais humanas *in vitro*. Importante, a E5 está presente nessas membranas de vacúolos, e seu terminal C é necessário para a formação de vacúolos.[25]

Embora a presença de coilócitos em esfregaços cervicais e amostras de biópsia seja característica da infecção por HPV, o papel biológico da coilocitose é incerto. A vacuolização do citoplasma perinuclear pode levar ao aumento da fragilidade celular, aumentando assim a saída viral e a infecção. Foi sugerido anteriormente que a proteína E4 do HPV possa promover a liberação viral na camada superior do epitélio, alterando a montagem do envelope cornificado e do citoesqueleto de queratina, e é possível que as proteínas E4 e E5 possam cooperar na potencialização do vírus.[16]

Embora os métodos moleculares estejam disponíveis para a detecção de infecções por HPV no trato genital feminino, a presença de coilócitos em exames de Papanicolaou e biópsias cervicais continuam sendo fundamentais para o diagnóstico patológico.[25] A gênese viral dos coilócitos é um pouco enigmática porque a maioria das proteínas do HPV está localizada no núcleo onde ocorre replicação e montagem viral.[22]

Lesões pré-cancerosas

São lesões que se desenvolvem na região cervical e podem ser classificadas como:

- Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau

(LSIL), ou NIC I (Neoplasia intraepitelial cervical Grau I), nas quais as alterações citológicas limitam-se ao terço do epitélio de revestimento da cérvice e quase sempre se encontra efeito citopático compatível com HPV;

- Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL), também chamada de NIC II (Neoplasia intraepitelial cervical grau II) ou NIC III (Neoplasia intraepitelial cervical grau II), que atinge acima de 50% do epitélio pavimentoso de revestimento do colo uterino;
- Carcinoma *in situ* (NIC III), que abrange toda a espessura epitelial;
- Adenocarcinoma *in situ* (AIS), que são alterações semelhantes à NIC III, só que em células glandulares da cérvice; e
- Carcinoma invasor, compreendendo células escamosas com grande variação de forma, núcleo e tamanho.[15]

As alterações citológicas provocadas por esse vírus são descritas, de acordo com a Classificação de Bethesda, como lesão intraepitelial escamosa de baixo grau – LSIL.[26] Entre os efeitos citopáticos associados à infecção pelo vírus está a coilocitose.

Considerando a escassez de trabalhos no meio científico que expliquem com maior profundidade os mecanismos responsáveis pelas características citológicas conhecidas como coilocitose, o presente trabalho visa aprofundar o entendimento em relação às características citológicas decorrentes da infecção pelo HPV, por meio da produção de um atlas e a descrição dos mecanismos moleculares e celulares responsáveis por essa caracterização citológica. O seu uso poderá ser empregado no apoio ao diagnóstico, estudo e também na educação continuada, facilitando o entendimento desse assunto tão complexo e ao mesmo tempo comum no campo da citologia.

MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de uma pesquisa exploratória, que visa proporcionar maior familiaridade com as características citológicas e o entendimento da transformação celular pelo vírus do HPV.

Inicialmente realizou-se uma pesquisa bibliográfica, utilizando as bases de dados *National Center for Biotechnology Information*, *U.S. National Library of Medicine* (PubMed - NCBI), *Medical Literature Analysis and Retrieval System* on-line (Medline) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Para a seleção da amostra, foram utilizados como critérios de inclusão os artigos publicados em Português e Inglês, indexados nas referidas bases de dados.

Concomitantemente ao levantamento de dados, foram geradas imagens microscópicas fotografadas a partir da objetiva do microscópio de óptico. As lâminas incluídas foram provenientes do arquivo de lâminas dos professores do curso de Pós-Graduação em Citopatologia Diagnóstica da Universidade Feevale.

Das questões éticas implicadas na pesquisa, a confidencialidade dos dados dos pacientes foi preservada, bem como a identidade dos mesmos. Como se trata de arquivo de lâminas de propriedade dos laboratórios, não é necessário TCLE (Termo de consentimento livre e esclarecido).

Figuras.

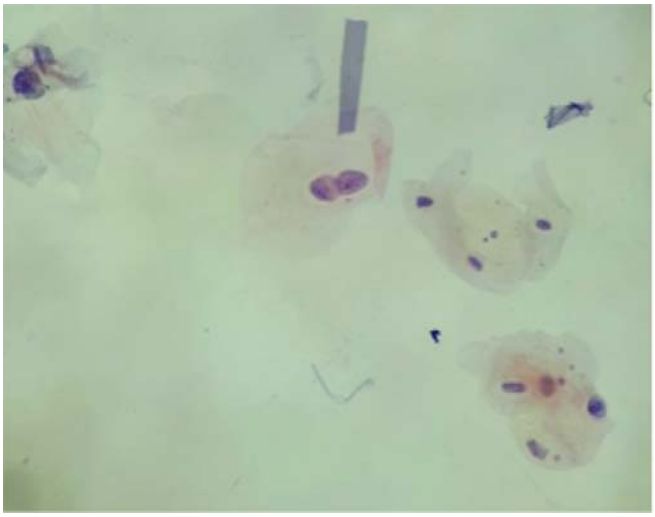


Figura 1. Célula escamosa madura com característica de coilocitose. Possui uma cavidade perinuclear definida e características nucleares que incluem aumento do tamanho e irregularidades da membrana nuclear e da cromatina. Nesse exemplo, a célula está binucleada. (400X)

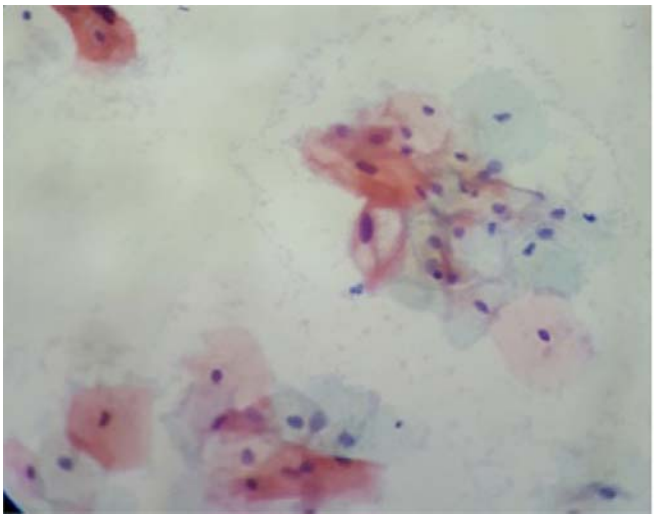


Figura 2. Lesão escamosa com características de LSIL representada por uma célula escamosa madura com núcleo aumentado, hipercromático e cavidade perinuclear bem definida. Ao fundo a flora é lactobacilar. (400X)

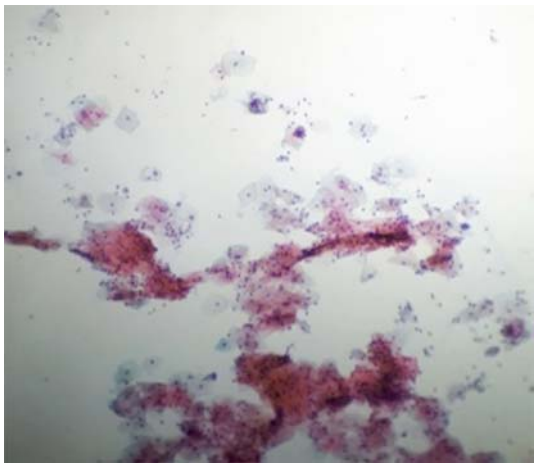


Figura 3. Mesmo em menor aumento, percebe-se a presença de cavitação perinuclear das células escamosas. Observa-se também uma grande quantidade de polimorfonucleares, caracterizando um processo inflamatório. (100X)

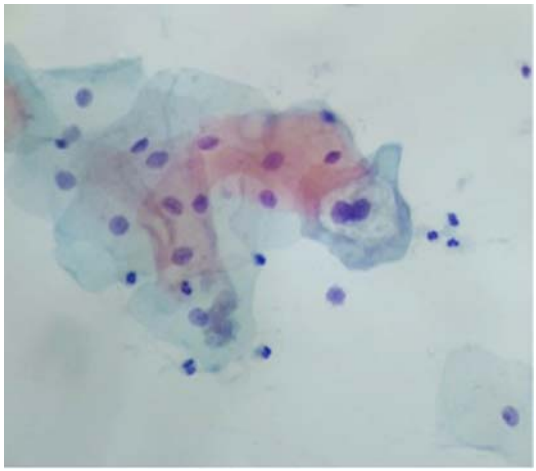


Figura 5. Célula coilocítica basofílica, com cavidade perinuclear definida, condensação do citoplasma na periferia da célula, binucleação e hipercromatismo. As características são suficientes para o diagnóstico de LSIL. Ao fundo da lâmina vemos alguns polimorfonucleares e predomínio de células escamosas intermediárias. (400x)

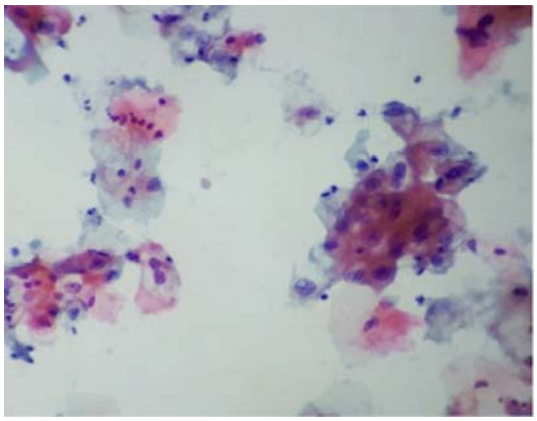


Figura 7. LSIL com vários coilócitos. As alterações em células escamosas eosinofílicas e basofílicas se apresentam de várias maneiras, como o aumento da relação núcleo-citoplasma, núcleos hipercromáticos com anisonucleose, binucleação. A coilocitose com bordas periféricas de citoplasma densa e corada. (400X)

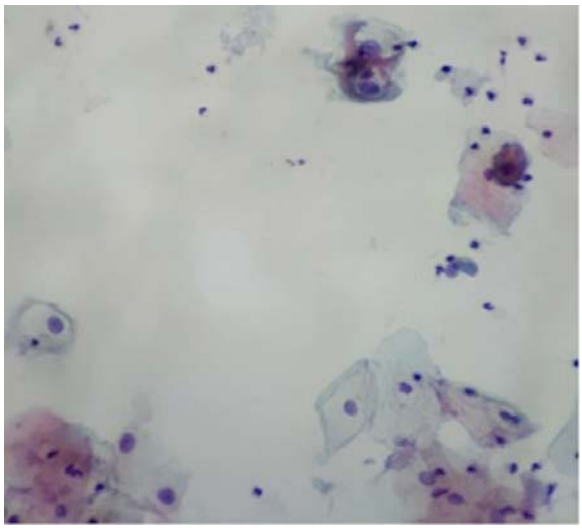


Figura 4. LSIL com duas células acima apresentando alterações de citoplasma com cavitação perinuclear, e outra célula mais à esquerda, também considerada um coilócito, devido à membrana citoplasmática estar mais condensada na periferia da célula. O núcleo dessa célula está levemente hipercromático. (400X)

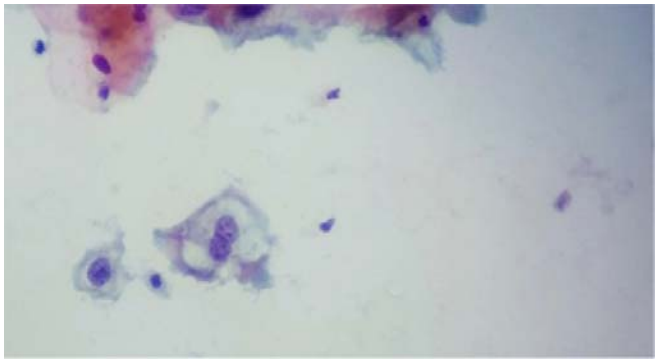


Figura 6. Uma célula madura basofílica isolada com núcleo hipercromático aumentado, resultando em uma relação núcleo-citoplasma aumentada. E outras duas células escamosas agrupadas com cromatina granular grosseira. As células apresentam coilocitose evidente associada a infecção pelo HPV. (400X)

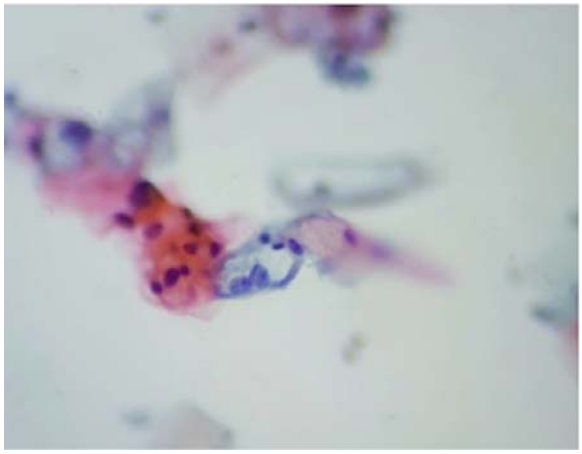


Figura 8. LSIL, com efeito citopático manifestado pela cavitação perinuclear e binucleação. Presença também de células superficiais e intermediárias. (400X)

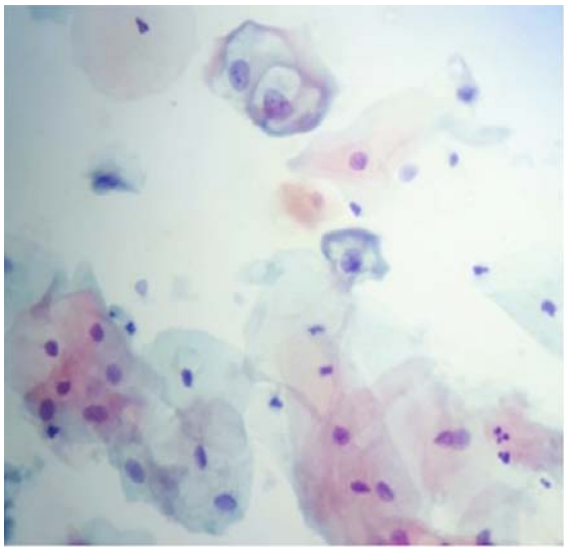


Figura 9. Apresentando células com características de coilocitose diagnóstica de LSIL. Estão presentes também células intermediárias e superficiais. (400X)

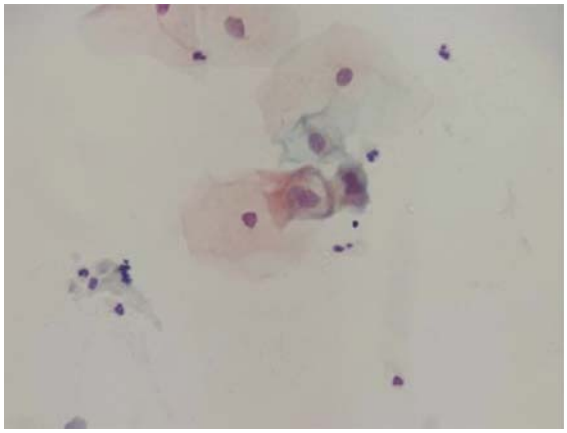


Figura 11. Células eosinofílicas e basofílicas normais, e num mesmo campo um coilócito característico de LSIL, com binucleação e cavitação perinuclear. (400X)

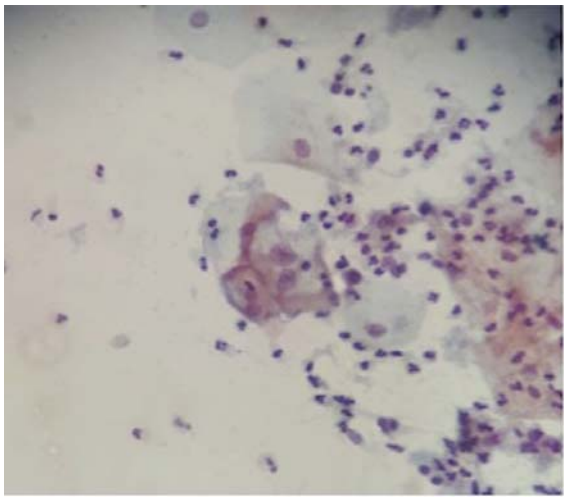


Figura 13. Células coilocíticas apresentando anisonucleose, binucleação e cavitação perinuclear. (400x)

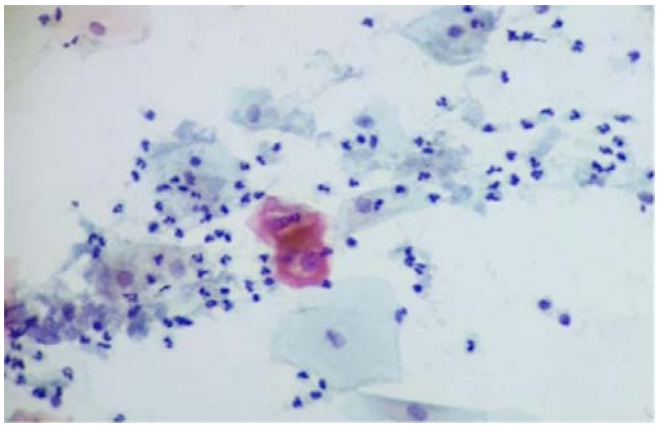


Figura 10. Duas células escamosas maduras eosinofílicas com cavitação perinuclear citoplasmática (coilocitose), característicos da infecção viral pelo HPV. Os núcleos estão atípicos, aumentados de tamanho e um deles é binucleado. Ao fundo da lâmina, neutrófilos polimorfonucleares e células escamosas maduras. (400X)

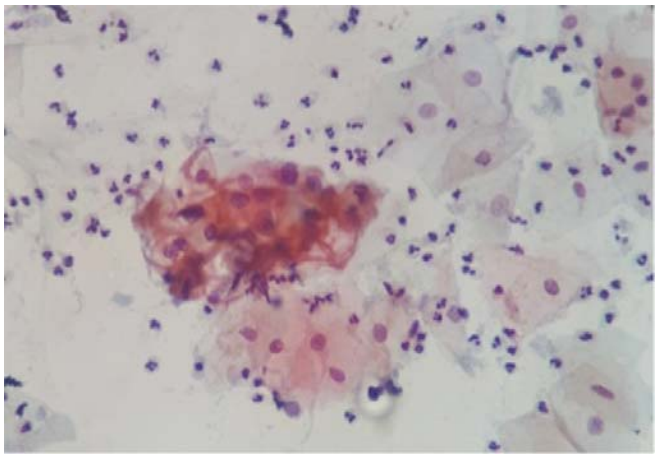


Figura 12. Grupamento com várias células epiteliais eosinofílicas com LSIL, apresentando núcleos hipercromático, anisonucleose, binucleação e cavitação perinuclear. (400x)

RESULTADOS

Os casos incluídos foram coletados por meio da técnica de citologia convencional corados pela Técnica de Papanicolaou.

CONCLUSÃO

O uso desse atlas virtual busca demonstrar a realidade na rotina em citopatologia. As imagens capturadas através da objetiva de um microscópio visam aproximar o leitor da realidade, no momento em que transmitem as imagens praticamente sem edição. Portanto, as imagens capturadas retratando os diferentes tipos de coilócitos, auxiliam e complementam os estudos de imagens, fornecendo um maior embasamento e olhar crítico para a definição de diagnóstico.

Abstract

Introduction: *Koilocytosis is a descriptive term derived from the Greek adjective koilos, which means hollow. It is pathognomonic, although not necessary, for the diagnosis of low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), a lesion related to human papillomavirus (HPV) infection.* ***Objectives:*** *This study aims to describe the elaboration of a virtual atlas that addresses the different morphologies attributed to HPV pathognomonic cells to koilocytosis.* ***Methods:*** *The study is based on the capture of microscopic images of pre-neoplastic and cervico-vaginal neoplastic lesions and also a review of the literature on the subject, performed by searching scientific articles in the bibliographic database. The images were captured with the aid of a smartphone camera attached to the optical microscope objective.* ***Conclusion:*** *The captured images portray the different types of koilocytes present in pre-neoplastic and neoplastic lesions of the cervix, help and complement the imaging studies, providing a greater background and critical eye for the definition of diagnosis.*

Keywords

Uterine cervix; neoplasms; HPV

REFERÊNCIAS

1. Fedrizzi EN. Epidemiologia da infecção genital pelo HPV. Rev Bras Pat Trato GenInf 2011;1(1):3-8.
2. Munoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papiloma vírus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003 fev;348(6):518-27. doi: 10.1056 / NEJMoa021641.
3. Zampirolo JA, Merlin JC, Menezes ME. Prevalência de HPV de baixo e alto risco pela técnica de biologia molecular (Captura Híbrida II®) em Santa Catarina. Rev. bras anal clin. 2007;39(4): 265-8.
4. zur Hausen H, de Villiers EM. Human papillomaviruses. Annu Rev Microbiol. 1994;48:427-47. doi: 10.1146/annurev.mi.48.100194.002235
5. Bosch FX, de Sanjosé S. Capítulo 1: papilomavírus humano e câncer do colo do útero - carga e avaliação de causalidade. J Natl Cancer Inst Monogr. 2003; 31: 3-13.
6. Baseman JG, Koutsky LA. A epidemiologia das infecções por papilomavírus humano. J Clin Virol. 2005; 32 (Suppl 1): 16-24.
7. Munoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. Vaccine. 2006 agost; 24:1-10. doi: https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.115.
8. Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology and prevention. Int J Gynecol Cancer. 2005;15:727-46.
9. Münger K, Howley PM. Human papillomavirus immortalization and transformation functions. Virus Res 2002;89(2):213-28.
10. Doorbar J. The papillomaviruses life cycle. J Clin Virol. 2005;32:(1 Suppl):S7-15. Doi: 10.1016 / j.jcv.2004.12.006.
11. Tyring SK. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response. J Am Acad Dermatol. 2000;43:S18-26. Doi:10.1067 / mjd.2000.107807.
12. Ferraz LC, Santos ABR, Discacciati MG. Ciclo celular, HPV e evolução da neoplasia intraepitelial cervical: seleção de marcadores biológicos. J Health Sci Inst. 2012;30(2): 107-11.
13. Brigel APV, Rodrigues MPF, Vidal ECF. Análise dos laudos de Papanicolau realizados em uma unidade básica de saúde. Rev Cogitare Enferm. 2012;17:745-51. Doi: http://dx.doi.org/10.5380/ce.v17i4.30385.
14. Milner, Danny A. (2015). Diagnostic Pathology: Infectious Diseases (em inglês). [S.l.]: Elsevier Health Sciences. p. 40.I
15. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero – Rio de Janeiro: INCA, 2011. Rio de Janeiro, 2011 [acesso em 17 de mar 2013].
16. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S. Centros de Controle e Prevenção de Doenças. Epidemiologia e Prevenção de Doenças Preveníveis por Vacinas. 13ª ed. Fundação de saúde pública de Washington DC, 2015. [Acesso em 20 de agost 2019]. Disponível em: < https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html>.
17. Souza DRA, Catão RMR. Importância do conhecimento sobre Papilomavírus Humano: Considerações gerais. Rev Bio Far, vol. 8, n. 2, 2011.
18. Zur Hausen H. Papilloma viruses causing cancer: evasion from host-cell control in early eventsin carcinogenesis. J Natl Cancer Inst. 2000;92 (9):690-8. Doi: 10.1093 / jnci / 92.9.690.
19. Coser J, Fontoura S, Belmonte C, Vargas VRA. Relação entre fatores de risco e lesão precursora do câncer do colo do útero em mulheres com e sem ectopia cervical. Rev. bras anal clin. 2012; 44(1):50-4.
20. Reid R, Stanhope CR, Herschman BR, Booth E, Phibbs GD, Smith JP. Genital warts and cervical cancer. I. Evidence of an association between subclinical papillomavirus infection and cervical malignancy. Cancer. 1982 jul;50(2):377-87. Doi: 10.1002 / 1097-0142 (19820715) 50: 2 <377: aid-cncr2820500236> 3.0.co; 2-a
21. Abadi MA, Ho GY, Burk RD, Romney SL, Kadish AS. Stringent criteria for histological diagnosis of koilocytosis fail to eliminate overdiagnosis of human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia grade 1. Hum Pathol. 1998 Jan;29(1):54-59. Doi: 10.1016 / s0046-8177 (98) 90390-2
22. Krawczyk E, Suprynowicz FA, Liu X, Y Dai, Hartmann DP, Hannover J, Schlegel R. Koilocytosis: uma interação cooperativa entre o oncoproteínas de papilomavírus humano E5 e E6. Sou. J. Pathol. 2008 set; 173(3):682-8.
23. Ayre JE. The link between koilocytosis and human papillomaviruses Ann Clin Lab Sci 195136485-487.Cancer cytology of the uterus. Grune Stratton, New York, 1951 quoted by Hajdu SI.
24. Koss LG, Durfee GR. Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: cytologic and pathologic study of koilocytic atypia. Ann NY Acad Sci. 1956; 63:1245-1261.
25. Yamamoto LS, Alves VA, Maeda, Longatto-Filho A, Utagawa ML, Eluf Neto J. Protocolo morfológico e lista-guia de citologia do colo uterino associada à infecção pelo papilomavírus. Rev Inst Med Trop São Paulo. 2004;46:189-193.
26. Nayar R, Wilbur DC. Sistema Bethesda para relato de Citologia: definições, critérios e notas explicativas. 3ª Edição, 2018; 611: 134.3(81).

Correspondência

Lisiane Cervieri Mezzomo

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

R. Sarmento Leite, 245 - Centro Histórico

90050-170 – Porto Alegre-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-Excell 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.

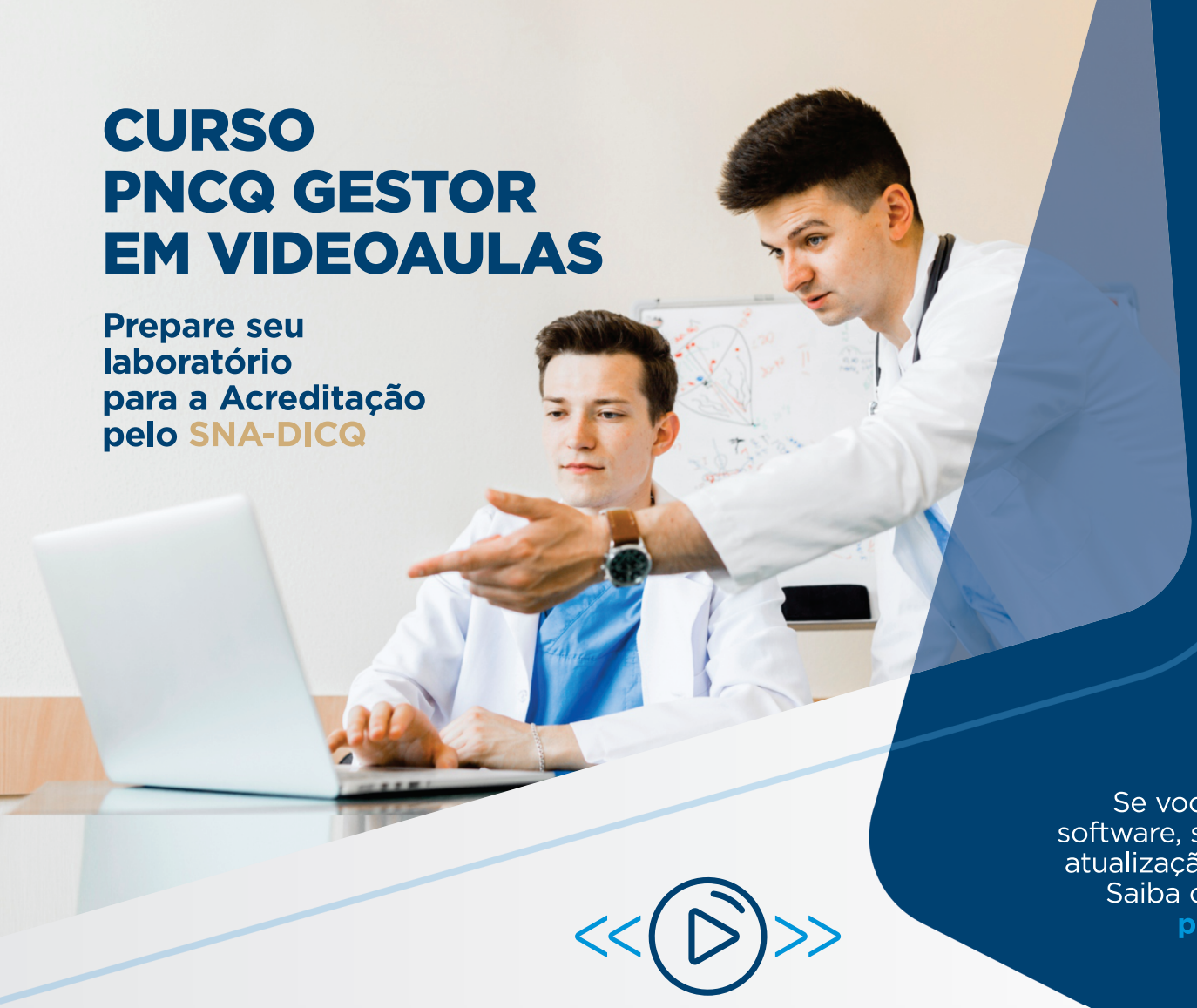
Nomes dos autores e assinaturas:

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

Data: ____/_____/_____.

CURSO PNCQ GESTOR EM VIDEOAULAS

Prepare seu laboratório para a Acreditação pelo SNA-DICQ



Se você já tem o software, solicite sua atualização gratuita. Saiba como aqui: **pncq.org.br**

Implante um Sistema de Gestão da Qualidade com o Curso PNCQ Gestor em videoaulas, em 8 módulos:

- Passo-a-passo para a implantação de um SGQ
- Software PNCQ Gestor
- Requisitos do SNA-DICQ (em 4 módulos)
- Princípios da Gestão de Riscos
- Formação de Auditores Internos

Investimento (software + videoaulas + consultoria por e-mail):

- Laboratórios Participantes do PNCQ: R$ 1.800,00 (em até 10 vezes de R$ 180,00 nos boletos do PRO-EX).
- Laboratórios não Participantes do PNCQ: R$ 2.100,00 à vista, via transferência/ depósito bancário.

Nossas **Certificações:**

O PNCQ é acreditado pelo Cgcre do INMETRO como Provedor de Ensaio de Proficiência em conformidade com a ISO/IEC 17043 sob o número 0013

O PNCQ é acreditado pelo Cgcre do INMETRO como Produtor de Material de Referência em conformidade com a ABNT NBR ISO 17034:2017 sob o número 0012

Habilitação ANVISA REBLAS 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

PNCQ® Programa Nacional de Controle de Qualidade

Patrocinado pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas

55 (21) 3177-8450 | (21) 2569-6867

pncq@pncq.org.br

Rua Vicente Licínio, 191 - Tijuca – Rio de Janeiro/RJ
CEP: 20270-340

/PNCQoficial

@PNCQoficial

www.pncq.org.br