

RBAC

Revista Brasileira de Análises Clínicas
Brazilian Journal of Clinical Analysis

Volume 47 Números 1-2 Ano 2015

 **SBAC**
Sociedade Brasileira de Análises Clínicas



Jerolino Lopes Aquino

O desafio de inovar

The innovation challenge

Neste exemplar da Revista Brasileira de Análises Clínicas (RBAC), já sob a gestão do novo Conselho Diretor da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC), tencionamos consolidar uma filosofia de ação que busque, além da difusão do conhecimento científico, o fortalecimento da classe de analistas clínicos, valorizando a participação da academia, dos associados e dos colegas de profissão. Para a SBAC, é motivo de alegria entregar a RBAC repaginada e com o mesmo peso científico de sempre.

Não há dúvidas de que a grande abrangência científica da SBAC está no tripé Revista Científica, Centro de Ensino e Pesquisa e Congresso. É através de todo esse aparato e considerando a nossa principal missão, que é ser o mais importante centro de difusão de conhecimento em análises clínicas da América Latina, que a SBAC incentiva e promove projetos e trabalhos que se estruturam como fonte de consulta técnico-científica e modelos de aplicação e inovação tecnológica para o mercado nacional e internacional.

Em 2015, quando a SBAC caminha para o seu 48º ano de existência e de contribuição efetiva para a sociedade brasileira e quando o contexto empresarial exige das instituições conhecimento, competência e competitividade, para a sua sobrevivência, o 42º Congresso Brasileiro de Análises Clínicas (CBAC), a ser realizado no Rio de Janeiro, traz, como principal objetivo, o fortalecimento dos pequenos laboratórios, colocando à disposição mais de 130 atividades científicas, entre conferências, mesas-redondas, *workshops*, cursos teórico-práticos, sessões interativas e seminários.

Durante o CBAC, teremos algumas novidades, como o lançamento do nosso aplicativo SBAC, que tem por objetivo facilitar consultas, orientações, bem como estabelecer uma via direta de contato com a SBAC. Além disso, faremos a apresentação e divulgação do novo site da Sociedade. Dessa forma, teremos facilitada a navegação em qualquer aparelho móvel, como *tablets* e *smartphones*, o que proporcionará inovação de acesso, inclusive, à atual plataforma de ensino a distância, aumentando a comunicação e aproximando, ainda mais, a SBAC, os associados e os profissionais de análises clínicas.

O Conselho Gestor da SBAC está consciente de que há muito por fazer e que somente conseguirá atingir os objetivos traçados com o apoio e a participação de todos. Diante disso, convocamos os profissionais da área para que juntos trabalhem pelo desenvolvimento sustentável e progresso tecnológico das análises clínicas em nosso país.

Forte abraço!

Jerolino Lopes Aquino
Presidente da SBAC

Ética Animal

Animal Ethics

O conjunto de normas éticas que regula o comportamento e as relações do homem com os animais tem sido denominado de ética animal ou bioética animal. Para os seres humanos, viver é um problema ético, mas, para os animais, essa questão não existe. Os animais estão ajustados ao meio em que vivem. O homem, no entanto, não se encontra alinhado com seu entorno. Na verdade, vive de forma desarmônica com a natureza e, por isso, tende a justificar-se. Disso se pode concluir que são os seres humanos os responsáveis pelos desajustes dos animais com seu meio. Das implicações desse relacionamento deletéreo, nasce a ética animal. Assim, se pode considerar, então, que a ética/ bioética animal é uma ferramenta que serve para estruturar o direito dos animais, os limites dos seres humanos e as obrigações morais.

Em decorrência dos estudos sobre a evolução das espécies, desde Darwin até as investigações atuais do genoma humano e animal, é possível estabelecer que as diferenças entre animais e seres humanos são de grau e não de essência. Assim, se somos animais éticos e nossas diferenças são apenas de grau, temos uma responsabilidade inalienável quanto à dignidade da vida animal e ao seu bem-estar. Nesse sentido, pois, deve ser feita a seguinte pergunta: qual é o tratamento que a humanidade tem dispensado aos animais? Animais de consumo e produção, animais de trabalho, animais de companhia, animais silvestres, animais de laboratório e experimento, são, a parir do conceito tradicional de objetos, utilizados apenas como recursos a serem explorados em benefício de interesses gerais ou mais particulares. Não obstante a espoliação animal, a atitude do ser humano tem sido, ainda, de grande crueldade. A resolução desse problema é complexa. Uma questão central é o reconhecimento ou não do status moral dos animais, já que a manutenção do comportamento vigente ou toda uma nova forma de pensar e agir é decorrente dessa discussão. Desse dilema, três posições podem ser tomadas: os animais não têm status moral, os animais têm um valor instrumental, os animais têm um valor intrínseco.

Se se entende que os animais não têm um status moral, os seres humanos, então, não têm deveres para com eles. Desse modo, um funcionário da limpeza urbana de Manaus jogar um cão vivo dentro de um caminhão triturador de lixo, como foi recentemente noticiado na imprensa, não teria problema algum. Se se considera que o valor é instrumental ou extrínseco, significa que a importância de um animal depende do seu efeito sobre os seres humanos. Assim, matar um cão no triturador de lixo poderia ser uma ação recriminável porque se estaria privando o dono do animal de sua propriedade. De fato, esse tem sido o entendimento quando se trata de animais de laboratório. Os experimentos são vistos em termo de utilidade [instrumental], pois a investigação científica é uma atividade que salvará [eventualmente] vidas humanas no futuro. Se se toma a posição de que os animais têm um valor intrínseco, esse valor é independente do efeito que tenha sobre os outros. O animal seria importante por si mesmo. Neste sentido, jogar o cão no triturador seria incorreto, a despeito do efeito que isso tenha sobre a percepção dos seres humanos. O valor intrínseco é um valor original que não se deve a uma relação instrumental de objeto, não depende de atos de valoração e existe, inclusive, sem a presença de um sujeito que o reconheça.

A aceitação de que os animais têm um valor intrínseco, permite reconsiderar comportamentos e percepções humanas acerca dos animais com uma postura realista, não contraditória e de superação de conflitos e dilemas.

REFERÊNCIAS

- Raymundo MM, Goldim JR. Ética da Pesquisa em Modelos Animais. *Bioética*. 2002;10(1):31-44.
Rollin BE. Introducción a la Ética Médica Veterinaria: Teorías y Casos. Zaragoza: Editorial Acribia; 2006. 367pp.

Paulo Murillo Neufeld, PhD

Editor-Chefe da RBAC

Mecanismos de resistência antimicrobiana em *Pseudomonas aeruginosa*

Mechanisms responsible for antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa

Ingrid de Arruda Lucena dos Santos¹

Joseli Maria da Rocha Nogueira²

Flávia Coelho Ribeiro Mendonça³

Resumo

Pseudomonas aeruginosa é uma bactéria de grande importância para indivíduos imunocomprometidos. No Brasil, ela é um dos principais agentes em infecções hospitalares e pode provocar diversos tipos de processos clínicos. Atualmente, um dos maiores desafios em infecções provocadas por *P. aeruginosa* é a resistência apresentada diante de inúmeros antimicrobianos. Além da resistência intrínseca de *P. aeruginosa*, essa bactéria facilmente desenvolve mecanismos de resistência adicionais, através de mutações e da aquisição de elementos genéticos móveis, por exemplo. Dessa forma, *P. aeruginosa* é considerada um patógeno multirresistente, o que limita as alternativas terapêuticas capazes de combatê-lo. Portanto, compreender os mecanismos que levam a essa resistência é de extrema importância para enfrentar as infecções por *P. aeruginosa*.

Palavras-chave

Pseudomonas aeruginosa; Farmacorresistência bacteriana múltipla; Infecção hospitalar

INTRODUÇÃO

Pseudomonas aeruginosa é uma das bactérias de maior relevância clínica e epidemiológica.⁽¹⁾ Ela é a principal causa de infecções hospitalares dentre os bacilos Gram-negativos não fermentadores de glicose⁽²⁾ e a maior causa de infecções oportunistas em pacientes imunocomprometidos.⁽³⁾ *P. aeruginosa* é um dos principais agentes etiológicos de infecções nosocomiais no Brasil,⁽⁴⁾ podendo causar desde infecções localizadas, em sítios de processos cirúrgicos ou queimaduras, até septicemias graves.⁽⁵⁾

P. aeruginosa está sob continua pressão seletiva em ambientes hospitalares⁽⁶⁾ e é considerada pela comunidade científica internacional um patógeno multirresistente.^(7,8)

O desenvolvimento de diferentes mecanismos de resistência tem um impacto clínico considerável⁽⁹⁾ já que compromete a eficácia de quase todas (ou mesmo todas) as drogas utilizadas como tratamento contra *P. aeruginosa*,⁽¹⁰⁾ acarretando um alto custo da terapêutica dos pacientes infectados,⁽¹¹⁾ além do aumento da duração da hospitalização e da mortalidade.⁽¹²⁾

ENZIMAS B-LACTAMASES

Dentre os mecanismos de resistência aos β -lactâmicos, o mais importante é a produção de enzimas β -lactamases, no entanto, a resistência também pode ser ocasionada pela hiperexpressão de sistemas de efluxo, pela alteração da permeabilidade da membrana⁽¹⁰⁾ e pela síntese de proteínas de ligação à penicilina (PBPs) com baixa afinidade por β -lactâmicos. Em *P. aeruginosa*, todos esses mecanismos podem existir simultaneamente.⁽¹³⁾

Atualmente, vários grupos e classes de β -lactamases vêm sendo descritos⁽¹⁴⁾ e um número significativo das diversas classes é encontrado em *P. aeruginosa*.⁽¹³⁾ As β -lactamases são capazes de inativar os antimicrobianos β -lactâmicos pela quebra do anel β -lactâmico,⁽¹²⁾ rompendo sua ligação amida, de forma que os produtos obtidos deixam de possuir atividade antibacteriana.⁽¹³⁾ A hidrólise dos antibióticos β -lactâmicos ocorre pela formação de uma ligação éster entre o sítio ativo de serina (ou com íons de zinco, no caso das metalo- β -lactamases) da enzima β -lactamase e o anel β -lactâmico do antimicrobiano. Em bactérias Gram-negativas, como *P. aeruginosa*, essas enzimas se localizam no espaço periplasmático e inativam os β -lactâmicos logo que eles

¹Técnica em Análises clínicas/ Bolsa de Iniciação Científica Júnior – PIBIC-EM – Fiocruz – Rio de Janeiro, RJ.

²Doutor em Ciências/ENSP/Fiocruz (Chefe do laboratório de Microbiologia do DCB - ENSP/Fiocruz) – Rio de Janeiro, RJ.

³Doutor em Ciências/IPEC/Fiocruz (Professora Pesquisadora da EPSJV/Fiocruz) – Rio de Janeiro, RJ.

Artigo recebido em 25/04/2014

Aprovado em 13/01/2015

Conflito de interesse: Não há conflito de interesse

atravessam a membrana externa, antes que atinjam as PBPs.⁽¹⁵⁾

A maioria dos genes que codificam as enzimas β -lactamases está localizada em regiões móveis do DNA bacteriano, como plasmídios e integrons de classe 1 (apesar de alguns serem encontrados em integrons das classes 2 e 3),⁽¹²⁾ o que contribui para a disseminação da resistência entre bactérias da mesma espécie e de espécies diferentes.⁽¹⁵⁾ Ademais, múltiplos fatores de resistência podem ser disseminados através do mesmo plasmídio.⁽¹²⁾

β -lactamases da classe A de Ambler

As β -lactamases mais frequentemente adquiridas são as enzimas específicas de *Pseudomonas* (PSEs) PSE-1 e PSE-4.⁽¹⁶⁾ Na classe A de Ambler, dentro do grupo funcional 2c de Bush, quatro β -lactamases do tipo PSE que hidrolisam carbenicilina foram encontradas em *P. aeruginosa*: PSE-1 (CARB-2), PSE-4 (CARB-1), CARB-3 e CARB-4 (cujo gene acredita-se ter sido adquirido de outra espécie bacteriana).⁽¹³⁾ Seu perfil de substrato inclui carboxipenicilinas, ureidopenicilinas e cefsulodina. A presença de PSEs pode ser contornada, já que cepas produtoras de carbenicilinas apresentam suscetibilidade variável à cefepima, cefpiroma e aztreonam e suscetibilidade total para ceftazidima e carbapenêmicos.⁽¹³⁾ Genes que codificam enzimas similares a PSE-4 fazem parte de transposons contendo diversos genes de resistência.⁽¹⁷⁾

Ao contrário das PSEs, as β -lactamases de amplo espectro (ESBLs) da classe molecular A e do grupo funcional 2b' conduzem ao desenvolvimento da resistência não somente às carboxipenicilinas e ureidopenicilinas, mas também às cefalosporinas de amplo espectro.⁽¹³⁾ Essas enzimas podem ter uma atividade hidrolítica mais ampla, inclusive sobre carbapenêmicos, embora quase todas sejam inibidas por ácido clavulânico. A frequência das enzimas ESBLs, amplamente reportadas em enterobactérias, tem aumentado em isolados de *P. aeruginosa*.⁽¹²⁾

As ESBLs do grupo 2b' de Bush são dos tipos TEM (*Temoniera*) e SHV (*Sulphydryl Variable*), bem conhecidos na família Enterobacteriaceae, do tipo PER (*Pseudomonas Extended Resistance*), majoritariamente originado de isolados da Turquia, do tipo VEB (*Vietnamese Extended-Spectrum β -lactamase*), do Sudeste da Ásia, França e Bulgária, dos tipos GES (*Guiana Extended Spectrum*) e IBC (*Integron-Borne β -lactamase*), reportados na França, Grécia e África do Sul e do tipo BEL (*Belgium Extended β -lactamase*). Esses seis tipos de enzimas são, do ponto de vista genético, remotamente relacionados, embora compartilhem perfis hidrolíticos semelhantes.⁽¹³⁾

Os genes bla_{TEM} , bla_{SHV} e bla^{PER-1} são parte de estruturas transposonais, ao passo que os genes bla_{VEB} e bla_{GES} estão na forma de cassetes em integrons da classe 1.⁽¹⁸⁾ Os integrons que contêm genes para enzimas dos tipos VEB e

GES podem conter também outros genes de β -lactamases dos tipos OXA (oxacilinas).⁽¹⁹⁾

As β -lactamases do tipo CTX-M (cefotaximases), também incluídas na classe A de Ambler, têm sido relatadas como uma família que apresenta alto nível de atividade hidrolítica, especialmente contra cefotaxima e ceftriaxona,⁽²⁰⁾ tendo sido a primeira enzima capaz de hidrolisar cefalosporinas de espectro ampliado a um nível clinicamente significativo. Seus genes e variantes subsequentes são uma ameaça mundial.⁽¹⁴⁾

A β -lactamase PER-1 foi a primeira ESBL identificada e totalmente caracterizada em *P. aeruginosa*. Ela foi encontrada em um paciente turco hospitalizado na região de Paris, França, em 1991, e sua codificação era cromossômica. Posteriormente, enzimas PER-1 codificadas por plasmídios foram reportadas.⁽¹³⁾ Ainda assim, em *P. aeruginosa*, os genes bla_{PER} são majoritariamente codificados por cromossomos.⁽¹⁹⁾ Cepas de *P. aeruginosa* produtoras de PER-1 também foram isoladas na Itália, Bélgica e Polônia,⁽¹³⁾ e o gene bla_{PER-1} vem sendo muito difundido na Turquia.⁽¹⁹⁾ PER-1 apresenta o perfil de substrato típico das ESBLs clássicas e é moderadamente inibida por inibidores de β -lactamase e imipenem.⁽¹³⁾ Dessa forma, apesar de conferir resistência de alto nível à ceftazidima, a suscetibilidade pode ser restaurada pela adição de clavulanato.⁽¹⁶⁾

Com relação às enzimas dos tipos TEM e SHV, o primeiro caso associado a *P. aeruginosa* ocorreu em 1996 e, atualmente, ambos os tipos são descritos com maior frequência na Europa.⁽¹²⁾ A enzima SHV-2 hidrolisa fortemente cefalosporinas de quarta geração, ao passo que SHV-5 determina alto nível de resistência a ceftazidima e monobactâmicos. O espectro hidrolítico do tipo TEM inclui penicilinas de espectro restrito, cefalosporinas de amplo espectro e aztreonam.⁽¹³⁾ Apesar dessas enzimas terem sido relacionadas a plasmídios,⁽¹²⁾ o gene bla_{TEM-21} já foi identificado como parte de um transposon localizado em cromossomo.⁽¹⁹⁾

O primeiro isolamento da β -lactamase VEB-1 ocorreu em 1998, na França. Em 2002, foi encontrada uma alta prevalência de genes do tipo bla_{VEB} em isolados clínicos de *P. aeruginosa* resistentes à ceftazidima em um hospital tailandês. O mesmo estudo identificou um novo gene, bla_{VEB-2} .⁽¹³⁾ As enzimas VEB conferem resistência à maioria das cefalosporinas de terceira e quarta geração, incluindo a cefepima, cefotaxima, cefpiroma, cefpodoxima, ceftazidima, ceftriaxona e cefuroxima. Notável é sua grande capacidade de hidrolizar a ceftazidima e o aztreonam, o que pode dificultar a antibioticoterapia contra *P. aeruginosa*.⁽¹²⁾ A enzima VEB-2 difere da VEB-1 somente por uma mudança de aminoácido, localizado fora do sítio ativo da enzima. O perfil de substrato das enzimas VEB é idêntico ao da PER-1, isto é, alta afinidade para penicilinas de espectro limitado e cefalosporinas de espectros limitado e estendido. Essas ESBLs têm baixos níveis de afinidade pelos carbapenêmicos e são moderadamente inibidas por ácido clavulânico e imipenem. Além disso, VEB-1, assim como PER-1, é bem inibida por ceftoxitina.

Os genes do tipo bla_{VEB} são, principalmente, codificados por cromossomos em *P. aeruginosa*.⁽¹⁹⁾

Ao final do século 20, foi descrita uma nova família de ESBLs, referida como GES, devido ao país de origem do primeiro isolado, a Guiana Francesa. GES-1, peculiar em seu baixo nível de atividade catalítica, baixa afinidade pela maioria dos substratos e um perfil de inibição que inclui ácido clavulânico e imipenem, foi encontrada na França e no Brasil. Ao contrário da maioria das ESBLs da classe A, tem uma forte afinidade pela cefoxitina.⁽¹³⁾ A enzima GES é capaz de hidrolisar cefalosporinas de amplo espectro, suas variantes GES-2, GES-4, GES-5 e GES-6 possuem também a capacidade de hidrolisar os carbapenêmicos.⁽¹²⁾ A GES-2, por exemplo, hidrolisa também o imipenem. Essa enzima foi identificada em uma cepa de *P. aeruginosa* de um paciente hospitalizado no hospital universitário de Pretória, África do Sul.⁽¹⁹⁾ Isolados de *P. aeruginosa* produtores de GES de diferentes variantes já foram descritos em vários locais da Europa, China e África do Sul.⁽¹²⁾ Tais informações sugerem que esses genes codificadores de β -lactamases podem ter maior distribuição aleatória do que os das enzimas VEB e PER.⁽¹⁹⁾

O gene estruturalmente relacionado ao $\text{bla}_{\text{GES-1}}$, o $\text{bla}_{\text{IBC-2}}$, foi relatado em *P. aeruginosa* a partir de um isolado grego em Tessalônica.⁽¹²⁾ A IBC-2 difere por um único resíduo de aminoácido da GES-1 e confere resistência a ceftazidima e outras oximino-cefalosporinas, sendo inibida por imipenem, tazobactam e ácido clavulânico. A enzima IBC-2 difere da IBC-1 por uma mudança de aminoácido, sendo ambas as enzimas relacionadas à linhagem de GES-1 e GES-2. Tanto os genes bla_{GES} quanto os bla_{IBC} foram encontrados como sendo codificados, em *P. aeruginosa*, por plasmídios ou no cromossomo.⁽¹⁹⁾

Também foi relatada uma β -lactamase designada BEL-1, que é remotamente relacionada a outras β -lactamases da classe A, apesar das propriedades bioquímicas serem semelhantes. Essa enzima foi identificada a partir de uma cepa clínica de *P. aeruginosa* isolada em um hospital de Flandres, na Bélgica. Os parâmetros cinéticos de BEL-1 mostraram sua atividade de amplo espectro contra a maioria dos β -lactâmicos, incluindo cefalosporinas de espectro estendido e aztreonam, além de baixa suscetibilidade a sulbactam e tazobactam. Conforme observado com muitas ESBLs, BEL-1 possui baixa afinidade por ceftazidima. Sua atividade é muito bem inibida por ácido clavulânico e em menor escala por moxalactam, sendo também inibida por imipenem (como observado para VEB-1 e GES-1) e por cefoxitina (conforme observado para VEB-1). O gene $\text{bla}_{\text{BEL-1}}$ está na forma de um cassete gênico que faz parte de um integron de classe 1, localizado em um transposon cromossômico.⁽¹⁸⁾

Cefalosporinas (enzimas AmpC)

Parte da resistência intrínseca aos β -lactâmicos é ocasionada pela produção de uma enzima codificada

cromossomicamente, a AmpC, da classe C de Ambler.⁽²¹⁾ A hiperprodução dessa enzima, chamada desrepressão estável, é o mecanismo mais frequentemente responsável pela resistência a cefalosporinas de terceira geração. Sendo cefoxitina utilizada como marcador das cepas produtoras de AmpC.⁽¹³⁾ O gene que codifica a AmpC (geralmente reprimido) pode ser induzido pela exposição bacteriana a baixas concentrações de antibióticos β -lactâmicos, particularmente, o imipenem,⁽²¹⁾ e por inibidores de β -lactamases, como o ácido clavulânico.⁽²²⁾ Desse modo, ocorre a produção reversível da enzima.⁽²¹⁾ Disso decorre que um isolado inicialmente sensível a cefalosporinas de amplo espectro pode desenvolver resistência a partir do início da terapia, por meio da indução dessa enzima.⁽¹²⁾ Também pode ocorrer uma produção constante de AmpC, desencadeada por mutações.⁽²¹⁾

Embora o nível da resistência dependa do grau da desrepressão,⁽¹⁶⁾ em *P. aeruginosa*, esse mecanismo costuma ser responsável pela resistência aos β -lactâmicos (incluindo cefalosporinas de amplo espectro), com exceção dos carbapenêmicos.⁽²¹⁾ Geralmente, a enzima é produzida em baixas quantidades e determina resistência a aminopenicilinas e à maioria das primeiras cefalosporinas. A atividade da AmpC não é inibida por inibidores de β -lactamases usados na prática clínica, como ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam.⁽¹³⁾

A existência de plasmídios transferíveis que podem adquirir genes para enzimas do tipo AmpC torna possível o advento dessa resistência em bactérias que não a possuem ou em bactérias que expressem fracamente o gene cromossômico bla_{AmpC} ,⁽¹²⁾ embora cefalosporinas mediadas por plasmídios ainda não tenham sido encontradas em *P. aeruginosa*.⁽¹³⁾

β -lactamases da classe D de Ambler

A classe D de β -lactamases abrange ESBLs do tipo OXA-18, OXA-2, OXA-10 (PSE-2), OXA-21, ARI-1 (*Acinetobacter Resistant to Imipenem*). Essas enzimas possuem características variadas,⁽²¹⁾ mas são estruturalmente relacionadas e exibem uma ótima atividade hidrolítica contra oxacilina e compostos similares.⁽¹²⁾

As clássicas enzimas OXA (OXA-1, OXA-2, OXA-10) determinam resistência a carboxipenicilinas e ureidopenicilinas, mas não à ceftazidima. Por isso, oxacilinasas que hidrolisam ceftazidima têm a maior importância clínica. Seu espectro hidrolítico também inclui cefotaxima, cefepima, ceftipirima, aztreonam e moxalactam. Com exceção de OXA-18, que é totalmente inibida por ácido clavulânico e cujas propriedades hidrolíticas se assemelham às das ESBLs da classe A, a atividade dessas enzimas não é suprimida por inibidores de β -lactamases.⁽¹³⁾

A maioria das oxacilinasas de espectro estendido é codificada por genes localizados em plasmídios ou integrons, o que contribui para sua disseminação e para sua prevalência

aumentada em isolados de *P. aeruginosa*.⁽¹³⁾ Assim, a despeito do espectro estreito (aminopenicilinas, carboxipenicilinas e cefalosporinas de primeira e segunda gerações) apresentado pela maioria das variantes OXA, a crescente importância clínica dessa classe se deve a sua atividade em potencial contra carbapenêmicos e cefalosporinas de amplo espectro.⁽¹²⁾ De fato, várias oxacilinas (OXA-2, OXA-10 e OXA-18) que possuem perfis de substrato ampliados, incluindo cefalosporinas de espectro estendido, têm sido reportadas em *P. aeruginosa*.⁽¹⁹⁾ Essas enzimas têm sido reportadas na Turquia e na França, especificamente em *P. aeruginosa*.⁽²²⁾

Metallo- β -lactamases

Enquanto as β -lactamases das famílias A, C e D de Ambler usam um resíduo de serina como nucleófilo para a catálise, as metallo- β -lactamases (M β LS), inseridas na classe B de Ambler e na classe 3 de Bush-Jacoby-Medeiros, utilizam cátions divalentes, geralmente, Zn⁺², como cofator para sua atividade catalítica. Outra característica que diferencia as M β LS das serina- β -lactamases é a baixa suscetibilidade aos inibidores de β -lactamases (tazobactam, sulbactam e ácido clavulânico). Além disso, as M β LS possuem atividade contra os carbapenêmicos, não hidrolisam os monobactâmicos, como o aztreonam, e são inibidas por agentes quelantes.⁽²¹⁾ Geralmente, as linhagens produtoras de M β LS demonstram resistência a múltiplos antimicrobianos β -lactâmicos, incluindo cefalosporinas, penicilinas e carbapenêmicos (imipenem e meropenem).⁽¹⁰⁾ A produção de metalcarbapenemases é um dos mecanismos de resistência aos carbapenêmicos mais emergentes em *P. aeruginosa*.⁽²²⁾ Ademais, a maioria dos cassetes gênicos que carregam uma M β L também contém um gene *aacA4* que confere resistência a amicacina, neomicina e estreptomicina, da classe dos aminoglicosídeos.⁽¹⁰⁾

A partir do início da década de 1990, uma grande diversidade de novos genes que codificam M β LS tem sido descrita em patógenos clinicamente importantes, como *P. aeruginosa*.⁽¹²⁾ Em *P. aeruginosa*, os genes de M β LS se localizam em estruturas móveis.⁽²¹⁾ Até o momento, são conhecidas seis subclasses de M β LS adquiridas: IMP (*Imipenemase*), VIM (*Verona Imipenemase*), SPM (*São Paulo Metallo- β -lactamase*), GIM (*German Imipenemase*), SIM (*Seoul Imipenemase*) e, mais recentemente, AIM (*Australian Imipenemase*).⁽¹⁰⁾ Em *P. aeruginosa*, já foram identificados os tipos IMP, VIM, SPM e GIM.⁽¹³⁾

A diversidade de M β LS tem aumentado nos últimos anos. No Brasil, há descrição de ocorrência de isolados de *P. aeruginosa* carreando genes *bla*_{IMP-1}, *bla*^{IMP-16}, *bla*_{SPM-1} e *bla*_{VIM-2}.⁽¹²⁾ A disseminação de *P. aeruginosa* produtora dessas enzimas parece estar mais relacionada a clones específicos do que à transferência horizontal de genes, apesar de serem mediados por plasmídios transferíveis.⁽²²⁾ É importante notar que esses isolados foram encontrados quase unicamente

no ambiente hospitalar, e as linhagens produtoras de M β LS têm sido identificadas entre os principais patógenos nosocomiais.⁽¹⁰⁾

A primeira carbapenemase comprovada em *P. aeruginosa* foi a IMP-1, encontrada no Japão durante um estudo entre 1992 e 1994. Em 2002, a IMP-16 foi encontrada em uma cepa de *P. aeruginosa* no Brasil.⁽¹³⁾ Os genes para as enzimas IMP costumam ser encontrados em cassetes gênicos em integrons das classes 1 e 3, no cromossomo ou em plasmídios.⁽¹²⁾

Em 1999, em Verona, Itália, foi identificada a VIM-1, a partir de uma amostra de *P. aeruginosa*.⁽²¹⁾ As enzimas VIM assemelham-se às IMPs, considerando suas propriedades hidrolíticas. Ambas hidrolisam rapidamente penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos.⁽¹⁶⁾ O gene para VIM-1 é parte de um cassete gênico inserido em um integron de classe 1 que carrega, ainda, um gene de resistência a aminoglicosídeos, *aacA4*. VIM-2, intimamente relacionada à VIM-1, foi originalmente identificada em um isolado de *P. aeruginosa* da corrente sanguínea de um paciente neutropênico, em Marselha, sul da França, e seu gene foi localizado em um plasmídio.⁽¹³⁾

Também, foi detectada, em 1999, pela primeira vez, a enzima SPM-1,⁽¹²⁾ a partir de uma amostra clínica de *P. aeruginosa* recuperada do trato urinário de um paciente hospitalizado no complexo Hospital São Paulo, da Universidade Federal de São Paulo.⁽¹⁰⁾ Sua sequência de aminoácidos difere consideravelmente das encontradas nos tipos IMP e VIM. Essa diferença confere maior força de ligação e hidrólise dos β -lactâmicos à SPM-1,⁽¹²⁾ que se liga a cefalosporinas mais fortemente do que a penicilinas.⁽¹³⁾ O gene *bla*_{SPM-1} faz parte de uma ilha de patogenicidade genômica móvel localizada em um plasmídio. Visto que, até o momento, a enzima SPM-1 não foi identificada em nenhum outro microrganismo, acredita-se que o gene que a codifica esteja especificamente relacionado à *P. aeruginosa*.⁽¹²⁾ Os isolados produtores de enzimas SPM-1 parecem ser endêmicos e provocar altos índices de mortalidade.⁽⁴⁾ Além de São Paulo, sua ocorrência já foi relatada em outros estados do Brasil.⁽²¹⁾ Mais recentemente, a enzima SPM foi relatada na Suíça.⁽²²⁾

Em 2002, a quarta subclasse de M β L adquirida, GIM-1, foi reportada em uma amostra clínica de *P. aeruginosa* proveniente da Alemanha. Sua sequência de aminoácidos possui baixa identidade com outros genes de M β LS de importância clínica. Apesar de apresentar um perfil hidrolítico similar ao de IMP-1, GIM-1 é uma enzima consideravelmente mais fraca. O *bla*_{GIM-1} está situado em um cassete gênico em integrons de classe 1, contido em um plasmídio, como observado na maior parte dos genes para M β LS.⁽¹²⁾

Recentemente, em Florença, Itália, foi encontrada uma nova M β L, denominada FIM-1 (*Florence Imipenemase*), a partir de um isolado clínico de *P. aeruginosa* multirresistente, que apresentava o gene para a enzima inserido no cromossomo. Seus substratos preferenciais são penicilinas e carbapenêmicos.⁽²³⁾

BOMBAS DE EFLUXO

A habilidade de bombear antibióticos para fora das células é a forma mais comum de resistência à maioria das classes de antibióticos.⁽¹⁴⁾ Em *P. aeruginosa*, o efluxo ativo é um importante mecanismo não enzimático de resistência aos β -lactâmicos.⁽¹³⁾ Além de antibióticos, biocidas e detergentes, essas bombas exportam diversas outras moléculas.⁽²⁴⁾ A expressão de bombas de efluxo é um dos mecanismos responsáveis pela resistência antimicrobiana em biofilmes.⁽²⁵⁾

Os genes que codificam bombas de efluxo localizados no cromossomo estão frequentemente relacionados à resistência intrínseca. A resistência adquirida pode ocorrer devido a mutação e amplificação dos genes que codificam transportadores multidrogas, alterando seu nível de expressão ou atividade, a mutações em genes específicos ou genes regulatórios globais, resultando em uma maior expressão desses transportadores, e transferência de genes entre bactérias, através de plasmídios ou transposons.⁽²⁶⁾

Uma bomba de efluxo pode apresentar especificidade por um determinado substrato⁽¹²⁾ ou pode agir sobre uma ampla variedade de drogas (bombas de efluxo multidrogas), de forma que um único sistema de efluxo pode diminuir a suscetibilidade da célula a um amplo espectro de antimicrobianos, o que representa um dos principais problemas em medicina.⁽²⁶⁾

De acordo com a estrutura, a fonte de energia utilizada e os tipos de moléculas exportadas, os sistemas de efluxo são classificados em seis famílias: *major facilitator superfamily* (MFS), *ATP-binding cassette* (ABC) *superfamily*, *small multidrug resistance* (SMR) *family*, *resistance-nodulation-division* (RND) *superfamily*, *multidrug and toxic compound extrusion* (MATE) e *drug metabolite transporter* (DMT) *superfamily*.⁽²⁵⁾ Os sistemas de efluxo de maior relevância clínica em bactérias Gram-negativas são os da família RND, vários dos quais são expressos por *P. aeruginosa*. Dentre eles, MexA-MexB-OprM, MexC-MexD-OprJ, MexE-MexF-OprN e MexX-MexY-OprM são determinantes significativos para a resistência a diversas drogas.⁽²⁷⁾ Essas bombas são sistemas com três componentes. O primeiro componente é uma proteína localizada na membrana citoplasmática (MexB, MexD, MexF e MexY), que opera como uma bomba dependente de energia com ampla especificidade de substratos. O segundo componente é uma proteína de membrana externa, uma porina (OprM, OprJ e OprN). E a terceira proteína (MexA, MexC, MexE e MexX) se localiza no espaço periplasmático e liga as outras duas.⁽¹³⁾ A energia utilizada para o transporte pode ser proveniente da hidrólise de trifosfato de adenosina (ATP) ou do gradiente eletroquímico de prótons.⁽²⁶⁾

Em 1993, foi descoberto o primeiro sistema de efluxo multidrogas do tipo RND, em *P. aeruginosa*, o MexAB-OprM.⁽²⁷⁾ Esse sistema remove β -lactâmicos, cloranfenicol, macrolídeos, novobiocina, sulfonamidas, tetraciclina e

trimetoprima, assim como vários corantes e detergentes. MexAB-OprM é o sistema de efluxo mais comum, e sua superexpressão resulta em resistência às quinolonas, penicilinas e cefalosporinas. A sensibilidade ao meropenem também pode ser reduzida.⁽²²⁾ Esse sistema contribui para a resistência natural de *P. aeruginosa* a inibidores de β -lactamases e sua expressão constitutiva produz resistência intrínseca a fluoroquinolonas.⁽¹⁰⁾ A superprodução de MexAB-OprM, geralmente, é resultado da transcrição aumentada do operon *mexA-mexB-oprM*, devido a mutações no gene cromossomal que codifica a proteína repressora MexR.⁽¹³⁾

O sistema MexXY, descoberto em 1999, no Japão, é um determinante significativo de resistência a aminoglicosídeos somente em *P. aeruginosa*, com muitos relatos de isolados clínicos durante a última década.⁽²⁷⁾ O sistema MexXY-OprM é expresso constitutivamente em cepas de *P. aeruginosa*, o que pode conferir multirresistência intrínseca, caso haja sua indução por concentrações subinibitórias de seus substratos. MexXY-OprM é capaz de exportar, além dos aminoglicosídeos, tetraciclina.⁽¹²⁾ Também foi observado que ele participa da resistência a quinolonas, macrolídeos, cloranfenicol, lincomicina e a maioria dos β -lactâmicos. Observou-se que, em *P. aeruginosa*, esse sistema funciona cooperativamente com OprM.⁽²⁷⁾ As proteínas MexXY podem ser constitutivamente superproduzidas devido a mutações no repressor *mexZ*,⁽¹³⁾ o qual controla negativamente a expressão do operon.⁽²⁷⁾

Os sistemas MexCD-OprJ e MexEF-OprN participam da resistência adquirida ao serem induzidos por alguns substratos.⁽¹²⁾ O operon *mexC-mexD-oprJ* é superexpresso em *P. aeruginosa* com mutações no gene *nfxB*, que codifica um repressor transcricional do operon.⁽²⁸⁾ O perfil de substrato de MexCD-OprJ abrange β -lactâmicos, fluoroquinolonas, macrolídeos, cloranfenicol, tetraciclina, novobiocina, trimetoprima e outros compostos.⁽²⁴⁾ A expressão desse sistema é induzida por biocidas catiônicos, o que sugere que ocorre em resposta a danos na membrana.⁽²⁸⁾ Já o operon *mexE-mexF-oprN* determina resistência a quinolonas, cloranfenicol e trimetoprima, sendo superexpresso em *P. aeruginosa* com mutações no gene *nfxC*.⁽¹³⁾ A expressão de MexEF-OprN depende da presença da proteína MexT,⁽⁴⁾ que atua como ativadora pós-transcricional.⁽²⁹⁾

PERDA DE PORINAS

Em bactérias Gram-negativas, a penetração de compostos hidrofílicos e a excreção de metabólitos são mediadas por canais proteicos inespecíficos de difusão, as porinas.⁽²⁹⁾ A modificação de porinas na membrana externa de *P. aeruginosa* pode conferir permeabilidade diminuída a diversos antibióticos.⁽⁶⁾ A ausência dessas porinas em *P. aeruginosa* confere resistência intrínseca a um grande número de antibióticos,⁽²¹⁾ e sua perda ou expressão reduzida ainda não foi relacionada a elementos genéticos móveis.⁽¹²⁾

Geralmente, os carbapenêmicos, antibióticos pequenos e hidrofílicos, penetram na célula de *P. aeruginosa* através de porinas.⁽³⁰⁾ Essa classe é usada como último recurso terapêutico diante de infecções hospitalares causadas por Gram-negativos resistentes aos demais antibióticos.⁽⁴⁾ A produção de enzimas carbapenemases, principalmente, as MβLs, é o mecanismo mais grave de resistência aos carbapenêmicos em *P. aeruginosa*.⁽¹⁰⁾ Mas, na ausência dessas enzimas, o mecanismo mais comum de resistência aos carbapenêmicos é a perda de porinas.⁽²¹⁾

A principal porina para entrada dos carbapenêmicos em *P. aeruginosa* é a OprD, cuja inativação por mutações tem sido documentada como causadora de resistência ao imipenem e, em menor escala, ao meropenem e ao doripenem.⁽³⁰⁾ A OprD é uma porina que forma estreitos canais transmembranares, acessíveis a carbapenêmicos, mas não a outros β-lactâmicos.⁽¹⁶⁾ As mutações no gene oprD podem conduzir à inativação da OprD, com perda da porina na membrana externa, o que aumenta as concentrações inibitórias mínimas (CIMS) para os carbapenêmicos. Menos frequentemente, a regulação negativa do gene oprD pode acontecer em mutantes nos quais MexEF-OprN é superexpresso, mediante o regulador MexT.⁽³⁰⁾ Além dos mecanismos já citados, a reduzida sensibilidade ao imipenem pode resultar da presença de PBPs com baixa afinidade por carbapenêmicos.⁽⁴⁾

A porina OprE, homóloga à OprD, tem como substratos específicos as cefalosporinas, de forma que sua deficiência prejudica a sensibilidade bacteriana a essa classe de antimicrobianos.⁽¹²⁾ Mas, em *P. aeruginosa*, a principal porina expressa é a OprF, a qual permite a entrada de diversos substratos e, por isso, é considerada inespecífica.⁽²⁹⁾ Provavelmente, essa é a porina mais utilizada para penetração da maioria dos β-lactâmicos na célula bacteriana.⁽⁴⁾

RESISTÊNCIA A FLUOROQUINOLONAS

Os principais mecanismos de resistência às fluoroquinolonas em *P. aeruginosa* se baseiam em alterações na DNA-girase e/ou na topoisomerase IV (alvos das fluoroquinolonas), provocadas por mutações cromossômicas nos genes que as codificam, e em mutações nos genes que regulam a expressão dos sistemas de efluxo. Há três mecanismos descritos de resistência a quinolonas mediada por genes plasmídicos. Um desses genes, qepA, codifica uma bomba de efluxo pertencente à MFS.⁽¹⁵⁾ O segundo mecanismo é uma aminoglicosídeo-N-acetiltransferase, capaz de modificar uma amina secundária nas fluoroquinolonas, conduzindo a uma atividade reduzida.⁽¹⁴⁾ O terceiro mecanismo, a proteína QnrA, faz parte de um grupo de proteínas codificadas por determinantes qnr e se liga à DNA girase e à topoisomerase IV, de forma a impedir sua ligação com as quinolonas.⁽¹⁵⁾

RESISTÊNCIA A AMINOGLICOSÍDEOS

A resistência aos aminoglicosídeos tem sido descrita como um processo multifatorial, decorrente do somatório de diferentes mecanismos de resistência.⁽²²⁾ Os mecanismos mais comuns de resistência adquirida são a atividade de enzimas modificadoras, sistemas de efluxo ativo e redução da permeabilidade da célula bacteriana.⁽¹⁰⁾ Pode ocorrer, ainda, alteração dos ribossomos por mutação, que reduz sua afinidade para esses antibióticos, e proteção ribossomal⁽¹⁵⁾ pela metilação sítio-específica da subunidade 16S do rRNA (RNA ribossômico), realizada por enzimas metilases 16S rRNA.⁽⁴⁾

As enzimas modificadoras de aminoglicosídeos, codificadas por plasmídios, reduzem a afinidade de ligação dos antibióticos modificados a alvos na célula bacteriana, a subunidade ribossomal 30S.⁽¹³⁾ Os aminoglicosídeos são inativados enzimaticamente por reações de fosforilação (através das aminoglicosídeo-fosforiltransferases, APHs), acetilação (por ação das aminoglicosídeo-acetiltransferases, AACs) e adenilação (por intermédio das aminoglicosídeo-nucleotiltransferases, ANT).⁽¹⁰⁾ As enzimas mais frequentemente expressas por *P. aeruginosa* são: AAC(6')-II, que confere resistência a gentamicina, tobramicina e netilmicina; AAC(3)-I, que determina resistência a gentamicina; AAC(3)-II, com o mesmo perfil de resistência da AAC(6')-II; AAC(6')-I, de resistência a tobramicina, netilmicina e ampicacina; e ANT(2'')-I, que confere resistência a gentamicina e tobramicina.⁽¹³⁾ Além disso, o aminoglicosídeo-3'-adenililtransferase confere resistência a estreptomina e espectinomina.⁽¹⁸⁾

A produção de uma metilase de rRNA 16S, recentemente, emergiu como um mecanismo de alto nível de resistência aos aminoglicosídeos do grupo das desoxietreptaminas 4,6-dissubstituídas, tais como ampicacina, tobramicina e gentamicina.⁽¹⁰⁾ A metiltransferase ribossomal A (RmtA) e a RmtD são enzimas que realizam a metilação do rRNA 16S.⁽¹³⁾ Todos os genes responsáveis pelas metiltransferases de rRNA 16S foram encontrados associados a transposons ou elementos semelhantes.⁽¹⁰⁾

RESISTÊNCIA A POLIMIXINAS

As polimixinas são moléculas anfipáticas tensoativas, capazes de interagir com os fosfolípidos das membranas celulares, o que altera a permeabilidade celular.⁽³¹⁾ Consequentemente, a resistência às polimixinas pode ser provocada por mutações que alteram a constituição da membrana externa da bactéria, através de redução de proteínas específicas da membrana externa, redução do conteúdo de íons de magnésio e cálcio e alterações lipídicas.⁽¹⁵⁾

CONCLUSÃO

P. aeruginosa apresenta diversos mecanismos de resistência intrínseca e adquirida, o que, frequentemente,

resulta em uma multirresistência, favorecida pelo intenso uso de antibióticos nos ambientes hospitalares. A limitação crescente das alternativas terapêuticas eficazes contra infecções por *P. aeruginosa* enaltece a importância de se esclarecerem os mecanismos celulares, moleculares e genéticos que fundamentam a resistência.

Para além do campo teórico/experimental, são cada vez mais urgentes medidas de controle de infecções hospitalares, capazes de prevenir a transmissão de cepas resistentes, bem como o uso criterioso dos antimicrobianos. Também é essencial a implementação e manutenção de um programa de monitoramento que permita a vigilância destas cepas multirresistentes, possibilitando detectar, avaliar e minimizar a sua circulação em ambientes hospitalares e cujos dados permitam integrar e fortalecer os serviços de saúde.

Abstract

Pseudomonas aeruginosa is a bacterium of great importance for immunocompromised individuals. In Brazil, it is one of the leading causes of hospital infections and can cause many types of infections. Currently, one of the biggest challenges in infections caused by *P. aeruginosa* is the resistance presented against numerous antimicrobials. In addition to the intrinsic resistance of *P. aeruginosa*, inherent in the species, this bacterium easily acquire additional mechanisms of resistance via mutation and acquisition of mobile genetic elements, for example. Accordingly, *P. aeruginosa* is considered a multidrug-resistant pathogen, which limits the therapeutic alternatives able to fight it. Therefore, understanding the mechanisms that lead to this resistance is of utmost importance to tackle infections by *P. aeruginosa*.

Keywords

Pseudomonas aeruginosa; Drug resistance, Multiple, Bacterial; Cross infection

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Pediatria: prevenção e controle de infecção hospitalar. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. p. 64.
2. Ferreira H, Lala ERP. *Pseudomonas aeruginosa*: um alerta aos profissionais de saúde. Rev Panam Infectol. 2010;12(2):44-50.
3. Oliveira C, Malheiros PS, Montagner M, Rossi EM, Brandelli A. Perfil de resistência a antimicrobianos de cepas *Pseudomonas aeruginosa* isoladas de ralos e pias de enfermarias hospitalares em Santa Catarina, Brasil. Rev Bras Anal Clin. 2011;43(3):192-6.
4. Neves PR, Mamizuka EM, Levy CE, Lincopan N. *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente: um problema endêmico no Brasil. J Bras Patol Med Lab. 2011 ago;47(4):409-20.
5. Nogueira JMR, Miguel LFS. Bacteriologia. In: Molinaro E, Caputo L, Amendoeira R (Org.). Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde: volume 4. Rio de Janeiro: EPSJV, IOC; 2009. p. 339-340.
6. Vahaboglu H, Coskuncan F, Tansel O, Ozturk R, Sahin N, Koksali I, et al. Clinical importance of extended-spectrum β -lactamase (PER-1-type)-producing *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas aeruginosa* strains. J Med Microbiol. 2001 Jul;50(7):642-5.
7. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medidas para identificação, prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde por micro-organismos multirresistentes. 2010 25out [acesso em 14 de jan 2013]. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/html/ih/pdf/nota_tecnica_1H.pdf.
8. Santos DA, Nascimento MM, Vitali LH, Martinez R. In vitro activity of antimicrobial combinations against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Rev Soc Bras Med Trop. 2013 May-Jun;46(3):299-303.
9. Doi Y, Garcia DO, Adams J, Paterson DL. Coproduction of novel 16S rRNA methylase RmtD and metallo- β -lactamase SPM-1 in a panresistant *Pseudomonas aeruginosa* isolate from Brazil. Antimicrob Agents Chemother. 2007 Mar;51(3):852-6.
10. Fuentefria DB. Detecção de metalo β -lactamases e similaridade genética em isolados de *Pseudomonas aeruginosa* de efluente hospitalar e água superficial. Porto Alegre. Tese [Doutorado em Microbiologia Agrícola e do Ambiente] - Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2009.
11. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Investigação e controle de bactérias multirresistentes. 2007 mai [acesso em 14 de jan 2013]; p. 11. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/reniss/manual%20controle_bacterias.pdf.
12. Spindler A. Caracterização de cepas de *Pseudomonas* spp isoladas de efluente hospitalar não tratado: resistência a beta-lactâmicos e presença de integrons. Porto Alegre. Dissertação [Mestrado em Microbiologia Agrícola e do Meio Ambiente] - Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2009.
13. Strateva T, Yordanov D. *Pseudomonas aeruginosa* - a phenomenon of bacterial resistance. J Med Microbiol. 2009 Sep;58(Pt.9):1133-48.
14. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. Microbiol Mol Biol Rev. 2010 Sep;74(3):417-33.
15. Tortas LM. Caracterização de integrons de classe 1 em *Pseudomonas aeruginosa*. Aveiro. Dissertação [Mestrado em Microbiologia] - Departamento de Biologia da Universidade de Aveiro; 2009.
16. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? Clin Infect Dis. 2002 Mar;34(5):634-40.
17. Sanschagrín F, Bejaoui N, Levesque RC. Structure of CARB-4 and AER-1 carbenicillin-hydrolyzing β -lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 1998 Aug;42(8):1966-72.
18. Poirel L, Brinas L, Verlinde A, Ide L, Nordmann P. BEL-1, a novel clavulanic acid-inhibited extended-spectrum β -lactamase, and the class 1 integron In120 in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Sep;49(9):3743-8.
19. Weldhagen GF, Poirel L, Nordmann P. Ambler class A extended-spectrum β -lactamases in *Pseudomonas aeruginosa*: novel developments and clinical impact. Antimicrob Agents Chemother. 2003 Aug;47(8):2385-92.
20. Shibata N, Kurokawa H, Doi Y, Yagi T, Yamane K, Wachino J, Set al. PCR classification of CTX-M-type β -lactamase genes identified in clinically isolated Gram-negative bacilli in Japan. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Feb;50(2):791-5.
21. Martins AF. Caracterização de metalo- β -lactamases produzidas por amostras de *Pseudomonas aeruginosa* isoladas em dois hospitais de Porto Alegre. Porto Alegre. Dissertação [Mestrado em Ciências Farmacêuticas] - Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2005.
22. Clímaco EC. Análise molecular de mecanismos determinantes de resistência a antibióticos em *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. Ribeirão Preto. Tese [Doutorado em Ciências] - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; 2011.
23. Pollini S, Maradei S, Pecile P, Olivo G, Luzzaro F, Docquier JD, Rossolini GM. FIM-1, a new acquired metallo- β -lactamase from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate from Italy. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Jan;57(1):410-6.

24. Schweizer HP. Efflux as a mechanism of resistance to antimicrobials in *Pseudomonas aeruginosa* and related bacteria: unanswered questions. *Genet Mol Res.* 2003 Mar;2(1):48-62.
25. Soto SM. Role of efflux pumps in the antibiotic resistance of bacteria embedded in a biofilm. *Virulence.* 2013 Apr;4(3):223-9.
26. Moreira MAS, Souza EC, Moraes CA. Multidrug efflux systems in Gram-negative bacteria. *Braz J Microbiol.* 2004 May;35(1-2):19-28.
27. Morita Y, Tomida J, Kawamura Y. MexXY multidrug efflux system of *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Microbiol.* 2012 Nov;3(408):1-13.
28. Fraud S, Campigotto AJ, Chen Z, Poole K. MexCD-OprJ multidrug efflux system of *Pseudomonas aeruginosa*: involvement in chlorhexidine resistance and induction by membrane-damaging agents dependent upon the AlgU stress response sigma factor. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 Dec;52(12):4478-82.
29. Soares MCST. Estudo de resistência aos antimicrobianos em amostras de *Pseudomonas aeruginosa* isoladas em hospitais da cidade de Niterói-RJ. Niterói. Dissertação [Mestrado em Patologia Experimental] - Universidade Federal Fluminense; 2005.
30. Ocampo-Sosa AA, Cabot G, Rodríguez C, Roman E, Tubau F, Macia MD, et al; Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Alterations of OprD in carbapenem-intermediate and -susceptible strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with bacteremia in a Spanish multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Apr;56(4):1703-13.
31. Chambers HF. Inibidores da síntese proteica e antibacterianos diversos. In: Goodman LS, Gilman AG. *As bases farmacológicas da terapêutica.* 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2005. p. 945-946.

Correspondência

Ingrid de Arruda Lucena dos Santos
Fundação Oswaldo Cruz / Fiocruz
Rua Leopoldo Bulhões, 1480
Antigo Prédio da Escola Politécnica de Saúde
Joaquim Venâncio, sala 21A - Manguinhos
21041-210 - Rio de Janeiro, RJ

A importância da Farmácia Clínica no uso racional de antimicrobianos em Unidade de Terapia Intensiva

The importance of Clinical Pharmacy in the rational use of antimicrobial agents in Intensive Care Unit

Guilherme Eduardo da Silva Ribeiro¹

Analucia Rampazzo Xavier²

Salim Kanaan³

Jocemir Ronaldo Lugon⁴

Resumo

As altas taxas de mortalidade diretamente relacionadas ao desenvolvimento de infecção em unidades de terapia intensiva têm levado à utilização de estratégias específicas para melhorar este desfecho. Para uma maior eficiência do tratamento antimicrobiano, o conhecimento das diversas variáveis que estão envolvidas no uso racional de antibióticos é mandatório. O objetivo desta revisão é apresentar os principais tópicos relacionados ao uso racional de antimicrobianos dentro da terapia intensiva e a importância da farmácia clínica neste contexto. Para isto, realizou-se uma revisão de literatura dos últimos quinze anos, através das bases de dados Medline, Pubmed e Scielo. A presente pesquisa permitiu concluir que os estudos avaliados mostram progressos, com maiores taxas de curas clínicas e microbiológicas, quando os antimicrobianos são usados de forma adequada e dentro de parâmetros de racionalidade. Esses novos conhecimentos estão contribuindo para a melhor tomada de decisão em relação aos regimes terapêuticos.

Palavras-chave

Antibacterianos; Unidades de Terapia Intensiva; Conhecimentos, atitudes e prática em Saúde

INTRODUÇÃO

A Unidade de Terapia Intensiva (UTI) surgiu na década de 1950, em resposta à epidemia de poliomielite, em um hospital municipal de Copenhague, pelo médico Bjorn Ibsen (anestesista dinamarquês). Seu objetivo consistia em manter uma estrutura capaz de fornecer suporte para pacientes graves, com potencial risco de vida, 24 horas por dia, buscando restaurar e manter as funções dos órgãos vitais, possibilitando maiores chances de sobrevivência.⁽¹⁾

A resistência aos antibióticos é considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um dos principais desafios de saúde a ser enfrentado no século XXI.⁽²⁾ Atualmente, têm sido encontrados nas UTIs os maiores índices de consumo de antimicrobianos. Mais de 70% dos pacientes, nestes setores, recebem antibióticos para terapia ou profilaxia, sendo que a grande maioria inicia o tratamento empiricamente e mais da metade destes recebe terapia anti-

microbiana múltipla.⁽³⁾ A utilização de antibióticos de largo espectro é um fator significativo no desenvolvimento de resistência dos microrganismos (bactérias e fungos).⁽⁴⁾ Nos últimos anos, tem-se vivenciado o aparecimento de germes multirresistentes (MDR) como consequência de uma pressão seletiva pelo uso abusivo de drogas antimicrobianas. Este fenômeno acaba limitando as opções terapêuticas para o paciente e alterando a microbiota hospitalar. O consumo de antibióticos em larga escala aumentou substancialmente os custos globais dos pacientes críticos.

Além da seletividade exercida pelos antimicrobianos, deve ser considerado o perfil do paciente que chega no momento presente à UTI, que é diferente de anos atrás. O desenvolvimento de técnicas mais avançadas na medicina aumentou a sobrevivência de pacientes com doenças crônicas graves tornando-os mais suscetíveis a processos infecciosos. Nos EUA, mais indivíduos vão a óbito por infecções causadas por germes multirresistentes como o *Staphylo-*

¹Mestrando em Ciências Médicas pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense - UFF - Niterói; Farmacêutico Clínico Intensivista do Hospital Estadual Getúlio Vargas - Rio de Janeiro, RJ.

²Farmacêutica. Professora Adjunto - Universidade Federal Fluminense - UFF - Niterói, RJ.

³Médico Patologista, Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense - UFF, Departamento de Patologia - Niterói, RJ.

⁴Médico Nefrologista, Professor Titular da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense - UFF, Departamento de Medicina Clínica - Niterói, RJ

Instituição: Universidade Federal Fluminense - UFF - Niterói, RJ.

Artigo recebido em 19/12/2013

Artigo aprovado em 01/06/2015

coccus aureus metilicina resistente (MRSA) do que por tuberculose e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), em conjunto.⁽⁵⁾ A dificuldade de se escolher uma terapia apropriada pode levar a uma terapêutica empírica de largo espectro (uso de carbapenemas, glicopeptídeos, entre outros), e a cobertura bacteriana, excessivamente ampla, pode estimular o desenvolvimento da resistência.⁽⁶⁾ Há várias razões para a escolha do tratamento antimicrobiano mais eficaz para pacientes gravemente enfermos, pois as infecções causadas por cepas multirresistentes (MDR) são geralmente associadas com o aumento da morbidade e mortalidade, tempo de internação e o aumento dos custos hospitalares. A escolha do regime antimicrobiano inadequado ou, até mesmo, a demora no estabelecimento do tratamento leva a um aumento substancial da mortalidade nestes pacientes.⁽⁶⁾

Pela relevância do tema, torna-se cada vez mais importante a presença de uma equipe interdisciplinar trabalhando na promoção do uso racional de antimicrobianos.

CONSIDERAÇÕES SOBRE OS ANTIMICROBIANOS

O tratamento de infecções em pacientes críticos tem feito grande progresso desde o lançamento do primeiro antimicrobiano (sulfonamida), em 1935.⁽⁷⁾ O uso terapêutico da penicilina tornou-se uma realidade na clínica a partir de 1943. Em 1946, todavia, nos Estados Unidos da América, cerca de 5% de *Staphylococcus aureus* isolados de pacientes ou portadores eram resistentes à penicilina.⁽⁸⁾ Poucos anos após o uso da penicilina, constatou-se o fenômeno de resistência. A cada novo antimicrobiano descoberto e usado na clínica, esse evento tem sido recorrente, ou seja, a resistência se desenvolve em poucos anos. Atualmente, os serviços de medicina intensiva utilizam protocolos que preconizam a intervenção inicial agressiva, regimes curtos de terapia antimicrobiana, combinações de antibióticos, descalonamento, uso do perfil farmacocinético/farmacodinâmico, regime de doses otimizadas e estudo das interações droga-droga (muito comum em pacientes críticos que normalmente fazem uma polifarmácia). São levadas em consideração todas as particularidades dos pacientes críticos, com o objetivo de maximizar os efeitos dos antimicrobianos disponíveis, o que melhora o prognóstico das doenças infecciosas e minimiza a expressão da resistência microbiana ao antibiótico.

TERAPIA INICIAL ADEQUADA

Frequentemente, o paciente crítico desenvolve uma condição onde a supressão da homeostase orgânica o coloca em condições desfavoráveis, levando-o a um risco iminente de morte. Neste momento, as prioridades terapêuticas são focadas na correção destes desequilíbrios. Pacientes críticos com infecção representam um grande desafio para a equipe clínica em termos de otimização do

tratamento antimicrobiano.⁽⁹⁾ De importância crucial para melhores resultados clínicos, o tratamento antimicrobiano inicial deve ser selecionado para fornecer cobertura para os prováveis patógenos causadores da infecção.⁽⁹⁾ No entanto, a administração destes antibióticos (dose, intervalo de administração, a duração da infusão e via de administração) deve ser feita de uma forma a assegurar a concentração ideal da droga no foco infeccioso. Este objetivo é um desafio devido às características da maioria dos pacientes críticos (choque, elevado débito cardíaco no estado ressuscitado, elevado "clearance" de creatinina e o aumento do volume de distribuição).⁽⁹⁾ Diversos estudos têm destacado a importância de estratégias no uso de antimicrobianos em pacientes críticos. A terapia deve ser baseada nas características do paciente, gravidade, localização da infecção e no padrão de suscetibilidade dos germes na UTI.⁽¹⁰⁾ Em especial, o tratamento antimicrobiano no paciente com choque séptico/sepsse grave deve ser iniciado o mais precocemente possível, dentro da primeira hora do diagnóstico.⁽¹¹⁾ A administração de antibiótico efetivo na primeira hora da hipotensão, associa-se com aumento da sobrevida.⁽¹¹⁾ Os desfechos na sepsse grave e no choque séptico são piores nos pacientes onde o esquema antibiótico inicial não é efetivo. Com base nessas premissas, a terapia deverá ser mantida por mais de sete / dez dias em pacientes que apresentem resposta clínica lenta, sítio de infecção não drenável ou deficiências imunológicas.⁽¹¹⁾ Profissionais de terapia intensiva devem utilizar estratégias de tratamento antimicrobiano visando atingir metas farmacocinéticas e farmacodinâmicas. O objetivo de tal estratégia de tratamento é o de maximizar a probabilidade de cura da infecção. A implementação eficaz de estratégias de otimização antimicrobiana provavelmente vai exigir uma equipe interdisciplinar, incluindo médicos intensivistas, farmacêuticos clínicos e microbiologistas.⁽⁹⁾

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A terapia medicamentosa em pacientes críticos implica no uso de vários medicamentos, resultando em maior risco de interações entre as substâncias, que levam a modificações na ação de um medicamento, quando ele é administrado na presença de outro. As consequências podem ser efeito terapêutico diminuído (antagonismo), aumentado (sinergismo) ou o incremento das reações adversas.⁽¹²⁾ Sinergismo é uma interação positiva, no qual o efeito combinado dos antibióticos é significativamente maior que seus efeitos independentes quando utilizados de forma separada. Já o antagonismo é uma interação negativa, no qual o efeito combinado dos fármacos a ser examinado é significativamente menor do que os seus efeitos independentes quando testados separadamente.⁽¹³⁾ As interações farmacológicas podem ser classificadas em: farmacêuticas (físico-químicas), farmacocinéticas ou farmacodinâmicas. Interações farmacocinéticas são as mais importantes e podem surgir durante as fases de absorção, distribuição, metabolismo e

eliminação da droga.⁽¹²⁾ Nas interações farmacocinéticas, encontramos as interações clinicamente mais relevantes. Estas estão correlacionadas com as modificações de biotransformação das drogas, devido ao metabolismo do sistema citocromo P450.⁽¹²⁾ A compreensão dessas interações é importante no curso do tratamento medicamentoso do paciente crítico. No âmbito da terapia antimicrobiana, a identificação do foco infeccioso, a correta coleta do material biológico e o isolamento e o perfil de sensibilidade do microrganismo fornecem informações valiosas para a instituição do regime terapêutico.

ESTRATÉGIAS PARA O USO RACIONAL

O uso de antimicrobianos na UTI é aparentemente onipresente e indiscriminado.⁽¹⁴⁾ Este uso generalizado pode ser inadequado, já que recentes estudos estimam que cerca de 30% dos regimes são desnecessários, levando ao aumento da resistência antimicrobiana, elevação dos custos dos tratamentos e eventos adversos.^(14,15) A gestão responsável de antimicrobianos é um conceito importante que deve permear todo o corpo clínico. De fato, esta é uma abordagem multifacetada que visa combater o surgimento da resistência, melhorando os resultados clínicos e o controle dos custos, através da seleção de um regime terapêutico ótimo (dose, duração do tratamento e via de administração).⁽¹⁶⁾ Programas de manejo de antimicrobianos objetivam otimizar o uso destes agentes através de um esforço interdisciplinar, utilizando diferentes estratégias como auditoria prospectiva e "feedback", restrição no formulário/autorização prévia, educação/protocolos, diretrizes e caminhos clínicos, descalonamento, otimização de dose usando parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos, uso de biomarcadores, rotação de antimicrobianos, rapidez no diagnóstico no laboratorial e informática.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

FARMÁCIA CLÍNICA

O exercício da farmácia clínica na gestão integral do paciente crítico gera informações sobre interpretação e integração dos dados clínicos pertinentes ao paciente e à execução, monitoramento, e recomendação de alteração de planos farmacoterapêuticos específicos e individualizados, colaborando com a equipe médica envolvida. Serviços de farmácia clínica intensiva começaram por volta de 1970, com crescimento exponencial nas últimas 3-4 décadas.⁽²⁰⁾ A relevância do exercício da farmácia clínica intensiva tem sido bem documentada. Vários estudos têm mostrado que a implantação destes serviços no ambiente hospitalar reduz as inadequações na prescrição dos medicamentos, melhora os resultados clínicos dos pacientes, reduz os custos e os resíduos e diminui as taxas de mortalidade entre pacientes com doenças tromboembólicas ou infecciosas.^(21,22) As Diretrizes Internacionais da Society of Critical Care Medicine (SCCM) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária

(Anvisa), através da RDC nº 07/2010, descrevem o escopo da prática da farmácia clínica e o papel dos farmacêuticos clínicos, recomendando a inserção destes profissionais nas equipes das unidades de tratamento intensivo.⁽²²⁻²⁵⁾

CONCLUSÃO

Nos últimos anos foram realizados grandes progressos no conhecimento do uso de antimicrobianos, em pacientes críticos. O corte em investimentos em pesquisa e desenvolvimento de antibióticos pelos laboratórios multinacionais e a resistência crescente dos microrganismos limita o arsenal terapêutico atual. A complexidade do tratamento medicamentoso nos pacientes críticos faz com que as equipes das unidades de tratamento intensivo sejam interdisciplinares, com o exercício da farmácia clínica, assumindo uma posição de destaque na tomada de decisão em relação aos regimes terapêuticos.

Abstract

High mortality rates in intensive care unit have a stronger relation with uncontrolled infection emphasizing the need of development of specific strategies to improve this outcome. For greater efficiency of antimicrobial treatment, the knowledge of the different variables involved in the rational use of antibiotics is mandatory. The objective of this review is to present the main topics related to the rational use of antimicrobial agents in intensive therapy and the importance of clinical pharmacy in this context. For this objective a literature review of the last 15 years has been through the databases Medline, Pubmed and Scielo. This research concluded that the evaluate studies show high rates of clinical and microbiological cure when antimicrobials are used appropriately and within rationality parameters. These new findings may contribute to better decision-making in relation to therapeutic treatment.

Keywords

Anti-bacterial agents; Intensive care units; Knowledge management for health research

REFERÊNCIAS

- Berthelsen PG, Cronqvist M. The first intensive care unit in the world: Copenhagen 1953. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003; 47(10):1190-5.
- Meyer E, Gastmeier P, Deja M, Schwab F. Antibiotic consumption and resistance: data from Europe and Germany. *Int J Med Microbiol*. 2013 Aug; 303(6-7):388-95.
- Ulldemolins M, Nuvials X, Palomar M, Masclans JR, Rello J. Appropriateness is Critical. *Crit Care Clin*. 2011 Jan; 27(1):35-51.
- Varley A J, Williams H, Fletcher S. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Continuing Education of Anaesthesia, Critical Care & Pain*. Oxford University Press, England. 2009;9(4):114-8.
- Boucher HW, Corey R. Epidemiology of Methicillin - Resistant staphylococcus aureus. *Clin Infect Dis*. 2008;46 (Supplement 5):S344-S349.
- Curcio D. Antibiotic Prescriptions in Critically-Ill Patients: A Latin American experience. *Ann Med Health Sci Res*. 2013 Apr-Jun; 3(2):220-8.
- Zarychanski R, Ariano RE, Paunovic B, Bell DD. Historical perspectives in critical care medicine: blood transfusion, intravenous fluids, inotropes/vasopressors, and antibiotics. *Crit Care Clin*. 2009 Jan; 25(1):201-20.

8. Tavares, W. Bactérias gram-positivas problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000 mai-jun;33(3):281-301.
9. Kollef MH. Antibiotics for the critically ill: more than just selecting appropriate initial therapy. *Crit Care.* 2013 May 2;17(3):146.
10. Gonzalez L, Cravoisy A, Barraud D, Conrad M, Nace L, Lemarie J, et al. Factors influencing the implementation of antibiotic de-escalation and impact of this strategy in critically ill patients. *Crit Care.* 2013 Jul 12; 17(4):R140.
11. Henkin CS, Coelho JC, Paganella MCI, Siqueira RM, Dias FS. Sepsis: uma visão atual. *Sci Med.* 2009 jul-set; 19(3):134-45.
12. Mazzei T. The difficulties of Polytherapy: examples from antimicrobial chemotherapy. *Intern Emerg Med.* 2011; 6(Suppl 1): S103-S109.
13. Lorian V. Antibiotics in Laboratory Medicine. London: Williams & Wilkins 5 ed; 2005.
14. Katsios CM, Burry L, Nelson S, Jivraj T, Lapinsky SE, Wax RS, et al. An antimicrobial stewardship program improves antimicrobial treatment by culture site and the quality of antimicrobial prescribing in critically ill patients. *Crit Care.* 2012 Nov 5;16(6):R216.
15. Shafazand S, Weinacker AB. Blood cultures in the critical care unit: improving utilization and yield. *Chest.* 2002 Nov;122(5):1727-36.
16. Lawrence KL, Kollef MH. Antimicrobial stewardship in the intensive care unit: advances and obstacles. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Mar 15;179(6):434-8.
17. Kubin CJ. Antimicrobial Stewardship Programs: Role in Optimizing Infectious Disease Outcomes. *Dis Manag Health Out.* 2008;16(6):403-10.
18. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial Stewardship Programs in Health Care Systems. *Clin Microbiol Rev.* 2005 Oct;18(4):638-56.
19. Gandhi TN, DePestel DD, Collins CD, Nagel J, Washer LL. Managing antimicrobial resistance in intensive care units. *Crit Care Med.* 2010 Aug; 38(8 Suppl):S315-23.
20. Dasta JF. Critical care. *Ann Pharmacother.* 2006;40(4):736-7.
21. Kane SL, Weber RJ, Dasta JF. The impact of critical care pharmacists on enhancing patient outcomes. *Intensive Care Med.* 2003 May;29(5):691-8.
22. MacLaren R, Bond CA, Martin SJ, Fike D. Clinical and economic outcomes of involving pharmacists in the direct care of critically ill patients with infections. *Crit Care Med.* 2008;36(12):3184-9.
23. Rudis MI, Brandl KM. Society of Critical Care Medicine and American College of Clinical Pharmacy Task Force on Critical Care Pharmacy Services. Position paper on critical care pharmacy services. *Crit Care Med.* 2000;28(11):3746-50.
24. Brill R, Spevetz A, Branson RD, Campbell GM, Cohen H, Dasta JF, et al. American College of Critical Care Medicine Task Force on Models of Critical Care Delivery. Critical care delivery in the intensive care unit: defining clinical roles and the best practice model. *Crit Care Med.* 2001;29(10):2007-19.
25. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução-RDC nº. 7, de 24 de fevereiro de 2010. Dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 25 fev 2010;Seção 1.

Correspondência

Analúcia Rampazzo Xavier

Rua Marquês do Paraná, 303, 4º andar do
Prédio Frontal do HUAP, Departamento de Patologia,
Sala dos Professores da Bioquímica (sala 4),
24033-900 – Centro, Niterói-RJ, Brasil

Avaliação do nível sérico de antígeno prostático específico (PSA) em pacientes do Rio Grande do Sul, Brasil

Evaluation of prostatic-specific antigen (PSA) serum level of in patients of Rio Grande do Sul, Brazil

Elisandra Mainardi Francesquett¹

Lucas Capelletti^{2,3}

Eliara Foletto^{2,3}

Barbara Baggio^{2,3}

Jane Dagmar Pollo Renner³

Andreia Rosane de Moura Valim^{3,4}

Lia G. Possuelo^{3,4}

Resumo

O Antígeno Prostático Específico (PSA) é a principal alternativa para detecção do câncer de próstata, quando apresentadas quantidades anormais de PSA, no soro. O objetivo do presente estudo foi avaliar alterações dos níveis de PSA, assim como as características epidemiológicas de um grupo de pacientes do interior do Rio Grande do Sul. Foram analisados os resultados dos exames de PSA de 50 pacientes atendidos em um laboratório privado do RS, no período de fevereiro a junho de 2010. Os dados epidemiológicos foram coletados no momento da realização do exame. Estatísticas descritivas foram realizadas, utilizando o programa SPSS versão 18.0. Um total de 19 (38%) pacientes, com média de idade de 66 anos, apresentou níveis de PSA alterados. Com relação à profissão, 50% eram agricultores e, destes, 56% apresentavam níveis alterados de PSA. Observou-se, também, que a metade dos indivíduos que tinham histórico familiar de câncer de próstata apresentou níveis de PSA alterados. Através deste estudo, foi possível observar que o nível médio de PSA aumenta de acordo com a idade, evidenciando a característica de uma doença de terceira idade, bem como se mostrou elevado entre os agricultores. Estes resultados demonstram que programas de controle e prevenção do câncer de próstata deveriam levar em consideração características relacionadas à idade e à atividade profissional, associadas aos níveis de PSA.

Palavras-chave

Câncer de próstata, Antígeno prostático específico, Ponto de corte, Agricultores.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata está entre as seis mais comuns neoplasias, sendo o segundo tipo de câncer mais incidente na população brasileira e um dos mais frequentes em pessoas do sexo masculino. Representa cerca de 10% do total de casos de câncer no mundo, o que torna crescente a preocupação em detectar precocemente indícios desse processo, que, na maioria das vezes, é assintomático, extremamente lento e desconhecido pelos portadores da doença.^(1,2)

Entre os fatores de risco relacionados com o desenvolvimento de câncer de próstata estão aqueles considerados externos e internos.⁽²⁻⁴⁾ Fatores externos, como tabagismo, exposição à radiação solar e a substâncias químicas, a presença de doenças infecciosas, e fatores internos, como a idade, sexo, etnia, genética e histórico médico dos familiares do indivíduo, que contribui para o risco de aparecimento da

doença, aumentando as chances para aqueles indivíduos que possuem pais ou irmãos que já tiveram a câncer de próstata. A forma hereditária representa cerca de 15% dos casos do câncer de próstata.⁽⁵⁻⁸⁾

A maioria dos casos de câncer de próstata (75%) ocorre em homens a partir dos 65 anos, tendo um bom prognóstico, a princípio pelo baixo índice de mortalidade.^(2,7) No entanto, estima-se que cerca de 50% dos homens com idade de 80 anos sejam atingidos pelo câncer de próstata e que o risco de desenvolvimento da doença aumenta na medida em que o indivíduo envelhece.⁽¹⁾

Com o aumento da expectativa de vida, torna-se fundamental a conscientização da população perante a importância da realização de exames preventivos, visando, assim, a detecção de possíveis casos dessa doença, principalmente em estádios mais recentes, facilitando o tratamento e possibilitando a cura.^(1,2,9)

¹Laboratório Essencial, Arroio do Tigre, RS.

²Bolsista de Iniciação Científica.

³Laboratório de Genética de Biotecnologia, Universidade de Santa Cruz do Sul, RS.

⁴Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde da Universidade de Santa Cruz do Sul, RS.

Trabalho realizado na Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), RS e Laboratório Essencial, Arroio do Tigre, RS.

Artigo recebido em 13/01/2011

Artigo aprovado em 18/12/2014

Em meio a esse cenário, no qual o câncer de próstata é uma patologia que pode ser detectada precocemente, a partir de métodos diagnósticos de triagem, dispõe-se do Antígeno Prostático Específico (PSA) como o teste isolado com maior valor preditivo, o que reduz a incidência de casos em fases mais avançadas e facilita o diagnóstico do paciente.^(2,4,10)

O câncer de próstata tem sido, também, detectado em homens com resultados de PSA normais, menores do que 4,0 ng/mL, e, igualmente, em homens com resultados de PSA menores ou iguais a 1,0 ng/mL.⁽⁵⁾ Valores de PSA considerados anormais podem ser falsos positivos em decorrência de hiperplasia prostática benigna, prostatite, cistite, ejaculação, trauma perineal ou devido à utilização de instrumentos para testes e cirurgias no trato urinário. Valores normais de PSA não excluem câncer de próstata. Estudos observacionais mostram que os níveis de PSA flutuam espontaneamente, movendo-se acima ou abaixo de limites estabelecidos. Além disso, biópsias aleatórias podem detectar câncer de próstata em 12% dos homens, com níveis de PSA abaixo de 2 ng/mL, e, em 25% dos homens, com níveis entre 2,1 e 4,0 ng/mL.⁽¹¹⁾

Entretanto, o PSA é a principal alternativa e, no momento, a mais utilizada para detecção do câncer de próstata quando apresentadas quantidades anormais de PSA no soro.^(7,8,12-14) As taxas de incidência do câncer de próstata aumentam gradativamente à medida que métodos diagnósticos vêm sendo realizados, tornando essa doença uma das mais diagnosticadas no homem, uma vez que pode haver cura se precocemente descoberta e tratada.^(15,16)

Neste sentido, o objetivo do presente trabalho foi determinar os níveis de PSA sérico em pacientes sem diagnóstico de câncer, atendidos em um laboratório privado no interior do Rio Grande do Sul, e relacionar os resultados com as características epidemiológicas dos pacientes.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo descritivo do tipo inquérito, onde foram incluídos, para investigação, todos os homens com idade superior a 30 anos, sem histórico prévio de câncer de próstata, atendidos no laboratório privado Essencial de Arroio do Tigre (RS), no período de fevereiro a junho de 2010. O município de Arroio do Tigre situa-se na região Centro-Serra do estado do Rio Grande do Sul e possui, aproximadamente, 12.820 habitantes, sendo que, destes, 6.539 vivem na área urbana e 6.281 na área rural.⁽¹⁷⁾

Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e responderam ao questionário epidemiológico padronizado. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Santa Cruz do Sul, sob protocolo número 2504/10.

Após a assinatura de TCLE, foi realizada a coleta de uma amostra de sangue periférico para avaliação sorológica da dosagem do antígeno prostático específico (PSA).

A dosagem do PSA foi realizada no Laboratório Hermes Pardini, em Belo Horizonte, Minas Gerais.

As dosagens para detecção do PSA foram procedidas pelo método de quimioluminescência, utilizando-se o kit Acess Hybritech PSA®, no aparelho Beckman Coulter®, e os resultados foram analisados utilizando-se o aparelho Unicel DXI-800® do mesmo fabricante. Para efeitos de análise foram considerados níveis normais aqueles até 2,5 ng/mL.

Os dados epidemiológicos e laboratoriais foram arquivados em um banco de dados criado no *software* SPSS (Chicago, IL) versão 18.0, para posterior análise estatística realizada nesse mesmo *software*. A associação de significância foi avaliada pelos testes Qui-Quadrado e Exato de Fischer. Utilizou-se um intervalo de confiança de 95% ($p < 0,05$) e foram realizadas estatísticas descritivas e comparações univariadas.

RESULTADOS

Foram incluídos, neste estudo, um total de 50 pacientes; destes, 19 (38%) apresentavam níveis de PSA elevados. Na Figura 1 é possível observar a frequência da elevação dos níveis de PSA. Em sete (20%) pacientes, todos com mais de 50 anos, a elevação foi maior que 4,1 ng/mL. A média de idade dos pacientes foi de 59 anos, com idade mínima de 37 e máxima de 58 anos. Entre os pacientes com níveis normais de PSA, a média de idade foi de 55 anos, e, para os pacientes com níveis alterados de PSA ($p < 0,05$), a média foi de 66 anos.

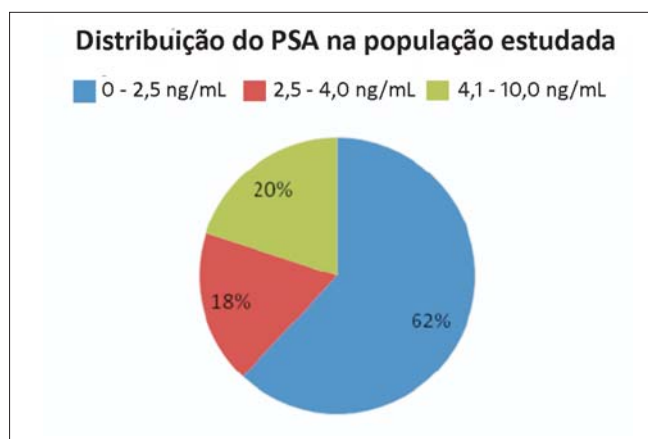


Figura 1. Distribuição dos níveis de antígeno prostático específico (PSA) na população estudada.

Características como tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas, estado civil, grau de escolaridade e infecção urinária não foram relacionados com elevação dos níveis de PSA (Tabela 1). Entretanto, observou-se que pacientes com faixa etária maior que 60 anos apresentaram correlação com níveis elevados de PSA. Com relação à profissão, observou-se que 25 (50%) pacientes eram agricultores e, destes, 14 (56%) tinham níveis elevados de PSA ($p = 0,009$).

Tabela 1 - Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes envolvidos no presente estudo

	Normal N= 31 (%)	Alterado N= 19 (%)	Total N= 50 (%)	p
Profissão				
Agricultor	11 (44)	14 (56)	25 (50)	0,009
Outras	20 (80)	5 (20)	25 (50)	
Estado civil				
Não Acompanhado	3 (30)	7 (70)	10 (20)	0,2
Acompanhado	28 (70)	12 (30)	40 (80)	
Escolaridade				
Analfabeto	0 (0)	1 (100)	1 (2)	0,229
Primeiro Grau completo	18 (58,1)	13 (41,9)	31 (62)	
Segundo Grau completo	9 (64,3)	5 (35,7)	14 (28)	
Terceiro Grau completo	4 (100)	0 (0)	4 (8)	
Fumo				
Sim	3 (50)	3 (50)	6 (12)	0,519
Não	28 (63,6)	16 (36,4)	44 (88)	
Consumo de bebidas alcoólicas				
Sim	21 (67,7)	10 (32,3)	31 (62)	0,285
Não	10 (52,6)	9 (47,4)	19 (38)	
Frequência da realização PSA				
Primeira vez	11 (68,8)	5 (31,2)	16 (32)	0,275
1 vez ao ano	16 (66,7)	8 (33,3)	24 (48)	
Mais de 1 vez ao ano	4 (40)	6 (60)	10 (20)	
Frequência da realização do exame de toque				
Nunca	24 (66,7)	12 (33,3)	36 (72)	-
Cada 2 anos	6 (54,5)	5 (45,5)	11 (22)	
1 vez ao ano	1 (50)	1 (50)	2 (4)	
Mais de 1 vez ao ano	0 (0)	1 (100)	1 (2)	
Infecção urinária				
Sim	4 (57,1)	3 (42,9%)	7 (14)	0,775
Não	27 (62,8)	16 (37,2%)	43 (86)	
Histórico familiar				
Sim	3 (50)	3 (50)	6 (12)	0,519
Não	28 (63,6)	16 (36,4)	44 (88)	

No presente estudo, constatou-se, também, que a metade dos indivíduos que tinham um histórico familiar de câncer de próstata apresentou níveis de PSA alterados. Em relação à frequência de realização do exame do PSA, 48% dos pacientes realizam o exame uma vez ao ano e 32% estavam realizando o exame pela primeira vez. Quanto ao exame do toque, 72% dos pacientes nunca realizaram este tipo de exame. Onze (22%) pacientes realizam o exame de toque a cada dois anos, e, destes, 45,5% possuem níveis de PSA elevados.

DISCUSSÃO

A partir dos resultados obtidos no presente estudo, em relação aos níveis de PSA e as respectivas idades dos pacientes, pode-se evidenciar que o câncer de próstata é considerado uma doença da terceira idade, sendo que o aumento do índice de casos cresce juntamente com a idade dos pacientes.^(7,9,12) Nesse sentido, a idade média dos pacientes, com alteração de PSA, foi de 66 anos, o que corrobora com os dados da literatura, que apontam que o câncer de próstata tem ocorrência em um terço dos homens acima de 45 anos, na população ocidental. O aumento da

incidência de câncer de próstata é também uma decorrência do aumento da expectativa de vida dos brasileiros, verificado ao longo desse século, cuja tendência é ultrapassar os 70 anos no ano de 2020.

No presente estudo, observou-se que 22% dos pacientes apresentavam níveis de PSA superiores a 4,0 ng/mL. Gonçalves et al. relataram um percentual de 11,8% dos casos estudados com níveis superiores a 4 ng/mL.⁽⁷⁾ De acordo com a literatura, aproximadamente 30% dos pacientes com PSA entre 4-10 ng/mL têm adenocarcinoma de próstata, enquanto que 20% das neoplasias sólidas ocorrem em pacientes com PSA < 4 ng/mL.⁽⁷⁾ Entretanto, estudos recentes constataram que 12% a 23% dos casos biopsiados com PSA entre 2,5 e 4 ng/mL tiveram diagnóstico de câncer de próstata.^(2,8)

Atualmente, tem-se discutido a utilidade dos marcadores de câncer de próstata, principalmente no que se refere à detecção de tumores agressivos e seu papel na avaliação do prognóstico clínico. Contudo, muitos estudos têm sido conduzidos para determinar um valor de corte apropriado de PSA.

Neste estudo, 18% dos indivíduos testados apresentaram PSA entre 2,5 e 4,0 ng/mL. Muntener et al. concluíram,

em sua análise, que homens com PSA entre 2,5 e 4,0 ng/mL exibiam um risco significativamente menor de câncer de próstata, em comparação com aqueles com PSA entre 4 ng/mL-10 ng/mL.⁽¹⁸⁾ No entanto, homens do grupo PSA inferior também eram mais propensos a ter tumores potencialmente insignificantes. Os resultados confirmam que, em menores intervalos de PSA, a possibilidade de diagnóstico de tumores de próstata com características patológicas mais favoráveis tende a aumentar. Os defensores de limites mais baixos de PSA podem argumentar que o uso de valores limítrofes menores poderia beneficiar os pacientes com tumores em estadiamento mais precoce, em uma fase potencialmente curável, visto que os urologistas utilizam os valores de PSA como parâmetro para indicar exames mais invasivos.⁽¹⁹⁾ Catalona e colaboradores descreveram, em seu estudo, que um nível de PSA acima de 4 ng/mL é mais adequado para o rastreamento de câncer de próstata.⁽²⁰⁾ Sugere-se que o aumento do valor de corte que, atualmente, é de 2,5ng/mL, para 4 ng/mL, seria mais apropriado porque os casos de câncer identificados são diagnosticados em pacientes com valor de PSA de 4 ng/mL. Valores como 2,5 ng/mL podem levar a diagnósticos insignificantes, fazendo com que os pacientes realizem a biópsia sem necessidade.

O trabalho na agricultura foi um dos fatores de risco relacionados aos altos índices de PSA ($p=0,009$), resultados que também foram destacados pelo trabalho desenvolvido por Chrisman et al., que descreveram o câncer de próstata como um dos principais riscos de morte, entre agricultores, juntamente com os cânceres de estômago, fígado e pâncreas.⁽¹²⁾ A cada ano, a demanda de produtos agrícolas aumenta, fazendo com que agricultores façam uso de produtos químicos para obter uma maior produtividade na lavoura.⁽²¹⁾ A grande incidência de câncer de próstata, em trabalhadores rurais, é desencadeada pelo uso de agrotóxicos que fazem com que ocorra um distúrbio endócrino, consequentemente, causando uma neoplasia.⁽²²⁾ Outro fator que contribui com o desenvolvimento de câncer é uma alimentação à base de colina, e os principais alimentos que contêm essa substância são ovos, carne bovina, carne suína, aves e leite.⁽²³⁾ Em relação aos hábitos pessoais, como consumo de bebidas alcoólicas e uso do tabaco, analisados no presente estudo, não foi observada relação com os níveis alterados de PSA.

A forma hereditária representa cerca de 15% dos casos do câncer de próstata,⁽⁵⁻⁸⁾ sendo que, no trabalho em tela, metade dos indivíduos que apresentaram um histórico familiar de câncer de próstata possuía níveis de PSA alterados, demonstrando a suscetibilidade aos agentes causadores dessa neoplasia e a possibilidade do aparecimento da doença, pois o risco é aumentado naqueles que tiveram pais ou irmãos que desenvolveram câncer de próstata.

Em 2006, dois estudos demonstraram que uma região no cromossomo 8q24 confere um alto risco de desenvolvimento de câncer de próstata em homens com ascendência africana e europeia. O alelo no cromossomo 8q24

ainda não foi identificado, porém, parece ser o primeiro e único locus genético responsável por uma considerável fração dos tumores de próstata na população em geral, particularmente, em afroamericanos.⁽²⁴⁾ Em conclusão, através deste estudo, foi possível destacar a importância da realização da dosagem de PSA associada com a análise dos possíveis fatores que levam a alterações nos níveis séricos, auxiliando, assim, na detecção precoce e prevenção do câncer de próstata.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos pela colaboração da técnica do pessoal do Laboratório Essencial de Arroio do Tigre. Este trabalho foi realizado com os recursos provenientes da Bolsa de Iniciação Científica da FAPERGS e Programa de Bolsas Institucional da Unisc.

Abstract

The Prostate Specific Antigen (PSA) is the main alternative for the detection of prostate cancer, when PSA levels are in abnormal amounts in the serum. The aim of this study was to evaluate changes in PSA levels as well the epidemiological characteristics of a group of healthy patients in the interior of Rio Grande do Sul (RS), Brazil. We analyzed the results of PSA tests in 50 patients treated at a private laboratory in the RS from February to June 2010. The epidemiological data were collected at the time of examination. Descriptive statistics were performed using the software SPSS version 18.0. A total of 19 (38%) patients with a mean age of 66 years had PSA levels changed. Regarding occupation, 50% were farmers, and of these 56% presented altered levels of PSA. Also, it was observed that half of the individuals who have a family history of prostate cancer have PSA levels changed. It was observed, through this study, that the average level of PSA increases with age showing the characteristic of a disease of old age and appears high among farmers. These results shown that programs for control and prevention of prostate cancer should take in consideration characteristics related to age and occupation associated with PSA levels.

Keywords

Prostate cancer; Prostate specific antigen; Cut off; Farmers

REFERÊNCIAS

1. Gomes R, Rebello LEFS, Araújo FC, Nascimento EF. A prevenção do câncer de próstata: uma revisão da literatura. Ciênc. Saúde Coletiva. 2008;13(1):235-46.
2. INCA - Instituto Nacional de Câncer. Disponível em: < <http://www.inca.gov.br/index.asp>>. Acesso em: outubro de 2009
3. Dantas VCR, Medeiros RC, Rocha LVS, Rocha AAL, Lamarão LLSG, Fernandes PDC, Saturnino ACRD. Níveis de antígeno prostático específico (PSA) em indivíduos com diferentes hábitos alimentares. Rev Bras Anál Clín. 2010;42(2):111-.
4. Guerra MR, Gallo CVM, Mendonça GAS. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. Rev Bras de Cancerologia. 2005;51(3):227-34.
5. Hoffman RM. Screening for Prostate Cancer. N Engl J Med. 2011;365(21):2013-19.
6. Dantas ELR, Sál FHL, Carvalho SMF, Arruda AP, Ribeiro EM, Ribeiro EM. Genética do câncer hereditário. Rev Bras de Cancerologia. 2009;55(3):263-9.

7. Gonçalves TN, Mella Junior SE. Avaliação do nível sérico de antígeno prostático específico (PSA) em pacientes da cidade de Campo Mourão-PR. *Rev. Bras. Anál. Clin.* 2007;39(4):279-81.
8. Klein EA. What's new in prostate cancer screening and prevention? *Cleve Clin J Med.* 2009;76(8):439-45.
9. Gonçalves IR, Padovani C, Popim RC. Caracterização epidemiológica e demográfica de homens com câncer de próstata. *Ciênc. Saúde Coletiva.* 2008;13(4):1337-42.
10. Dini LI, Koff WJ. Perfil do câncer de próstata no hospital de clínicas de Porto Alegre. *Rev Assoc Med Bras.* 2006;52(1):28-31.
11. Brett AS, Ablin RJ. Prostate Cancer Screening - What U.S. Preventive Services Task Force left out. *N Engl J Med.* 2011;365(21):1949-51.
12. Chrisman JR, Sarcinelli PN, Moreira JC, Koifman RJ, Koifman S, Meyes A. Mortalidade por câncer em agricultores do estado do Paraná. *Cad. Saúde Colet.* 2008;16(4):597-612.
13. Nogueira L, Corradi R, Eastham JA. Prostatic Specific Antigen for Prostate Cancer Detection. *Int Braz J Urol.* 2009;35(5):521-31.
14. Rhoden EL, Ribeiro EP, Riedner C, Telöken C, Souto CAV. Avaliação do valor da relação do antígeno prostático específico livre e total no diagnóstico do câncer de próstata. *Revista AMRIGS.* 2004;48(3):158-61.
15. Arruda HO, Filho JPBV, Ortiz V, Srougi M. PSA e medidas antropométricas em índios da Amazônia: avaliação da comunidade Parkatejê. *Rev Saúde Pública.* 2003;37(5):624-8.
16. Miranda PSC, Côrtes MCJW, Martins ME, Chaves PC, Santarosa RC. Práticas de diagnóstico precoce de câncer de próstata entre professores da faculdade de Medicina - UFMG. - *Rev Assoc Med Bras.* 2004;50(3):272-5.
17. FEE - Fundação de Economia e Estatística. Disponível em: <www.fee.tche.br>. Acesso em: setembro de 2013
18. Muntener M, Kunz U, Eichler K, Puhan M, Schmid DM, Sulser T, Strebel RT. Lowering the PSA Threshold for Prostate Biopsy from 4 to 2.5 ng/ml: Influence on Cancer Characteristics and Number of Men Needed to Biopsy. *Urol. Int.* 2009;552:1-6.
19. Dall'Oglio MF, et al. Survival of patients with prostate cancer and normal PSA levels treated by radical prostatectomy. *Int. Braz. J. Urol.* 2005;31(3):222-7.
20. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *Jama.* 1993;270:948-54.
21. Siqueira SL, Kruse MHL. Agrotóxicos e saúde humana: contribuição dos profissionais do campo da saúde. *Rev Esc Enferm USP.* 2008;42(3):584-90.
22. Azevedo E, Pelicioni MCFP. Promoção da Saúde, Sustentabilidade e Agroecologia: uma discussão intersectorial. *Saúde. Soc. São. Paulo.* 2011;20(3):715-29.
23. Richman EL, Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Zeisel SH, Willett WC. Choline intake and risk of lethal prostate cancer: incidence and survival1-3. *Am J Clin Nutr.* 2012;96:855-63.
24. Sartor AO. Risk factors for prostate cancer. Disponível em: <www.uptodate.com>. Acesso em: setembro de 2010.

Correspondência

Lia Possuelo

*Universidade de Santa Cruz do Sul
Departamento de Biologia e Farmácia
Av. Independência, 2293 – Bairro Universitário
96815-900 – Santa Cruz do Sul, RS
liapossuelo@unisc.br*

Neoplasias intraepiteliais cervicais: faixa etária no momento do diagnóstico citológico

Cervical intraepithelial neoplasia: age group in the moment of the cytological diagnosis

Narriman Kennia da Silva Barros¹

Megmar Aparecida Santos Carneiro²

Suelene Brito do Nascimento Tavares¹

Nadja Lindany Alves de Souza¹

Maria de Lourdes Siqueira¹

Daniel Fernandes de Oliveira¹

Mara Cristina Nolasco Sampaio¹

Silvia Helena Rabelo dos Santos¹

Resumo

Objetivo: Avaliar a distribuição de diagnósticos citológicos de neoplasia intraepitelial cervical (NIC), considerando a idade das mulheres incluídas. **Material e Métodos:** Os resultados citológicos de mulheres com NIC 1 (721), NIC 2(218) e NIC 3 (84) foram analisados em um modelo estratificado por faixa etária. **Resultados e Conclusão:** As prevalências encontradas foram de 70,48% (721/1023) para NIC 1, 21,31% (218/1023) para NIC 2 e 8,21% (84/1023) para NIC 3. Os diagnósticos citológicos de NIC 1 foram observados com maior frequência em mulheres com menos de 40 anos (88,35%; 637/721). Os diagnósticos citológicos de NIC 2 também foram mais frequentes em mulheres com menos de 40 anos, com uma prevalência de 43,6% (95/218), observada na faixa etária de 20-30 anos, e de 22,5% (49/218) em mulheres de 31-40 anos. Os diagnósticos de NIC 3 foram mais frequentes em mulheres com mais de 30 anos (83,3%; 70/84). Houve uma maior prevalência de NIC 1 e NIC 2 em mulheres na faixa etária de 20 a 30 anos, enquanto que NIC 3 teve prevalência maior em mulheres com mais de 30 anos. É possível que a história natural da NIC 2 seja mais próxima a de NIC 1, quando comparada a de NIC 3.

Palavras-chave

Neoplasia intraepitelial cervical (NIC); Idade; Prevalência; Faixa etária

INTRODUÇÃO

O câncer cervical é o segundo tipo mais frequente em mulheres, precedido apenas pelo câncer de mama.⁽¹⁾ As últimas estimativas do Instituto Nacional do Câncer – Inca ⁽²⁾ indicam 18.680 novos casos de câncer cervical no Brasil. Este câncer evolui a partir de lesões precursoras chamadas de neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC). Estas lesões são classificadas, histologicamente, com base na atipia progressiva das células epiteliais,⁽³⁾ e, em geral, são pequenas e, com frequência, aparecem como focos de células atípicas que se misturam ao tecido normal sem constituir uma massa tumoral definida.⁽⁴⁾

As NIC são caracterizadas pela perda gradual da fisiologia celular básica, como divisão e diferenciação. As células anormais perdem, progressivamente, as funções de controle de crescimento normal, não se diferenciam adequadamente e, como consequência, há proliferação desordenada. Se a anormalidade progride, as células perdem a capacidade de se diferenciar até que toda a espessura do epitélio seja composta por células indiferenciadas.^(4,5)

A NIC 1 é caracterizada por atipia nuclear mínima, alterações celulares restritas ao terço inferior do epitélio cervical, baixos índices de mitoses e ausência de mitoses bizarras ou anormais. As NIC 2 e NIC 3 são caracterizadas por pleomorfismo e hiperchromasia mais intensa, podendo haver arranjos de células paraceratóticas com núcleos anormais. Além disso, as atipias chegam até o terço médio do epitélio cervical, no caso das NIC 2, ou ocupam o terço superior do epitélio cervical, nas NIC3.⁽⁴⁾

As NIC podem ser diagnosticadas em exame citopatológico de células cervicais esfoliadas e confirmadas por exame histológico de material cervical.⁽⁶⁾ Para os exames citopatológicos, é utilizada a classificação de Bethesda, que foi criada para reduzir as categorias de diagnóstico e melhorar a concordância entre observadores, principalmente em relação à classificação de NIC, até, então, também utilizada para exames citopatológicos. O Sistema de Bethesda adotou o termo lesão intraepitelial escamosa (SIL), classificando-as em SIL de baixo grau (LSIL) e SIL de alto grau (HSIL).⁽⁷⁾ O diagnóstico de LSIL inclui os diagnósticos de NIC 1 e o diagnóstico de HSIL corresponde à NIC 2 e NIC 3.^(8,9) A junção

¹Departamento de Citologia, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia, GO, Brasil.

²Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia, GO, Brasil.

Trabalho realizado no Departamento de Citologia Clínica da Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia, GO, Brasil.

Artigo recebido em 09/03/2009

Artigo aprovado em 18/12/2014

entre NIC 2 e NIC 3, na categoria HSIL, foi questionada, já que uma lesão do tipo NIC 2, sem tratamento, se aproxima mais da NIC 1 do que da NIC 3; porém, a distinção de NIC 2 e NIC 3 é pouco reprodutível.⁽⁷⁾

Estudos têm demonstrado que existe uma grande variação na faixa etária em relação aos diagnósticos citopatológicos.^(8,10) De fato, lesões menos graves do tipo NIC 1 ou LSIL são mais comuns em mulheres mais jovens. Por outro lado, lesões mais severas do tipo HSIL têm padrão mais variado. Diante do exposto, o objetivo desse estudo foi analisar a distribuição dos diagnósticos citológicos de NIC, considerando a faixa etária das mulheres incluídas, no presente estudo.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram selecionados resultados de exames citopatológicos de mulheres com idade entre 13 e 83 anos, provenientes de unidades básicas de saúde da cidade de Goiânia e entorno e analisados no Laboratório Rômulo Rocha, da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, no período de janeiro de 2002 a novembro de 2007. Antes da entrada na rotina do Laboratório, todos os esfregaços tiveram a identificação da lâmina e o preenchimento da ficha de requisição verificados para detecção de eventuais não conformidades. Todos os esfregaços positivos foram avaliados por, pelo menos, dois observadores e as discordâncias foram estabelecidas por consenso. O critério de exclusão foi resultado citopatológico negativo.

Foram incluídas mulheres com resultados de exames citopatológicos com diagnóstico sugestivo de NIC, totalizando 1.023 casos, dos quais 721 foram qualificados como NIC 1, 218 como NIC 2 e 84 como NIC 3. Para análise dos dados, estratificou-se a variável idade nas seguintes faixas etárias: <20 anos, 20-30 anos, 31-40, 41-50 anos e >50 anos. A análise estatística foi realizada no programa Epi Info versão 3.4.3.

RESULTADOS

Considerando os 1.023 resultados de exames citopatológicos incluídos, as NIC 1 representaram 70,48% (721/1023) dos casos, NIC 2 ocorreram em 21,31% (218/1023) e NIC 3 foram diagnosticadas em 8,21% (84/1023) dos casos (Tabela 1).

Tabela 1 - Prevalência de NIC 1, NIC 2 e NIC 3 no total de 1023 esfregaços analisados

NIC	NIC 1	NIC 2	NIC 3	Total
Total de casos	721	218	84	1023
%	70,48	21,31	8,21	100

A análise realizada por faixa etária evidenciou uma menor frequência das NIC em mulheres com menos de 20 anos. Efetivamente, NIC 3 não foi diagnosticada em nenhuma mulher nessa faixa etária. Os diagnósticos citológicos de

NIC 1 foram observados com maior frequência em mulheres com menos de 40 anos (88,35%; 637/721), sendo a faixa etária mais prevalente a de 20-30 anos (51,7%; 373/721). Esse diagnóstico foi observado com menor frequência em mulheres com mais de 40 anos (11,65%; 84/721). Os diagnósticos citológicos de NIC 2 também foram mais frequentes em mulheres com menos de 40 anos, com uma prevalência de 43,6% (95/218), observada na faixa etária de 20-30 anos, e de 22,5% (49/218) em mulheres de 31-40 anos. A frequência de NIC1 e NIC 2 foi semelhante em todas as faixas etárias, enquanto que os diagnósticos de NIC 3 foram mais frequentes em mulheres com mais de 30 anos (83,3%; 70/84) (Tabela 2).

Tabela 2 - Prevalência de NIC por faixas etárias

Faixa etária	NIC 1	%	NIC 2	%	NIC 3	%	Total
<20	131	18,2%	23	10,6%	0	0%	154
20 a 30	373	51,7%	95	43,6%	14	16,6%	482
31 a 40	133	18,4%	49	22,5%	22	26,2%	204
41 a 50	65	9,0%	34	15,6%	23	27,4%	122
>50	19	2,6%	17	7,8%	25	29,8%	61
Total	721		218		84		1023

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Houve maior prevalência dos diagnósticos citopatológicos de NIC 1 e NIC 2, em mulheres na faixa etária de 20 a 30 anos, enquanto que o diagnóstico citopatológico de NIC 3 foi mais frequente em mulheres com mais de 30 anos. Giannopoulos et al.⁽¹¹⁾ também observaram maior prevalência de NIC 1 em mulheres na faixa etária de 20 a 30 anos, enquanto que NIC 3 foi mais frequente em mulheres com mais de 50 anos. Silveira et al.⁽¹²⁾ observaram uma maior prevalência de NIC 1 e NIC 2 em mulheres na faixa etária de 31 a 40 anos, enquanto que NIC 3 foi mais frequentemente observada em mulheres de 51 a 60 anos. Estes autores ainda observaram que, na faixa etária de 21 a 50 anos, não houve diferença estatística na prevalência das lesões, embora se observasse aumento do número de casos de neoplasias mais severas com o avançar da idade. Massad et al.,⁽¹³⁾ realizaram um estudo no qual a frequência de NIC 1 e NIC 2 foi maior em mulheres mais jovens, com menos de 35 anos, e NIC 3, em mulheres mais velhas, com mais de 50 anos. Esses resultados reforçam a teoria de que mulheres mais velhas tendem a apresentar lesões progressivas com maior frequência do que mulheres mais jovens, o que poderia ser explicado pelo caráter transitório das infecções pelo HPV em mulheres com menor idade. Segundo Zeferino & Derchain,⁽¹⁴⁾ a taxa de NIC 1 em mulheres com menos de 25 anos é alta, e a maioria dessas lesões regride espontaneamente num período de dois anos.

Zeferino et al.⁽¹⁵⁾ observaram que a idade média para o diagnóstico de NIC1 e NIC 2 é semelhante, o que pode ser explicado pelo fato de NIC 1 e NIC 2 poderem derivar diretamente da infecção por HPV. Nesse estudo, a faixa etária de

maior prevalência, tanto de NIC 1 como NIC 2, também, foi semelhante, reforçando mais essa hipótese. Zeferino et al.⁽¹⁵⁾ estabeleceram, ainda, que, mesmo que os fatores que determinam a expressão das lesões ainda não estejam suficientemente esclarecidos, a progressão de uma NIC 1 em NIC 2 não parece ser a via preferencial de evolução e, ainda que toda NIC 2 passasse pelo estágio de NIC 1, essa passagem, provavelmente, seria muito rápida.⁽¹⁵⁾

Freitas et al.⁽¹⁰⁾ encontraram uma prevalência de 72,5% (287/396) de LSIL em mulheres com idade menor de 30 anos. Em relação às HSIL, a prevalência em mulheres com idade menor de 30 anos foi de 52,5% (109/206), enquanto que, em mulheres com mais de 30 anos, foi de 47,09% (97/206). Sabendo-se que a classificação LSIL corresponde à NIC1 e que HSIL agrupa NIC2 e NIC3, pode-se inferir que os resultados daquele estudo são semelhantes aos deste e que a alta prevalência de HSIL em mulheres mais jovens, provavelmente corresponde à alta prevalência de NIC 2 nessa faixa etária.

De fato, a prevalência de LSIL é alta na mulher jovem e diminui, progressivamente, à medida que a idade aumenta. A prevalência de HSIL tem padrão mais variado. Herrero et al.⁽¹⁶⁾ observaram, em estudo realizado na população rural da Costa Rica, que a prevalência de HSIL apresentou dois picos, o primeiro, por volta de 30 anos, provavelmente devido à NIC 2, e um segundo, por volta dos 65 anos de idade, possivelmente, devido à NIC 3. Portanto, quando há diagnóstico de HSIL em mulheres mais jovens, provavelmente trata-se de uma NIC 2, e, quando diagnosticado em mulheres com mais de 50 anos, provavelmente trata-se de uma NIC 3. Outro aspecto importante é que, em geral, mulheres com diagnóstico citopatológico das NIC 2 são cerca de 10 anos mais jovens do que mulheres com diagnóstico das NIC 3.⁽⁸⁾

Os resultados obtidos neste estudo reforçam a teoria de que a história natural da NIC 2 se aproxima mais da NIC 1 do que da NIC 3 e que os casos de HSIL, diagnosticados em mulheres mais jovens, provavelmente são devido às NIC 2.

Abstract

Objective: To evaluate the distribution of the cytological diagnoses of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) considering the included women's age group. **Material and Methods:** The cytological results of woman with CIN 1 (721), CIN 2(218) and CIN 3 (84) were analyzed in a stratified model by age group. **Results and Conclusion:** The total prevalences founded were 70.48% (721/1023) for CIN 1, 21.31% (218/1023) for CIN 2 and 8.21% (84/1023) for CIN 3. The cytologic diagnosis of CIN 1 were observed more frequently in women under the age of 40 (88.35% 637/721). The cytologic diagnosis of CIN 2 were also more frequent in women under 40 years of age with a prevalence of 43.6% (95/218) observed in the age group of 20-30 years and 22.5% (49/218) in women of 31-40 years. The diagnosis of CIN 3 were more frequent in women over 30 years (83.3% 70/84). There is a higher prevalence of CIN 1 and CIN 2 in women aged 20 to 30 years while CIN 3 prevalence is higher in women over 30 years. It is possible that the natural history of CIN 2 is closer to CIN 1 when compared to CIN 3.

Keywords

Cervical intraepithelial neoplasia (CIN); Age; Prevalence; Age group

REFERÊNCIAS

- Freitas TP, Carmo BB, Paula FDF, Rodrigues LF, Fernandes AP, Fernandes PA. Molecular Detection of Hpv 16 And 18 in Cervical Samples of Patients from Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. *Rev Inst Med trop. S. Paulo.* 2007;49(5):297-301.
- Inca. Instituto Nacional do Câncer. Disponível em www.inca.gov.br. Acessado em 06/01/2009.
- Steenbergen RD, de Wilde J, Wilting SM, Brink AA, Snijders PJ, Meijer CJ. HPV-mediated transformation of the anogenital tract. *J Clin Virol.* 2005 Mar;32 Suppl 1:S25-33.
- Crum CP, Cibas ES, Lee KR. *Phatology of Early Cervical Neoplasia.* New York, Churchill Livingstone, 1997.
- Demay RM. The Pap smear. In: *The art and the science of cytopathology.* Chicago: ASCP Press: 61-185; 1993.
- Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer.* 2007 Jan;7(1):11-22.
- Solomon D, Nayar R. *Sistema Bethesda para Citopatologia Cervicovaginal.* Revinter. 2ª ed., p.89-90; 2004.
- D'Ottaviano-Morelli MGL, Zeferino L, Cecatti JG, Terrabuio DR, Martinez EZ. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma based on cytological screening in the region of Campinas, São Paulo, Brazil. *Cad. Saúde Pública.* 2004;20(1):153-9.
- Kurman, R.Rj. & Solomon, D. - *The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses.* New york: Springer-Verlag; 1994.
- Freitas, R. A. P.; Carvasan, G. A. F.; Morais S. S. & Zeferino, L. C. - Prevalência das Lesões Neoplásicas do Colo de Útero: resultados de Rastreamento Citológico Realizado em Campinas, São Paulo, Brasil. *Rev Ciênc Méd.* 2006;15(4):307-14.
- Giannopoulos T, Butler-Manuel S, Tailor A, Demetriou E, Daborn L. Prevalence of high-grade CIN following mild dyskaryotic smears in different age groups. *Cytopathology.* 2005 Dec;16(6):277-80.
- Silveira LMS, Silva AH, Pereira IP, Pinheiro VMF. Critérios citomorfológicos para o diagnóstico de HPV e sua relação com a gravidade da neoplasia intra-epitelial cervical. *RBAC.* 2005;37(2):127-32.
- Massad LS, Behbakht K, Collins YC, Cejtin HE. Histologic findings from the cervix among older women with abnormal cervical cytology. *Gynecol Oncol.* 2003 Mar;88(3):340-4.
- Zeferino LC, Derchain SF. Cervical cancer in the developing world. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006 Jun;20(3):339-54.
- Zeferino LC, Bedone AJ, Faúndes A, Oyakawa N. Duração da neoplasia intra-epitelial e do carcinoma invasor do colo uterino: Estudo Epidemiológico. *RBGO.* 1998;20(10):565-9.
- Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, Hutchinson M, Morales J, et al. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Mar 15;92(6):464-7.

Correspondência

Silvia Helena Rabelo dos Santos

Faculdade de Farmácia - UFG

1ª avenida S/N, setor universitário

74605-220 – Goiânia, GO, Brasil

Telefone: +55 62 3209-6457; Fax: + 55 62 3209-6044

E-mail: silvia.rabelo@pesquisador.cnpq.br

Controle externo da qualidade em micologia: avaliação do desempenho de laboratórios de análises clínicas participantes do Programa Nacional de Controle de Qualidade

External quality control in mycology: performance evaluation of clinical analysis laboratories participating in the National Program of Quality Control

Maria Aparecida dos Reis^{1,2}

Cleide Aparecida Ferreira de Rezende²

Paulo Murillo Neufeld³

Resumo

A identificação fúngica ainda é considerada extremamente complexa, exigindo dos profissionais de saúde um grande conhecimento micológico que inclui a biologia, morfologia e ecoepidemiologia dos fungos patogênicos e sintomatologia dos processos micóticos, além de um amplo domínio das técnicas utilizadas para o diagnóstico laboratorial. De maneira geral, a qualificação em micologia não está disponível com facilidade e os programas de controle externo da qualidade podem ser uma ferramenta útil para a aquisição de conhecimentos específicos. Claramente, a importância dos laboratórios participarem de um programa de controle externo da qualidade reside no fato desses programas oferecerem aos laboratórios consultoria na área técnica e administrativa, levando à melhoria dos serviços prestados. Dentre os vários benefícios de um programa de controle externo da qualidade, o treinamento continuado de práticas laboratoriais permite ao profissional de análises clínicas obter a expertise necessária para a execução dos protocolos, de maneira correta e com alto grau de acurácia. O objetivo do presente trabalho foi identificar os pontos críticos onde ocorreram maior incidência de erros cometidos pelos laboratórios participantes de um programa nacional de controle da qualidade em micologia. Este estudo teve como base o banco de dados do referido programa e compreendeu o período de 1999 a 2009. A análise dos resultados revelou que o desempenho dos participantes nesta especialidade é variável, sendo necessário maior treinamento para que a identificação do agente fúngico seja realizada de forma adequada.

Palavras-chave

Controle da Qualidade; Laboratório de micologia; Identificação fúngica

INTRODUÇÃO

A preocupação com a qualidade vem sendo internacionalmente discutida desde a década de 30. Nos Estados Unidos, essa preocupação ficou mais evidente com o desenvolvimento da produção industrial em massa, quando surgiu também a era do controle estatístico e do setor de controle da qualidade. Desde então, os sistemas da qualidade foram idealizados, sistematizados e implantados na cadeia de produção. Um pouco mais tarde, na década de 40, essa mudança ocorreu no Japão e em vários outros países do mundo.⁽¹⁾

Segundo Longo,⁽¹⁾ num sentido mais amplo, a preocupação com a qualidade começou, na década de 20, com Shewhart, que desenvolveu o Controle Estatístico de Processo (CEP). Shewhart criou, ainda, o método essencial da

gestão da qualidade, o PDCA (*Plan, Do, Check e Action*), que ficou conhecido como Ciclo Deming de Qualidade, utilizado até hoje, para controlar processos com as funções básicas de planejar, desempenhar, conferir e agir, de acordo com normas estabelecidas.⁽²⁾

Uma nova filosofia gerencial, fundamentada no desenvolvimento e na aplicação de conceitos, métodos e técnicas de gestão da qualidade, surgiu a partir da década de 50. Com essa nova forma de pensar e agir, a qualidade deixou de ser um aspecto apenas do produto e passou a ser um problema da empresa, isto é, de gerência.⁽¹⁾

A crise dos anos 70 evidenciou a importância da disseminação da informação e as mudanças tecnológicas, econômicas, sociais, políticas e culturais desse período foram fundamentais e determinaram, efetivamente, uma mudança no estilo gerencial.⁽³⁾ A partir desse novo cenário, o

¹Programa Nacional de Controle de Qualidade - PNCQ

²Faculdade de Farmácia - Universidade Estácio de Sá – Rio de Janeiro, RJ

³Faculdade de Farmácia - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro, RJ

planejamento estratégico foi se consolidando, na década de 80, como uma condição indispensável à qualidade.⁽¹⁾

Todo esse movimento pela qualidade no processo industrial acabou chegando à área de saúde. No Brasil, já há alguns anos, instrumentos oficiais de avaliação da performance da qualidade em saúde vêm sendo utilizados. Com a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em 1999, cujos propósitos norteadores foram os da vigilância em saúde, a qualidade nessa área se transformou em política de Estado. A publicação de resoluções que tratavam de infraestrutura, regulamentação e gerenciamento dos laboratórios clínicos pela Anvisa consiste de prova inequívoca do interesse governamental pela qualidade em saúde.⁽⁴⁾

Neste sentido, a Resolução RDC nº 50, de 21 de fevereiro de 2002, tem contribuído para a melhoria da qualidade nos laboratórios de análises clínicas, com relação ao planejamento, programação, elaboração e avaliação de sua estrutura física.⁽⁵⁾ Da mesma forma, a RDC 302, de outubro de 2005, impactou fortemente os laboratórios clínicos ao normatizar seu funcionamento e tornar obrigatório a participação dessas instituições em programas de controle externo da qualidade/ensaios de proficiência.⁽⁶⁾ Do mesmo modo, a RDC 306, de 17 de dezembro de 2004, que regulamentou o gerenciamento de resíduos de saúde com vistas a preservar a saúde pública e a qualidade do meio ambiente, também trouxe benefícios à qualidade.⁽⁷⁾

Parte integrante de todos esse esforço legislativo, é o sistema de gestão da qualidade, que deve estar também presente no laboratório, minimizando os erros das fases pré-analítica, analítica e pós-analítica. O sistema da qualidade é uma ferramenta de grande importância para a rotina laboratorial, pois dispõe de procedimentos documentados, registros e controles de processos, verificação e validação de métodos e capacitação de pessoal.⁽⁸⁾

Dentro dos diversos setores do laboratório de análises clínicas, seguramente, o setor de micologia é um dos mais problemáticos com relação à qualidade e confiabilidade de seus resultados. O objeto do laboratório clínico é identificar corretamente os fungos agentes de infecção humana.⁽⁹⁾ Para tanto, é necessário recorrer ao estudo das estruturas morfológicas e perfil bioquímico.⁽¹⁰⁾ Todavia, a qualificação dos profissionais para a execução desta tarefa tem sido considerada um desafio, pois a micologia é complexa e demanda um longo tempo de formação, o que tem levado a maioria dos laboratórios a ter um desempenho insatisfatório nesta área. Em decorrência do crescente número de pacientes imunocomprometidos, esta situação passou a ser extremamente crítica, tendo em vista que a taxa de incidência de infecção fúngica também aumentou consideravelmente, já que os fungos são um dos principais patógenos neste grupo de pacientes.⁽¹¹⁾

Como é responsabilidade do laboratório assegurar a qualidade de suas análises e produzir resultados com precisão e exatidão,⁽¹²⁾ as técnicas e procedimentos micoló-

gicos devem ser padronizados, desde a preparação do paciente, coleta do material, execução dos exames até a liberação dos resultados.⁽²⁾ Desse modo, é importante que os laboratórios participem de um controle externo da qualidade em micologia, a fim de sanar e corrigir suas deficiências.^(2,13)

Este trabalho teve por objetivo avaliar o desempenho de laboratórios de análises clínicas participantes do Programa Nacional de Controle de Qualidade [PNCQ], no período de 1999 a 2009, na subespecialidade de micologia, visando identificar os pontos associados ao trabalho micológico, onde ocorrem maior incidência de erros, particularmente aqueles erros associados ao diagnóstico morfo-fisiológico dos fungos, bem como aqueles associados à resolução dos questionários de educação continuada, enviados nas rodadas do programa externo da qualidade.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi realizado por meio da análise das planilhas de avaliação de desempenho, geradas em Excel® (Microsoft, 2007), provenientes do banco de dados do Programa Nacional de Controle de Qualidade [PNCQ], localizado na cidade do Rio de Janeiro. Foram analisadas todas as avaliações, no período de 1999 a 2009, com o intuito de se identificar as principais fontes de erros cometidos na especialidade micologia.

Essas avaliações eram compostas por uma amostra de fungo não identificada para a determinação da micose associada e por um questionário de educação continuada (EDUCAC), contendo 10 questões de múltipla escolha sobre micologia geral, médica e laboratorial, enviados para os participantes do programa, em quatro rodadas anuais.

RESULTADOS

Evolução do número de participantes no Programa Externo da Qualidade em Micologia

No início do programa, em 1999, 263 laboratórios de análises clínicas estavam inscritos no programa de controle externo da qualidade em micologia, conforme demonstrado na Tabela 1. Onze anos depois, em 2009, o programa contava com 261 laboratórios. O maior número de inscritos foi observado no ano de 2000, quando 269 laboratórios participavam do programa. Contudo, em 2002, o programa teve a menor adesão do período, 250 laboratórios. Entre 2000 e 2009, o número de novos inscritos oscilou entre 4 a 11 laboratórios. A partir de 2000, uma média de 8 laboratórios se inscreveram anualmente no programa de micologia. Os cancelamentos, por sua vez, variaram entre 5 a 19 laboratórios, com média anual de 7,3. No período estudado, o número de participantes, em média, foi de 262 laboratórios (Figura 1).

Tabela 1 - Número de laboratórios participantes no programa de controle externo de qualidade em micologia, no período de 1999 a 2009

Ano	Inscrições	Cancelamentos	Reinscrições	Saldo
1999	263	-	-	263
2000	11	5	-	269
2001	10	18	-	261
2002	8	19	-	250
2003	9	5	2	256
2004	4	7	6	259
2005	7	11	7	262
2006	9	8	3	266
2007	10	9	4	271
2008	8	12	2	269
2009	4	12	-	261
Total	343	106	24	261

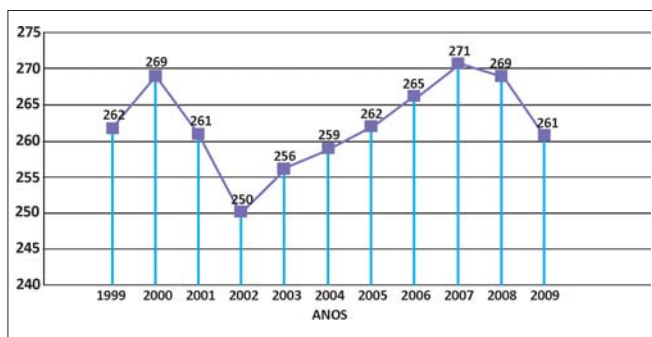


Figura 1. Evolução do número de participantes cadastrados na especialidade micologia, no período de 1999 a 2009.

Número de participantes no Programa Externo da Qualidade em Micologia, por estados brasileiros

A região sudeste foi a que apresentou o maior número de laboratórios participantes (107), seguida pela região sul (75), região nordeste (35), região centro-oeste (25) e região norte (15). Dentre os estados brasileiros, São Paulo foi o que contou com o maior número de participantes, somando 37 laboratórios inscritos no total, seguido de Minas Gerais, com 34, Paraná, com 28, Rio de Janeiro, com 26, Rio Grande do Sul, com 25, e Santa Catarina, com 22. Os estados com o menor número de inscritos foram Alagoas, Mato Grosso do Sul, Pernambuco, Piauí, Rio Grande do Norte e Tocantins com 2 laboratórios e Amazonas, Maranhão e Sergipe com 1 laboratório inscrito. O número de participantes, por estado, inscritos no programa, é mostrado na Figura 2.

Taxa de erros e acertos observados nos resultados informados pelos participantes do Programa Externo da Qualidade em Micologia

A taxa de erros e acertos na identificação dos fungos enviados aos participantes, no período estudado, é mostrada

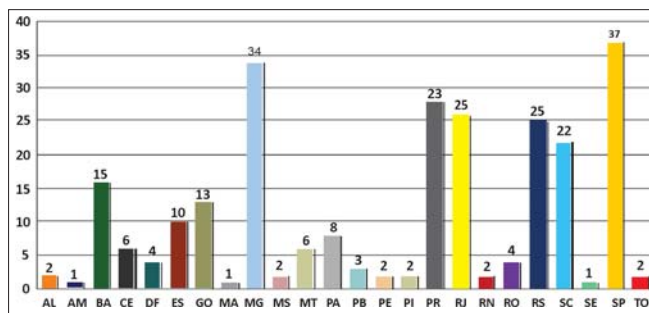


Figura 2. Número de laboratórios participantes do programa externo da qualidade em Micologia, por estados brasileiros, no ano de 2009.

na Tabela 2. O fungo com o maior percentual de acertos foi *Rhodotorula* sp. (42,7%), sendo seguida por *Penicillium* sp. (38,87%), *Fusarium* sp. (32,25%) e *Pseudoallescheria boydii* (32,14%). Todavia, as espécies do gênero *Aspergillus* (*A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans*) foram as que apresentaram o menor percentual de acertos (< 1,74%).

A Tabela 3 mostra a taxa de erros e acertos dos resultados informados pelos participantes, na avaliação de micologia, considerando o fungo e a micose associada. Nesta avaliação, a taxa de erros em ambos os quesitos foi, em média, 22,10%, sendo que, em 2005, foi observado o maior percentual de erros, 41,22%. Taxas elevadas foram também encontradas, em 2002 (26,87%), e, em 2008 (25,71%). Quando apenas um dos quesitos estava incorreto, a taxa de erros foi 17,70%, em média. No entanto, em 2009, 2003 e 2001, foram encontrados, respectivamente, os seguintes percentuais de erros: 34,90%, 25,81% e 25,72%. Em relação à taxa de acertos, para os dois quesitos, foi observado um percentual médio de 60,20%, para os laboratórios que responderam as avaliações, no período estudado. Percentuais elevados de acertos foram encontrados, em 2004 (73,63%), 2007 (69,87%) e 2006 (69,09%). As Figuras 3, 4 e 5 apresentam, graficamente, a evolução numérica e percentual dos erros e acertos das avaliações da especialidade em micologia.

Na educação continuada, que consiste de questionário que visa à reciclagem e ao treinamento dos profissionais, o percentual de acertos é apresentado na Tabela 4. Levando em conta o número de acertos entre 8 e 10 questões, uma média de 63,71% dos participantes se encontravam nesta faixa. Entretanto, nos anos de 2008, 2006 e 2002, mais de 70% dos participantes estavam enquadrados na maior faixa (8 a 10 questões). Na faixa mais baixa de acertos, entre 0 e 3 questões, se encontravam, em média, de 11,29% dos laboratórios. Os anos de 2007, 2004 e 2003 foram, contudo, aqueles onde se observou os maiores percentuais de laboratórios integrantes desse grupo. A Figura 6 mostra a evolução dos acertos nas questões de educação continuada, sendo possível observar que, em 2007, o maior percentual dos laboratórios, 36,49%, se achava na faixa entre 0-3 questões.

Tabela 2 - Incidência de acertos e erros na identificação de fungos, no período de 1999 a 2009

Fungo	Acertos		Erros		Total de resultados
	Qtde	%	Qtde	%	
<i>Rhodotorula</i> sp	117	42,70%	157	57,30%	274
<i>Penicillium</i> sp	103	38,87%	162	61,13%	265
<i>Fusarium</i> sp	89	32,25%	187	67,75%	276
<i>Pseudoallescheria boydii</i>	108	32,14%	228	67,86%	336
<i>Cryptococcus neoformans</i>	186	31,16%	411	68,84%	597
<i>Curvularia</i> sp	177	29,90%	415	70,10%	592
<i>Aspergillus fumigatus</i>	146	23,06%	487	76,94%	633
<i>Candida albicans</i>	67	22,56%	230	77,44%	297
<i>Rhizopus</i> sp	212	22,48%	731	77,52%	943
<i>Candida</i> sp (outras espécies)	270	21,97%	959	78,03%	1229
<i>Syncephalastrum</i> sp	61	21,33%	225	78,67%	286
<i>Trichophyton rubrum</i>	60	20,55%	232	79,45%	292
<i>Geotrichum</i> sp (outras espécies)	111	19,51%	458	80,49%	569
<i>Mucor</i> sp	66	19,08%	280	80,92%	346
<i>Cunninghamella</i> sp	55	18,90%	236	81,10%	291
<i>Aspergillus</i> sp (outras espécies)	288	18,70%	1.252	81,30%	1540
<i>Microsporum gypseum</i>	48	17,84%	221	82,16%	269
<i>Microsporum canis</i>	89	15,95%	469	84,05%	558
<i>Geotrichum candidum</i>	174	14,68%	1011	85,32%	1185
<i>Trichophyton</i> sp (outras espécies)	30	10,27%	262	89,73%	292
<i>Candida parapsilosis</i>	29	9,48%	277	90,52%	306
<i>Scytalidium</i> sp	20	7,69%	240	92,31%	260
<i>Microsporum</i> sp (outras espécies)	14	5,20%	255	94,80%	269
<i>Aspergillus flavus</i>	11	1,74%	622	98,26%	633
<i>Aspergillus niger</i>	4	1,25%	315	98,75%	319
<i>Aspergillus nidulans</i>	5	0,79%	628	99,21%	633

Tabela 3 - Taxa de erros e acertos na identificação de fungo e/ou micose no programa externo da qualidade em micologia, no período de 2000 a 2009

Ano	Fungo e Micose Incorretos		Fungo ou Micose Corretos		Fungo e Micose Corretos		Total de Resultados
	Número de amostras	Percentual sobre total de resultados	Número de amostras	Percentual sobre total de resultados	Número de amostras	Percentual sobre total de resultados	
2000	153	21,98%	176	25,29%	397	57,04%	726
2001	134	19,25%	179	25,72%	392	56,32%	705
2002	187	26,87%	154	22,13%	355	51,01%	696
2003	112	17,31%	167	25,81%	368	56,88%	647
2004	66	10,61%	98	15,76%	458	73,63%	622
2005	244	41,22%	12	2,03%	336	56,76%	592
2006	130	22,22%	51	8,72%	404	69,06%	585
2007	69	11,24%	116	18,89%	429	69,87%	614
2008	153	25,71%	77	12,94%	365	61,34%	595
2009	123	22,24%	193	34,90%	237	42,86%	553
2009	123	22,24%	193	34,90%	237	42,86%	553
TOTAL	1.084	22,10%	868	17,70%	2.952	60,20%	4.904

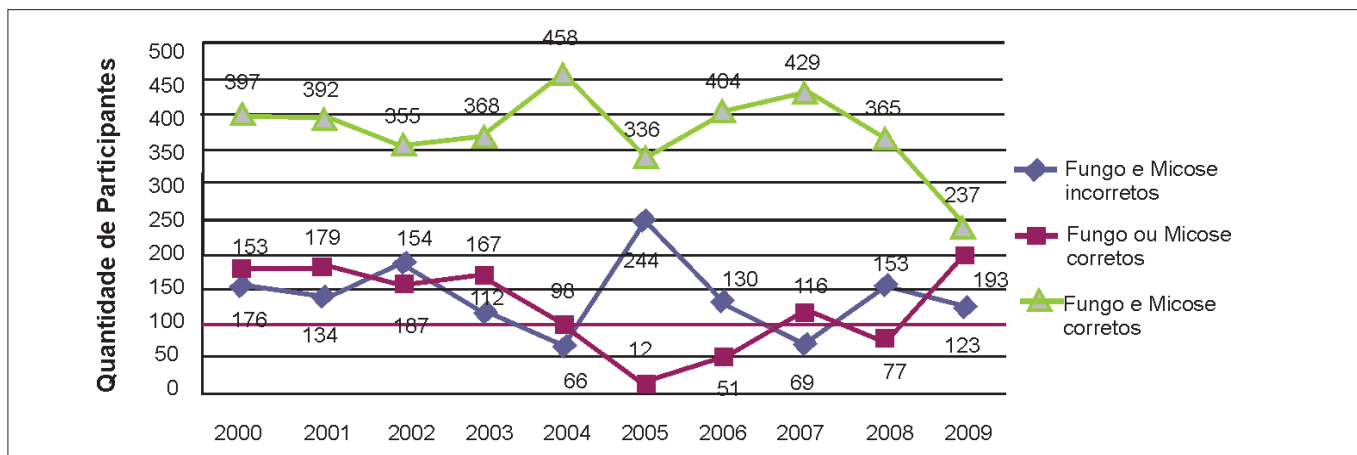


Figura 3. Evolução do número de erros e acertos na identificação de fungo e/ou micose no programa externo da qualidade em Micologia, no período de 2000 a 2009.

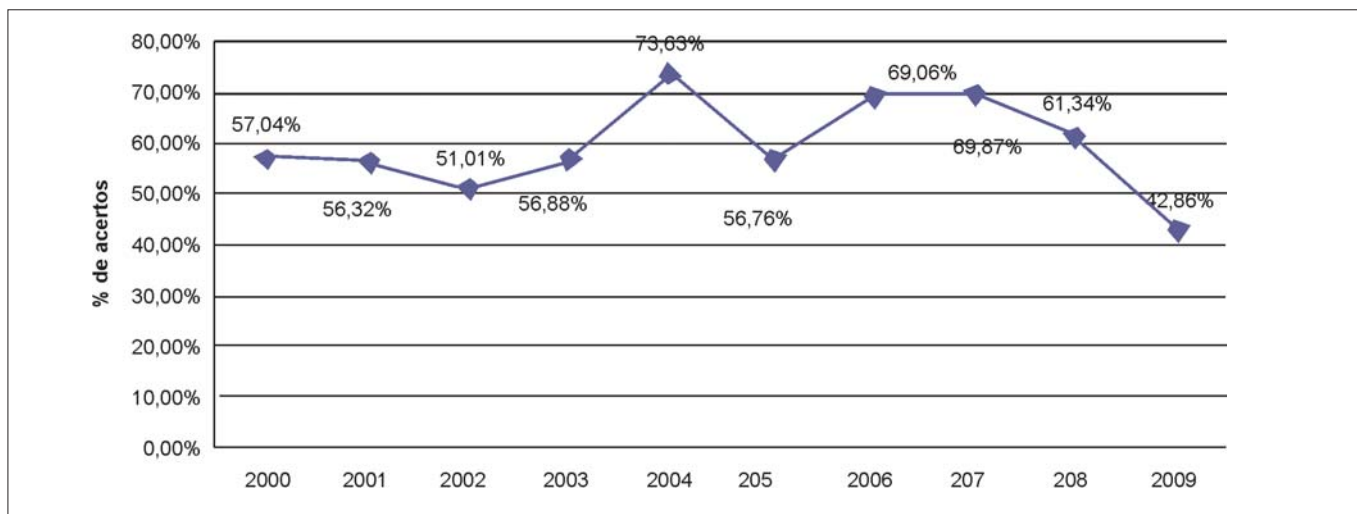


Figura 4. Evolução da taxa de acertos no programa externo da qualidade em Micologia, no período de 2000 a 2009.

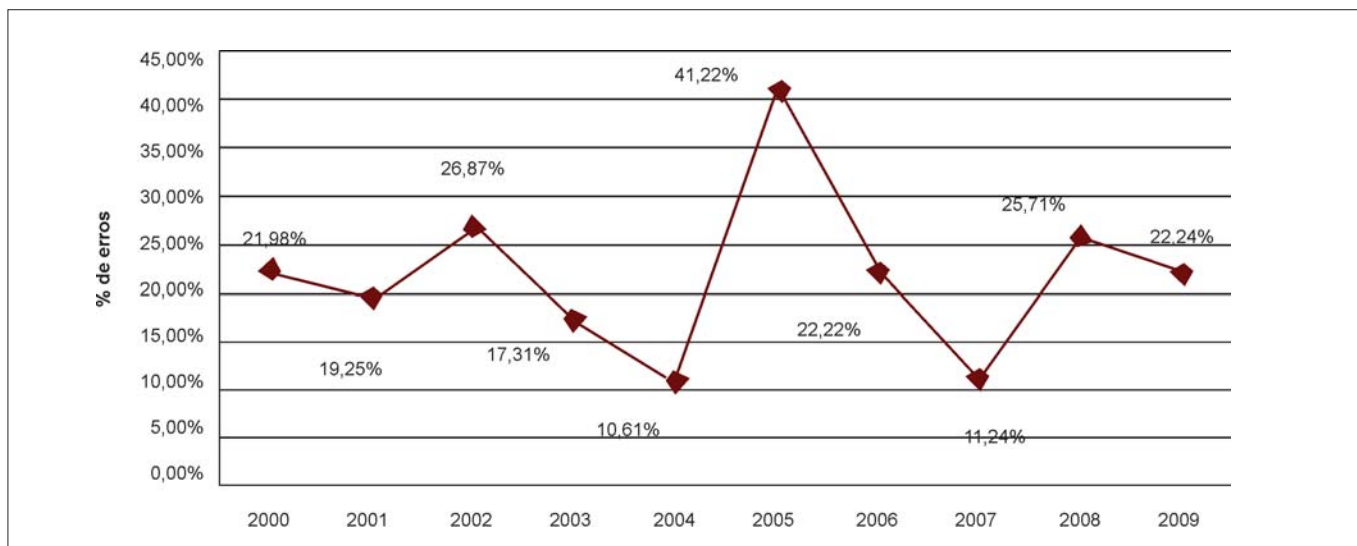


Figura 5. Evolução da taxa de erros no programa externo da qualidade em Micologia, no período de 2000 a 2009.

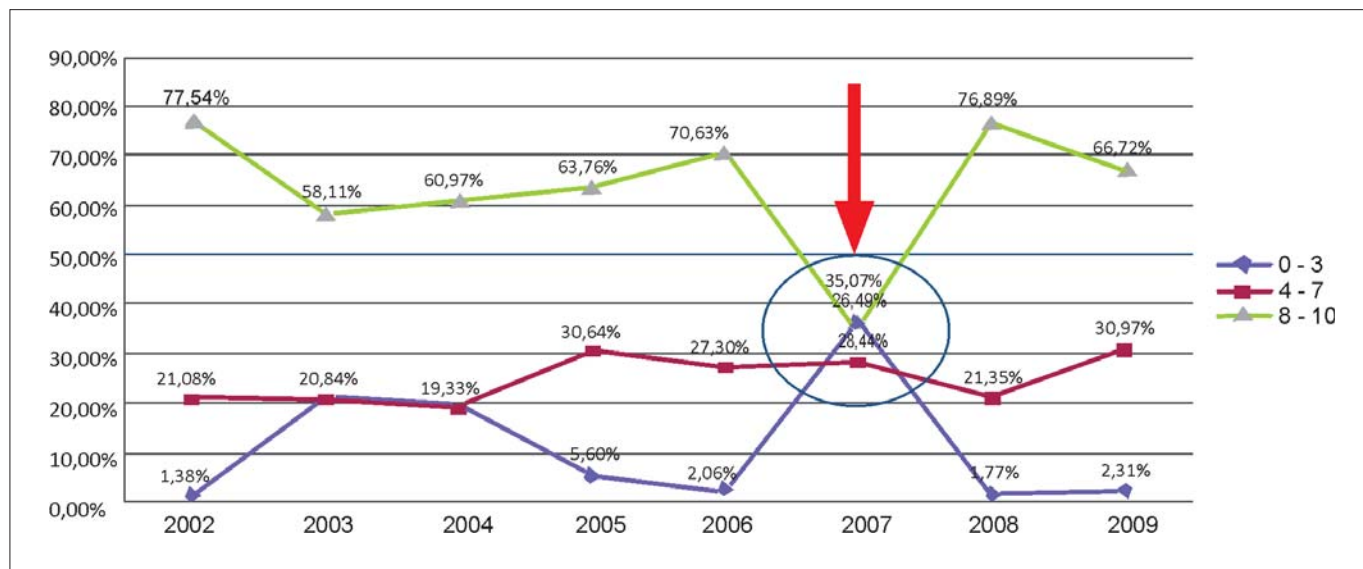


Figura 6. Evolução dos acertos das questões do EDUCAC, no período de 2002 a 2009.

Tabela 4. Taxa de acertos no questionário de educação continuada, no período de 2002 a 2009

Ano	Faixa de Acertos	% de Participantes
2002	0 - 3	1,38%
	4 - 7	21,08%
	8 - 10	77,54%
2003	0 - 3	21,05%
	4 - 7	20,84%
	8 - 10	58,11%
2004	0 - 3	19,70%
	4 - 7	19,33%
	8 - 10	60,97%
2005	0 - 3	5,60%
	4 - 7	30,64%
	8 - 10	63,76%
2006	0 - 3	2,06%
	4 - 7	27,30%
	8 - 10	70,63%
2007	0 - 3	36,49%
	4 - 7	28,44%
	8 - 10	35,07%
2008	0 - 3	1,77%
	4 - 7	21,35%
	8 - 10	76,89%
2009	0 - 3	2,31%
	4 - 7	30,97%
	8 - 10	66,72%

DISCUSSÃO

Com a publicação da RDC 302,⁽⁶⁾ foi instituída a obrigatoriedade dos laboratórios de análises clínicas participarem de ensaios de proficiência, para todos os exames realizados, em sua rotina. Segundo a Resolução, esta participação deve ser individual para cada unidade do laboratório que realiza as análises. Como a micologia é um setor dentro do laboratório clínico, essa determinação alcança também o diagnóstico micológico.

Tradicionalmente, a identificação de fungos patogênicos tem sido considerada extremamente complexa para execução no laboratório de análises clínicas. Esta crença tem como base o fato dos fungos apresentarem grande variabilidade fenotípica.⁽¹⁴⁾ Como um complicador, tal variabilidade pode ser observada mesmo quando métodos padronizados são empregados no estudo destes organismos.⁽¹⁵⁾ Um clássico exemplo disso é a análise da morfologia fúngica para o estabelecimento da etiologia de processos micóticos. As características macro e micromorfológicas utilizadas para a delimitação das espécies de um determinado gênero, com frequência, apresentam diferenças tão sutis que são reconhecidas apenas por taxonomistas, um tipo de profissional não encontrado no laboratório clínico.⁽¹⁶⁾ No entanto, apesar da aplicação de técnicas padronizadas não ser garantia de sucesso, indubitavelmente, elas orientam o trabalho micológico e conduzem a resultados mais confiáveis.⁽¹⁷⁾

É importante mencionar que não há condição de se desenvolver o setor de micologia de um laboratório de análises clínicas sem uma rigorosa adesão aos protocolos micológicos. Estes, na verdade, são compostos por metodologias simples, mas que, muito frequentemente, não fazem parte da formação do profissional de laboratório.⁽¹⁵⁾ A menor importância ainda

dada às doenças fúngicas, mesmo na era dos pacientes imuno-comprometidos, parece explicar o desinteresse por esses microrganismos, inclusive no meio acadêmico.⁽¹⁸⁾

Para melhorar a qualidade dos resultados micológicos, um poderoso instrumento são os ensaios de proficiência.⁽¹⁹⁾ A participação em atividades de ensaio de proficiência fornece informações para que o laboratório possa detectar resultados com desempenhos insatisfatórios e aplicar ações corretivas ou preventivas, alcançando um percentual mínimo de acertos, para atingir níveis de desempenho satisfatórios.⁽²⁰⁾ A participação dos laboratórios em atividades de ensaio de proficiência é um dos mecanismos de controle da qualidade de resultados previstos na norma ABNT NBR ISO/IEC 17025. Esses programas têm por finalidade demonstrar o desempenho e indicar a competência do laboratório para a realização de determinados ensaios.⁽²¹⁾

A estrutura organizacional dos ensaios de proficiência em Laboratórios Analíticos emprega procedimentos operacionais fundamentados na norma ABNT ISO/IEC GUIA 43. Assim, para qualquer analito ou espécie de amostra, a organização segue a seguinte disposição: (1) um coordenador organiza a preparação, ensaio de homogeneidade e validação do material de ensaio; (2) as amostras são distribuídas de acordo com um cronograma; (3) os laboratórios participantes analisam e enviam os resultados para a coordenação; (4) os resultados do participante são submetidos à avaliação estatística e o desempenho é informado a eles; (5) um relatório deve ser elaborado a cada rodada, contendo informações e análises críticas do desempenho no programa.^(22,23)

Baseados nestes critérios, e com o propósito de conferir confiança e credibilidade aos resultados micológicos fornecidos por laboratórios clínicos, foi desenvolvido e implementado, em 1999, o controle externo da qualidade em micologia, pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas [SBAC], que patrocina o PNCQ.⁽¹¹⁾ O programa de micologia prevê a avaliação dos métodos executados pelo laboratório clínico para a identificação de fungos patogênicos.

Um estudo do desempenho dos participantes desse programa foi realizado. De acordo com o levantamento feito no banco de dados do PNCQ, no período analisado (onze anos), 262 laboratórios, em média, participaram do controle externo em micologia. Esse número representa cerca de 8% do total de laboratórios filiados ao programa externo da qualidade em análises clínicas. Quando se compara com o número estimado de 17.000 laboratórios existentes no país (SBAC, 2008),⁽²⁴⁾ esse percentual cai para cerca de 0,01%. Uma avaliação publicada, em 1999, sobre o programa de proficiência em micologia para laboratórios clínicos do estado de Nova York, nos Estados Unidos, mostrou que 18% dos laboratórios que participam de ensaio de proficiência fazem também o controle externo em micologia.⁽¹⁹⁾

A distribuição dos participantes do programa de micologia por estado brasileiro foi irregular. A região sudeste foi a

que apresentou maior número de participantes, seguida da região sul. Em conjunto, o número de participantes somam 69,5%. Em um estudo do Ministério da Saúde, 86% dos laboratórios de microbiologia clínica do país se encontram nessas duas regiões.^(25,26) Na verdade, esta distribuição acompanha o grau de desenvolvimento científico e tecnológico e a densidade demográfica dessa região.⁽²⁷⁾ Importante mencionar que São Paulo, Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul são, classicamente, os estados onde a pesquisa em micologia médica está mais avançada.

A identificação das espécies fúngicas enviadas nas rodadas do programa de micologia apresentou resultados variáveis. O maior percentual de acertos na identificação desses organismos alcançou 42,70% (fungo leveduriforme) e, o menor, 0,79% (fungo filamentosos). Esses dados expõem as deficiências de conteúdo micológico dos analistas clínicos. De maneira geral, a micologia de fungos leveduriformes é mais facilmente assimilável pela rotina do laboratório clínico, mesmo para aqueles com pouca experiência na área.⁽²⁸⁾ Em termos práticos, o trabalho com fungos leveduriformes segue o protocolo geral de trabalho com bactérias. Como o fenótipo morfológico é inconclusivo, a não ser para a *Candida albicans*, que pode ser identificada morfológicamente pelo teste do tubo germinativo e pela prova do clamidósporo, e, para o *Cryptococcus neoformans*, que pode ser identificado por sua cápsula, a identificação é realizada empregando-se auxanogramas (assimilação), zimogramas (fermentação) e meios cromogênicos.⁽¹¹⁾ A possibilidade de automação destas provas tem contribuído para a difusão dos fungos leveduriformes dentro do laboratório de análises clínicas. No entanto, segundo o Ministério da Saúde,⁽²⁶⁾ apenas 46,3% dos laboratórios que têm rotina micológica fazem a identificação de leveduras por provas bioquímicas manuais ou automatizadas. Dessa forma, a maioria faz a identificação desse grupo de fungos por morfologia, o que restringe a capacidade de identificação de leveduras a pouca espécies e pode conduzir a erros, quando protocolos morfológicos não aplicáveis para certas leveduras são utilizados.⁽¹⁵⁾

Por sua maior complexidade, a identificação de fungos filamentosos é claramente mais problemática para o laboratório clínico. A identificação desses fungos é realizada quase que exclusivamente a partir das estruturas de reprodução, de maneira muito semelhante ao que é feito em botânica sistemática.⁽¹⁴⁾ Tendo em vista que não há automação disponível para o trabalho com fungos filamentosos, para que o diagnóstico micológico possa ser procedido, há a necessidade de profissionais mais especializados ou pelo menos mais familiarizados com esse grupo de fungos.⁽¹⁵⁾ Novamente, de acordo como Ministério da Saúde,^(25,26) apenas 12,9% dos laboratórios estudados têm micologistas clínicos em suas equipes. No caso dos fungos filamentosos, a ausência de micologistas tem impacto direto na qualidade dos serviços prestados, fundamentalmente porque a identificação do agente é feita pela combinação de várias pequenas

características morfológicas que vão se encaixando como num "quebra-cabeças".^(14,15) A dificuldade de se chegar a um diagnóstico é diretamente proporcional ao número de peças desse "jogo". Nesse grupo, a micologia se distancia da microbiologia, se caracterizando como uma área que apresenta identidade própria e requer, por isso, formação especializada.⁽²⁹⁾ Seguramente, a formação deficiente é a causa dos baixos índices de acertos observados no presente estudo, para certas espécies, como, por exemplo, os membros do gênero *Aspergillus* (*A. nidulans*, *A. niger* e *A. flavus*), que oscilaram entre 0,79% a 1,74%.

Com o intuito de colaborar com a formação do analista clínico, o programa externo da qualidade em micologia envia, juntamente com a amostra fúngica, um questionário de educação continuada que versa sobre micologia geral, laboratorial e médica. É fornecido ao participante, ainda, uma bibliografia que dá suporte ao questionário. Os resultados (Tabela 4) mostram que a taxa de acertos é variável, ficando, em média, > 60% para a faixa de 8-10 questões. No entanto, houve períodos em que esta taxa chegou a ser > 70%. Em 2007, foi observado o maior percentual de acertos na faixa de 0-3 questões (36,49%). A análise do conteúdo das questões revelou que, neste período, houve um maior número de questões associadas à micologia geral e taxonomia, tópicos consideravelmente mais complexos e um pouco mais distantes da realidade do laboratório clínico.⁽¹⁵⁾ Também relacionadas a este fato, estão as elevadas taxas de acertos no grupo de 0-3 questões observadas em outros anos (2003-2004) do período estudado.

CONCLUSÃO

Apesar das dificuldades inerentes ao trabalho micológico, seja pela complexidade morfológica de alguns fungos, seja pela formação deficiente dos profissionais de análises clínicas, o ensaio de proficiência é uma ferramenta que permite a detecção de erros e indica as medidas corretivas e de manutenção da qualidade, agindo de forma terapêutica e profilática.

Associado ao ensaio de proficiência, o treinamento constante do pessoal do laboratório é mais uma medida em atenção à qualidade micológica.

Abstract

The fungal identification is still considered extremely complex, requiring health professionals a great mycological knowledge that includes biology, morphology and eco-epidemiology of pathogenic fungi and symptoms of mycotic processes, as well as a mastery of numerous techniques used for laboratory diagnosis. In general, the qualification in mycology is not readily available and the external quality control programs can be a useful tool for acquiring specific knowledge. Clearly, the importance of laboratories participate in an external quality control program lies in the fact that these programs offer advice to laboratories in technical and administrative areas, leading to improved services. Among the many benefits of an external quality control program, continued training laboratory practice allows the professional clinical analysis to obtain the necessary expertise for the execution of the protocols, correctly and with high accuracy.

The objective of this study was to identify the critical points where there were higher incidence of errors committed by the participating laboratories of a national program of quality control in mycology. This study was based on the program's database and covered the period 1999-2009. The results revealed that the performance of the participants in this specialty is variable, requiring more training for the appropriate identification of the fungal agent.

Keywords

Quality Control; Mycology Laboratory; Fungus Identification

REFERÊNCIAS

1. Longo RMJ. Gestão da Qualidade: Evolução Histórica, Conceitos Básicos e Aplicação na Educação. Brasília, 1996, 15p.
2. Motta VT, Corrêa JA, Motta LR. Gestão da Qualidade no Laboratório Clínico. 2. Ed. Caxias do Sul: Médica Missau Editora. 2001, 244p.
3. Rebelo ARC. Auditorias da Qualidade. 1. Ed. Rio de Janeiro: Qualitymark Editora. 1995, 182p.
4. Brasil. Congresso Nacional. Lei No. 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o sistema nacional de vigilância sanitária, cria a agência nacional de vigilância sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 27 jan. 1999.
5. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada No. 50, de 21 de fevereiro de 2002. Dispõe sobre regulamento técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 21 fev. 2002.
6. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada No. 302 de 13 de outubro de 2005. Dispõe sobre regulamento técnico para funcionamento de laboratórios clínicos. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 13 out. 2005.
7. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada No. 306 de 07 de dezembro de 2004. Dispõe sobre o regulamento técnico para os resíduos de serviços em saúde. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 10 dez. 2004.
8. Gella FJ. Control de la Calidad em el Laboratorio Clínico. BioSystems Reagents & Instruments. Barcelona, 2002, 40p.
9. Cauduro PF, Mezzani A. Bacteriologia e Micologia no Laboratório. 1. Ed. Porto Alegre: 1989, 132p.
10. Lacaz CS, Porto E, Martins JEC. Micologia Médica. 7. Ed. São Paulo: Sarvier Editora. 1984, pp.01-05.11. Neufeld P M. Manual de Micologia Médica - Técnicas Básicas de Diagnóstico. 1. Ed. Rio de Janeiro: Magnum Editora. 1999, 230p.
11. Neufeld PM. Manual de Micologia Médica - Técnicas Básicas de Diagnóstico. 1a. Ed. Rio de Janeiro: Magnum Editora. 1999, 230p.
12. Hauser AB, et al. Programa de Controle da Qualidade externo em hematologia: variações interlaboratoriais para eritograma e plaquetas em Curitiba e Região Metropolitana, PR. Rev Bras Anál Clín. 2004;36(3):155-8.
13. Inmetro. Boas Práticas de Laboratórios Clínicos e Listas de Verificação para Avaliação. 1. Ed. Rio de Janeiro: Editora Qualitymark. 1997, 226p.
14. Guarro J, Gené J, Stchigel AM. Developments in fungal taxonomy. Clinical Microbiology Reviews. 1999;12(3):454-500.
15. Fischer G, Dott W. Quality assurance and good laboratory practice in the mycological laboratory--compilation of basic techniques for the identification of fungi. Int. J. Hyg Environ Health. 2002;205(6): 433-42
16. Prillinger H, Lopandic K, Schweigkofler W, Deak R, Aarts HJ, Bauer R, et al. Phylogeny and systematics of the fungi with special reference to the Ascomycota and Basidiomycota. Chemical Immunology. 2002; 81: 207-295.

17. CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard - third edition M-27A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pa., 2008.
18. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive mycoses in North America. *Critical Reviews in Microbiology*. 2010;36(1): 1-53.
19. Reilly AA, Salkin IF, McGinnis MR, Gromadzki S, Pasarell L, Kemna, M, Higgins N, Salfinger M. Evaluation of mycology laboratory proficiency testing. *Journal of Clinical Microbiology*. 1999;37(7): 2297-305.
20. Augustin JC, Carlier V. Lessons from the organization of a proficiency testing program in food microbiology by interlaboratory comparison: analytical methods in use, impact of methods on bacterial counts and measurement uncertainty of bacterial counts. *Food Microbiol*. 2006;23(1):1-38.
21. ABNT - Associação Brasileira de Normas e Técnicas. NBR ISO/IEC 17025. Requisitos gerais para competência de laboratórios de ensaio e calibração. Rio de Janeiro, 2001.
22. ABNT - Associação Brasileira de Normas e Técnicas. NBR ISO/IEC Guia 43-1. Ensaio de proficiência por comparações interlaboratoriais. Parte 1: Desenvolvimento e operação de programas de ensaio de proficiência. ABNT - CB 25. Ed. 1, 1999a.
23. ABNT - Associação Brasileira de Normas e Técnicas. NBR ISO/IEC Guia 43-2. Ensaio de proficiência por comparações interlaboratoriais. Parte 2: solução e uso de programas de ensaio de proficiência por organismos de credenciamento de laboratórios. ABNT - CB 25. Ed. 1, 1999b.
24. SBAC - Sociedade Brasileira de Análises Clínicas. Qualinews Notícias, 2008. Disponível em: <<http://www.sbac.org.br/pt/conteudos/qualinews/noticias/newsletters/qe0021.html>>. Acesso em 15.07.2010.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Análise do inquérito nacional sobre infra-estrutura, recursos humanos, equipamentos, procedimentos, controle de qualidade e biossegurança nos laboratórios de microbiologia. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, USP, 2007a. 103p. il. - Universidade de São Paulo, São Paulo.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Inquérito nacional de laboratórios de microbiologia de hospitais com 10 ou mais leitos de UTI e hospitais sentinelas. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, USP, 2007b. 166p. il. - Universidade de São Paulo, São Paulo.
27. Haddad, P. R. Clusters e desenvolvimento regional no Brasil. *Cluster - Revista Brasileira de Competitividade*. n. 2, 2001.
28. Colombo AL, Guimaraes T. Candidúria: uma abordagem clínica e terapêutica. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 2007; 40 (3): 332-7.
29. Neufeld PM. La Enseñanza de Micología Clínica en la Facultad de Farmacia de la Universidad Federal de Río de Janeiro. Resumos do VII Congreso Nacional de Micología, pág. 91. Salamanca, Espanha, 2004.

Correspondência

Paulo Murillo Neufeld

Faculdade de Farmácia-UFRJ

Prédio do CCS, Bloco A2, Sala 029

Cidade Universitária, Rio de Janeiro-RJ, 21941-590

E-mail: pmneufeld@yahoo.com.br

Perfil de inaptidão na triagem clínica e sorológica de candidatos à doação de sangue

Profile of inability in the clinic and serological screening of candidates for blood donation

Letícia do Nascimento¹

Daniele Coradini Zamberlan²

Taiane Schneider³

Raquel Lemos Correa⁴

Rafael Silveira⁵

Diogo André Pilger⁶

Alexandre Meneghello Fuentes⁷

Resumo

Objetivo: Caracterizar os candidatos quanto ao gênero e analisar a prevalência dos critérios de inaptidão adotados às doações de sangue, realizadas no Banco de Sangue Santa Maria, em Santa Maria, RS. **Métodos:** Dados retrospectivos arquivados foram avaliados, analisando-se os critérios de exclusão na triagem clínica e sorológica, no período de janeiro de 2005 até dezembro de 2010. Foram analisados 20.264 doadores. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul-UFRGS, sob número de protocolo 18147. **Resultados:** Novecentos e setenta e seis (5%) candidatos foram considerados inaptos pela triagem clínica e 19.288 (95%) foram considerados aptos para prosseguirem com os testes laboratoriais. Dos doadores aptos, 941 (5%) foram excluídos na triagem sorológica, totalizando 18.347 bolsas de sangue disponíveis para uso. Predominaram os doadores do sexo masculino (62%) e a principal causa de exclusão, na triagem clínica, foi hipertensão (0,7%). Para a triagem sorológica, a principal causa de exclusão foi a Doença de Chagas (1,5%). **Conclusão:** Ressaltou-se a importância da triagem clínica, tendo em vista que ela excluiu 5% dos candidatos à doação e a relevância da triagem sorológica ser feita corretamente, evitando que resultados falso-negativos sejam liberados.

Palavras-chave

Banco de sangue; Triagem clínica; Triagem sorológica

INTRODUÇÃO

Os serviços de hemoterapia têm como objetivo selecionar doadores de sangue saudáveis para que a transfusão sanguínea ocorra sem apresentar riscos e danos irreversíveis para o receptor.⁽¹⁾ Sejam de natureza pública ou privada, todos os bancos de sangue (BS) passam por um rigoroso controle de qualidade, nos procedimentos hemoterápicos, incluindo a captação, seleção, coleta, processamento, triagem clínica e sorológica, armazenamento, transporte, distribuição de hemocomponentes e transfusão sanguínea.⁽²⁾ A prática transfusional é um procedimento terapêutico utilizado com elevada frequência, que determina benefícios e riscos ao paciente, sendo necessários cuidados especiais a fim de que esses riscos sejam reduzidos.⁽³⁾

A doação de sangue deve ser voluntária, anônima, altruísta e não remunerada.⁽⁴⁾ Durante a triagem clínica, ocorre o primeiro contato do banco de sangue com o doador, e esta é denominada entrevista. Os doadores são, então, sele-

cionados à coleta e orientados sobre o ato de doar sangue. A coleta deve ser realizada por um profissional de nível superior.⁽⁵⁾ Após a triagem clínica, o doador considerado apto é encaminhado para a triagem sorológica.⁽⁶⁾

Os BS seguem uma legislação própria, que determina seu Regulamento Técnico, na qual constam todas as normas para os procedimentos hemoterápicos.⁽⁷⁾ O Ministério da Saúde determina que, para cada doação efetivada, sejam realizados testes sorológicos para os seguintes patógenos: Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV1 e 2), Vírus T-Humanos tipo I (HTLV-I) e tipo II (HTLV-II), Vírus da Hepatite C (HCV), Vírus da Hepatite B (HBV), *Trypanosoma cruzi*, *Treponema pallidum*, *Plasmodium* em áreas endêmicas de malária e citomegalovírus (CMV) para pacientes imunocomprometidos. Na sorologia desses agentes, os bancos de sangue utilizam exames laboratoriais que detectam anticorpos específicos. Contudo, pode haver o risco de resultados falso-negativos, devido ao período de incubação ou janela imunológica, quando não são detectados anticorpos, na corrente

¹Enfermeira Especialista em Saúde Pública pelo IBPEX, Responsável Técnica do Banco de Sangue Santa Maria LTDA, Santa Maria, RS, Brasil.

^{2,3}Acadêmica do curso de Biomedicina da UNIFRA, Santa Maria, RS, Brasil.

⁴Farmacêutica-Bioquímica do Banco de Sangue Santa Maria Ltda, Santa Maria, RS, Brasil.

⁵Farmacêutico-Bioquímico, Especialista em Laboratórios de Análises Clínicas pela UFSM, MB A em Gestão Empresarial pela FGV. Farmacêutico-Bioquímico do Laboratório Oswaldo Cruz, Santa Maria, RS, Brasil.

⁶Professor do Departamento de Análises da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, Doutor em Ciências Médicas pela UFRGS.

⁷Professor do Departamento de Análises da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, Doutor em Biologia Celular e Molecular pela UFRGS.

sanguínea.⁽⁸⁾ Testes imunohematológicos são obrigatórios, de acordo com a legislação vigente, tanto no sangue do doador, quanto do receptor, sendo eles: fenotipagem ABO, RhD, pesquisa de anticorpos irregulares (PAI), hematócrito, hemoglobina e pesquisa de hemácias falciformes.⁽⁹⁾

Neste contexto, o objetivo do presente trabalho foi avaliar a prevalência dos critérios de inaptidão na triagem clínica e sorológica para a realização de doações. O estudo foi desenvolvido no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2010, num banco de sangue privado, em Santa Maria, RS. Foram pesquisados dados, como aptidão e inaptidão na triagem clínica, variáveis que são as causas mais comuns de não conformidades, e inaptidão na triagem sorológica, a fim de se buscarem subsídios para aumentar a segurança transfusional.

MATERIAL E MÉTODOS

O banco de sangue participante desta investigação está localizado no município de Santa Maria, região central do Rio Grande do Sul, e caracteriza-se como um núcleo de hemoterapia com natureza privada, mas conveniado ao Sistema Único de Saúde (SUS). Esse banco de sangue está situado no Hospital Municipal Casa de Saúde, que conta com 87 leitos e atende as clínicas pediátrica, cirúrgica e obstétrica, recebe, em média, 250 doações mensais, e realiza cerca de 70 procedimentos transfusionais. Além disso, fornece em torno de 200 bolsas de hemocomponentes para as agências transfusionais de nove municípios da região central, para o pronto atendimento municipal de Santa Maria e para duas clínicas renais.

Foi realizada uma revisão sistemática, por meio do levantamento dos dados arquivados no banco de sangue, onde foram colhidas informações de uma amostra de 20.264 doadores sanguíneos que procuraram o BS para doação de sangue, durante o período de janeiro de 2005 a dezembro de 2010.

Para a coleta de dados foram utilizados os registros informatizados do programa do BS, sendo empregado o módulo de relatório, onde fica armazenada a base de dados. Assim, foi realizada a contagem individual dos resultados, para cada parâmetro de doações analisado, no período estudado, em conjunto com o sistema de informação de produção hemoterápica mensal, no qual constam os dados de triagem clínica e sorológica dos doadores. Também foram utilizadas as fichas de triagem clínica que continham informações sobre os sinais vitais dos doadores (pulso, temperatura e pressão arterial), valor do hematócrito, questionário aplicado sobre características gerais dos doadores e resultados sorológicos dos mesmos, sendo utilizados como critério de seleção e exclusão.

Neste período, foi possível analisar a frequência de candidatos aptos e inaptos, após triagem clínica, bem como o gênero desses grupos. Dos candidatos excluídos na triagem clínica, foram analisadas as frequências das causas de inaptidão e intercorrências que impossibilitaram a coleta

de sangue. Os marcadores de inaptidão sorológica pesquisados foram os de Hepatite B e C, Doença de Chagas, HIV-1 e HIV-2, Sífilis e HTLV I e II.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob o número 18147.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A distribuição dos candidatos (20.264), no período estudado, bem com sua caracterização em aptos (19.288) e inaptos (976) é apresentada na Figura 1. Do total de 20.264 candidatos à doação sanguínea, 976 (5%) foram excluídos por não se apresentarem aptos à doação. Isso evidencia a importância da realização rigorosa da triagem clínica, tanto para a proteção do doador quanto do receptor, para evitar um custo operacional desnecessário com doadores que possam apresentar uma sorologia reagente, levando ao descarte da bolsa. Desse modo, apenas 19.288 candidatos realmente efetuaram a doação sanguínea. Dentre os motivos de exclusão de candidatos, destacaram-se a hipertensão, com 132 candidatos (0,7%), e anemia, com 82 (0,4%).

Dos 19.288 candidatos à doação, 3.923 (20,4%) a efetivaram no ano de 2005, 3.493 (18,1%), em 2006, 3.199 (16,6%), em 2007, 2.797 (14,5%), em 2008, 2.777 (14,4%), em 2009, e 3.099 (16,0%), em 2010 (Figura 1). Foi possível observar uma significativa diminuição do número total de doadores, tendo em vista os números decrescentes com o decorrer dos anos estudados, a qual não pode ser justificada pelas triagens, pois o número de exclusões acompanhou o número de doadores. Esse dado é preocupante, devido ao grande número de agências transfusionais da região central atendidas pelo banco de sangue sob investigação. Apesar da diminuição da solicitação de transfusões sanguíneas, em decorrência da maior cautela das equipes médicas, os estoques de hemocomponentes não têm sido suficientes para atender às necessidades. Em contrapartida, no ano de 2010, houve uma ascensão no número de doadores, que pode ter ocorrido em função da intensificação das campanhas publicitárias de conscientização a respeito do tema.

De acordo com o Caderno de Produção Hemoterápica Brasileira, o número de coletas sanguíneas, no setor privado contratado no estado do Rio Grande do Sul, diminuiu em 10.000 coletas, entre os anos de 2006 e 2008. No entanto, a taxa de doações manteve-se a mesma, no período.⁽¹⁰⁾ Através da análise do sistema de hemoprodução mensal do BS federal e de outro BS privado de Santa Maria, constatou-se que o índice de doações manteve-se estável, no período de 2005 a 2010, porém, ainda era insuficiente para a demanda de transfusões.

Os doadores de sangue também foram analisados quanto ao sexo, sendo possível observar que, 7.384 candidatos (38%) eram do sexo feminino e 11.904 (62%), do sexo masculino (Figura 2). Durante todo o período estudado, houve uma prevalência de doadores do sexo masculino (62%), mas,

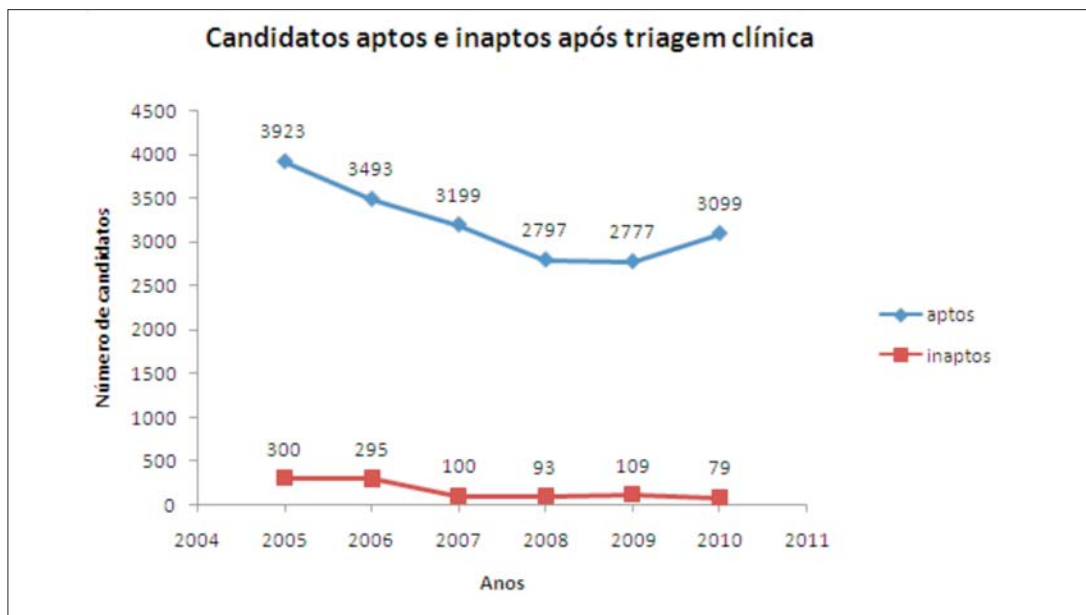


Figura 1. Distribuição dos 20.264 candidatos a doação de sangue em aptos e inaptos após triagem clínica, no período de 2005 a dezembro de 2010

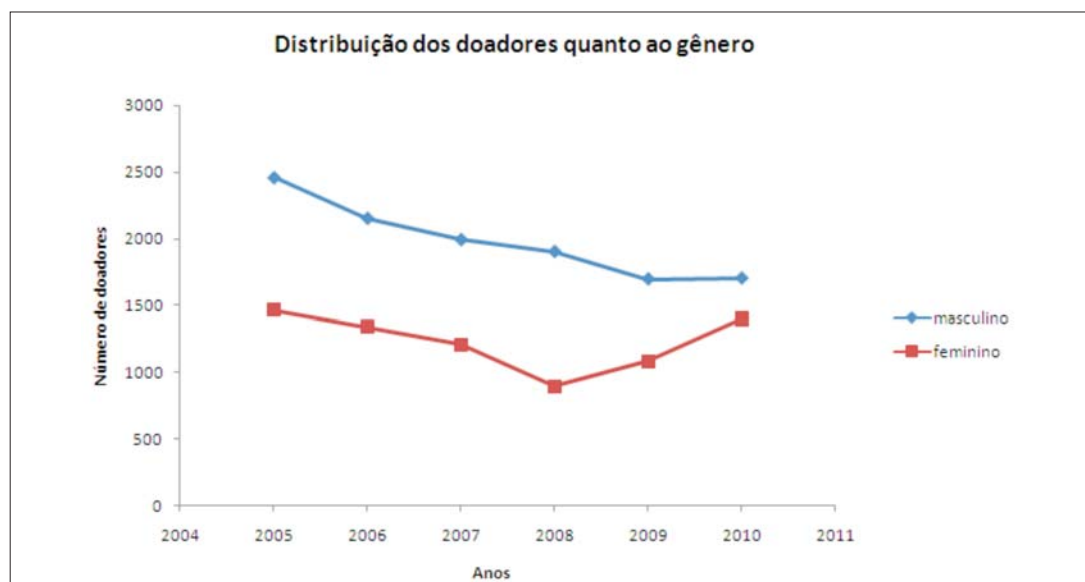


Figura 2. Distribuição dos doadores de sangue quanto ao gênero, no período de 2005 a dezembro de 2010.

ao mesmo tempo, houve crescimento de doadores do sexo feminino. Estes passaram de 37%, em 2005, para 45%, em 2010. Estudos demonstram que apenas 27% das doações são realizadas por mulheres,⁽¹¹⁾ ficando evidente que o maior número de doadores é, de fato, do sexo masculino.⁽¹²⁾

As inaptidões dos candidatos à doação de sangue, na triagem clínica são mostradas na Tabela 1. As causas que mais determinaram rejeição de candidatos à doação foram hipertensão arterial, em 132 doadores (16%), anemia, em 82 (9%), estado gripal, em 34 (3%), e reação vagal, em 8 doadores (1%). Dificuldades na punção do sangue também surgiram como fator de impedimento para realização de doação,

sendo constatada em 36 doadores aptos (4%), o que totalizou, desse modo, 976 doadores inaptos, na triagem clínica.

O perfil epidemiológico das rejeições de doadores de sangue, no Brasil, no que se refere à triagem clínica, ainda não está bem estabelecido. Um estudo realizado pelo Hemolacen/SE revelou que cerca de 10% dos candidatos à doação foram excluídos na triagem clínica, sendo os maiores índices de rejeição o estado gripal, responsável por 18,9% das rejeições, o uso de medicamentos, com 10,2%, e a hipertensão arterial, que compôs 5,95% das rejeições.⁽¹²⁾ Esses resultados não são concordantes com os apresentados no presente estudo.

Tabela 1 - Perfil dos critérios de inaptidão clínica dos doadores, ao longo do período estudado

Motivo	2005 %	2006 %	2007 %	2008 %	2009 %	2010 %	Total %
Hipertensão	1,6	1	0,3	0,2	0,2	0,2	0,7
Hipotensão	0	0,2	0,1	0,03	0	0	0,1
Anemia	1,1	0,7	0,1	0	0,2	0	0,4
Estado gripal	0,4	0,2	0	0	0,1	0,4	0,2
Dificuldade na punção	0	0,1	0,3	0,5	0,1	0,1	0,2
Reação vagal	0	0,03	0,03	0,2	0	0,05	0,04
Outros motivos	4	5,4	1,7	2,3	3,4	2,2	3,4

As inaptidões, na triagem sorológica, são mostradas na Tabela 2 e totalizam 941 (5%) doadores com sorologia positiva e, consequentemente, 18.347 (95%) com sorologia negativa. No BS do Hospital Independência, de Porto Alegre, 7,7% das bolsas apresentaram alguma sorologia reagente.⁽¹⁰⁾

Tabela 2 - Perfil de inaptidão na triagem sorológica dos candidatos a doadores de sangue, no período de 2005 a julho de 2010, em Santa Maria, RS

Motivo	2005 %	2006 %	2007 %	2008 %	2009 %	2010 %	Total %
IgG anti-cruzi	1,3	1,2	1,5	1,0	1,9	3,1	1,5
VDRL	0,6	0,3	0,3	1,7	1,8	1,0	0,9
Anti- HBc	1,5	1,6	0,8	0,9	1,1	1,6	1,3
Anti- HBsAg	0,1	0,1	0,1	0,3	0,3	0,3	0,2
Anti-HCV	0,4	0,4	0,2	0,5	0,5	0,6	0,4
Anti-HIV I/II	0,1	0,1	0,2	0,4	0,4	0,9	0,3
Anti-HTLV I/II	0,05	0,2	0,2	0,1	0,1	0,5	0,2

Do total de 18.347 bolsas liberadas, 3.761 foram disponibilizadas para transfusão, em 2005, 3.356, em 2006, 3.092, em 2007, 2.658, em 2008, 2.609, em 2009, e 2.871, em 2010. Dentre os exames sorológicos realizados, os que apresentaram maior número de resultados reagentes foram, respectivamente, IgG anti-Cruzi, com 296 sorologias positivas (1,5%), anti-HBc, com 238 (1,3%), VDRL, com 170 (0,9%), anti-HCV, com 79 (0,4%), anti-HIV I/II, com 77 (0,3%), anti-HBsAg, com 63 (0,2%), e anti-HTLV I/II, com 44 (0,2%).

Dos 19.288 doadores efetivos, 5% exibiram sorologias reagentes, sendo que a soroprevalência de anticorpos IgG anti-Cruzi (Doença de Chagas) foi de 296 bolsas reagentes (1,5%), seguida da detecção de soroprevalência de anticorpos anti-HBc (Hepatite B), em 238 bolsas (1,3%). Esses dados diferem dos encontrados em um estudo realizado no

Serviço de Hemoterapia do Hospital Universitário de Santa Maria/RS, no ano de 2005, onde se obteve uma soroprevalência de anticorpos anti-HBc de 3%.⁽⁵⁾ No Hospital Independência de Porto Alegre, dos 4.449 doadores, 142 apresentaram positividade para Hepatite B e 25 para Doença de Chagas.⁽¹⁰⁾ Outro trabalho também revelou o anti-HBc como marcador de maior prevalência (1,67%).⁽²⁾ Em um estudo realizado no Hospital Universitário do Nordeste, o anti-HBc apresentou igualmente a maior incidência de positividade em bolsas de sangue reagentes, representando 41,4% destas.⁽¹³⁾ Garcia et al. demonstraram que 0,3% das doações realizadas no Hemocentro Regional de Uberaba, em Minas Gerais, apresentaram positividade para o vírus da hepatite C, o que ficou muito próximo do resultado encontrado neste estudo (0,4%).⁽⁶⁾

O maior número de sorologias positivas para Doença de Chagas, na presente avaliação, pode ser justificado pelas coletas quinzenais realizadas nas agências transfusionais dos outros municípios da região, cujo predomínio de doadores é de zona rural endêmica. Diferentemente deste trabalho, no estado de Pernambuco foi identificado 0,17% dos doadores com sorologia reagente para Doença de Chagas, o que representou 6,89% das bolsas descartadas.⁽¹⁴⁾ A transmissão da Doença de Chagas pela transfusão sanguínea tem sido considerada um problema em medicina transfusional.⁽¹⁵⁾

O presente trabalho demonstrou que 95% das amostras testadas, na triagem sorológica, apresentaram sorologia negativa para as doenças de análise obrigatória e 5% exibiram sorologia reagente para algum tipo de doença. Esses valores coincidem com os números globais encontrados no estudo realizado no Serviço de Hemoterapia do Hospital Universitário de Santa Maria/RS.⁽¹⁰⁾

CONCLUSÃO

Os dados obtidos neste estudo demonstram um declínio no número de doações, com exceção de 2010. Através da comparação dos dados com os outros dois serviços de hemoterapia do município, concluiu-se que a carência de doações é a mesma, independente de serem privado ou público, ficando claro que a divulgação da doação sanguínea deve ser intensificada com o objetivo de aumentar a doação voluntária, pois a população ainda não possui esse hábito cultural incorporado no seu cotidiano.

O considerável número de exclusões na triagem clínica confirma a necessidade da realização da mesma, ao se detectarem possíveis situações de risco no doador que podem acarretar futura soroconversão em receptores, devido ao período de janela imunológica.

A prevalência da hipertensão, como motivo de inaptidão dos candidatos à doação, demonstrou a relevância desta, para o doador, pois evita-se uma reação no momento da coleta e permite-se alertar o mesmo sobre a patologia e a necessidade de monitoramento da pressão arterial.

Destacou-se, como critério de inaptidão sorológica, a elevada prevalência para Doença de Chagas. Sendo esta endêmica, na região de Santa Maria, evidencia-se, assim, a importância epidemiológica para o direcionamento das ações preventivas, na saúde pública.

O perfil epidemiológico traçado neste trabalho pode auxiliar os profissionais de hemoterapia a atuarem com mais cautela, durante todo o procedimento, desde a captação até a transfusão, com a finalidade de prevenir possíveis problemas para o receptor, como reação transfusional tardia à soroconversão.

Este estudo permitiu traçar o perfil das inaptidões de sangue e das doenças de análise obrigatória mais frequentes em BS, bem como comparar os dados aqui apresentados com os de outros autores, contribuindo, dessa forma, para um redirecionamento das ações educativas voltadas à doação de sangue, atenuando, com isso, os riscos para o paciente.

Abstract

Objective: characterize donors by gender and analyze the prevalence of the inability criteria of donations made at the Santa Maria Blood Bank, located at Santa Maria, Brazil. **Methods:** First, we searched historical data for exclusion criteria used in clinical and serological screenings during the period from January, 2005 to July, 2010. We evaluated 20,264 blood donors' data for this study. The Ethical Committee of Rio Grande do Sul Federal University-UFGRS approved this study under the protocol number 18147. **Results:** Nine hundred and seventy-six (5%) candidates were considered unfit by the clinical screening and 19,288 (95%) were considered fit. From the resulting fit population of the clinical screening, 941 (5%) were excluded from donating by the serological screening, totaling 18,347 blood donations fit for use. The results shows that majority of the donors were male (62%) and the leading cause of exclusion from donating in the clinical screening was hypertension (0.7%). As for the serological screening, the leading cause for exclusion was Chagas disease (1.5%). **Conclusion:** The study stress the importance of the clinical screening process, given that it excluded 5% of blood donations, which were unfit for use. We also notice the relevance of a correctly done serological screening, thus avoiding that false-negative results are released.

Keywords

Blood bank; Clinical screening; Serological screening

REFERÊNCIAS

1. Carrazzone CFV, Brito AM, Gomes YM. Importância da avaliação sorológica pré-transfusional em receptores de sangue. Rev. Brás. Hematol. Hemoter. 2004; 26:93-8.
2. Rodrigues DM, Lara GM, Lazzarotto AR, Michelim L, Fracasso J, Lovatel R, Moschen M. Prevalência de marcadores sorológicos no Banco de Sangue de Caxias do Sul, RS. Rev. Panam. Infectol. 2008;10(3):32-5.
3. Silva MA, Torres GV, Costa IKF, Pessoa RVS, Medeiros RKS, Oliveira AKA. Assistência dos profissionais de saúde frente às reações transfusionais em um Hospital Universitário. Rev. Enferm. UFPE On line, 2010;4(1):28-33.
4. Chamone DAF, Novaretti NCZ, Dorlórhiac-Llacer PE. Manual de Transfusão Sangüínea. São Paulo: Roca; 2001.
5. Machado MM, Zuravski L. Soroprevalência em Doadores de Sangue do Hospital Universitário de Santa Maria/RS no Ano de 2005. NewsLab. 2007;14:108-10.
6. Garcia FB, Gomide PM, Pereira GA, Souza HM. Importância dos testes sorológicos de triagem e confirmatórios na detecção de doadores de sangue infectados pelo vírus da hepatite C. Rev. Brás. Hematol. Hemoter. 2008;30(3):218-22.
7. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC Nº 57, de 16 de dezembro de 2010. Determina o Regulamento Sanitário para Serviços que desenvolvem atividades relacionadas ao ciclo produtivo do sangue humano e componentes de procedimentos transfusionais.
8. Fretz C, Amorim Filho L, Lopes MED, Ferreira TM. Textos de apoio Hemoterapia. Rio de Janeiro: Fiocruz. 2000;1:15-163.
9. Azevedo CB, Cunha FC, Castilho L, Olivato MCA, Oliveira MCV, Ramos RJ, Baleotti Junior W, Vieira ZM, Marteleto MA. Imunohematologia, testes pré-transfusionais. Brasília: Ministério da Saúde, Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. 2001 (Série Telelab).
10. Melere R, Petry V, Fontana B, Marrone LCP. Sorologias em doadores de hemoconcentrados. Arq Med. 2005;1:39-45.
11. Souza HM, Martins PRJ, Pereira GA, Silva MMF, Abud MB. Serological profile concerning Chagas disease of blood donors at Uberaba Blood Center. Rev Bras Hematol Hemoter. 2006; 28(2):32-5.
12. Santos EA, Marcellini OS, Ribeiro JP. Avaliação epidemiológica das rejeições dos doadores de sangue do Hemolacen/SE no período de 2004 a 2006. RBAC. 2008;40(4):251-6.
13. Carrazzone CFV, Verçosa AFA, Lorena VMB, Melo MFAD, Machado RCA, Pinto MBDA, et al. Screening of diseases transmissible by blood in recipients prior to transfusion at a university hospital in the northeast of Brazil. Rev Bras Hematol Hemoter. 2008; 28(1):24-7.
14. Melo AS, Lorena VMB, Moraes AB, Pinto MBA, Leão SC, Soares, AKA, et al. The prevalence of chagasic infection among blood donors in the State of Pernambuco, Brazil. Rev Bras Hematol Hemoter. 2009;31(2); 69-73.
15. Wendel, S. Transfusion transmitted Chagas disease: is it really under control? Acta Tropica, 2010;115(1-2):28-34.

Correspondência

Alexandre Meneghello Fuentefria

Departamento de Análises, Faculdade de Farmácia,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
Avenida Ipiranga 2752, Bairro Santana
90610-000 – Porto Alegre, RS, Brasil
e-mail: alexmf77@gmail.com

Aids no Amapá: perfil epidemiológico de uma população em região de fronteira

Aids in Amapá: epidemiological profile of a population in the border region

Jocivânia Oliveira da Silva¹

Elizangela Rodrigues Silva Muniz²

Cíntia Coutinho Picanço²

Dayane Vanessa Passos Ramos²

Maick Motta²

Nair André Silva²

Ângelo Edgar Pinheiro³

Resumo

Introdução: As informações disponíveis a respeito do HIV/Aids, no Brasil, revelam uma epidemia com diferenças regionais relevantes e maneiras diversas de afetar a população, determinando a necessidade de se considerarem as dimensões de gênero, classe social, etnia e geração. **Objetivo:** Caracterizar o perfil epidemiológico da Aids no estado do Amapá, no período de janeiro de 1988 a dezembro de 2008. **Métodos:** Os dados foram obtidos a partir do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), em colaboração com a Coordenação Estadual de DST/Aids do Amapá. **Resultados e Discussão:** Dentre os 590 casos de Aids diagnosticados, no estado do Amapá, 65,8% foram de indivíduos do sexo masculino e 34,2% foram do sexo feminino. Entre os homens, a faixa etária de 30 a 39 anos (39,9%) foi a mais acometida, e, entre as mulheres, foi a de 20 a 29 anos (42,6%). O maior número de casos de Aids ocorreu em 2006 (22,9%) e os menores índices foram no ano de 1999 (8,8%). A distribuição dos casos de doença pelo HIV, segundo a etnia dos indivíduos, não apresentou tendência significativa. A distribuição dos casos de Aids foi maior entre os indivíduos com 4 a 7 anos de escolaridade (42,5%) e a maior prevalência foi verificada no Oiapoque (0,17%), município que faz fronteira com a Guiana Francesa.

Palavras-chave

Aids; Epidemiologia; Amapá

INTRODUÇÃO

A síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) foi identificada pela primeira vez, nos Estados Unidos, em 1981, e, atualmente, afeta um grande número de indivíduos, em nível mundial. Embora se acredite que a Aids tenha se originado na região subsaariana da África, a doença se tornou uma pandemia, e sua disseminação é atribuída à facilidade de translaços internacionais e à mobilidade das populações, bem como ao aumento da promiscuidade sexual e das doenças sexualmente transmissíveis.⁽¹⁾

A Aids é mais frequente no sexo masculino, acometendo homens com comportamento bissexual ou homossexual, representando 70% dos casos relatados.⁽²⁾ No Brasil, a epidemia teve início nos estratos sociais de maior nível socioeconômico, caracterizado por um melhor grau de escolaridade e cultura, expandindo-se, em seguida, rapidamente para grupos de indivíduos de menor nível econômico e cultural.⁽³⁾

As informações disponíveis a respeito do HIV/Aids, no País, revelam uma epidemia com diferenças regionais relevantes e maneiras diversas de afetar a população,

determinando a necessidade de se considerarem as dimensões de gênero, classe social, etnia e geração.^(4,5)

Nas duas últimas décadas, o HIV/Aids tem se caracterizado por uma dinâmica de contínuas transformações, suscitando dilemas técnicos e éticos referentes ao seu enfrentamento e à escolha das melhores estratégias preventivas para seu controle.⁽⁶⁾

O objetivo do presente estudo foi verificar as características epidemiológicas da Aids no Amapá, visto que esse é um estado com inúmeras peculiaridades em relação ao restante do Brasil, pois é uma região de fronteira com a Guiana Francesa e apresenta um elevado número de comunidades vulneráveis, como quilombolas e indígenas. Neste sentido, o conhecimento sobre o perfil dessa doença no estado do Amapá poderá contribuir para o desenvolvimento de medidas preventivas voltadas para a realidade regional.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado, a partir de dados públicos obtidos pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan/Aids), da Coordenação Nacional de DST/Aids (CN DST/Aids)

¹Professora Doutora do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amapá, Macapá/AP.

²Acadêmicos do curso de fisioterapia da Faculdade SEAMA, Macapá/AP.

³Professor de Bioestatística da Faculdade SEAMA, Macapá/AP.

do Ministério da Saúde, em colaboração com a Coordenação Estadual de DST/Aids, no estado do Amapá.

Foram incluídos, neste estudo, todos os casos de Aids notificados, desde janeiro de 1988 até dezembro de 2008, que atingiram homens e mulheres, com faixa etária entre 15 e 79 anos, em todos os municípios do estado.

O trabalho consistiu em uma análise descritiva da proporção de casos discriminados por sexo, grau de estudo regular, etnia e município de origem. Para cada sexo, analisou-se a evolução temporal da distribuição dos casos, por categoria de escolaridade e região geográfica (ocorrência do caso), considerando o tamanho populacional dos municípios de residência dos indivíduos afetados.

Para caracterizar o perfil epidemiológico da Aids, no estado do Amapá, foram aplicados métodos estatísticos descritivos e inferenciais. A estatística descritiva apresentou, principalmente, as medidas de incidência e prevalência dessa doença no estado do Amapá. Na parte inferencial, foram utilizados os testes do Qui-Quadrado e Binomial, seguindo as restrições prescritas em Ayres et al.⁽⁷⁾ Para realizar a comparação entre valores observados e esperados, foram utilizados dados dos Indicadores Sociais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.⁽⁸⁾ Foi previamente estabelecido o nível alfa = 0.05 para rejeição da hipótese de nulidade. Todos os procedimentos computacionais foram suportados pelo *software* BioEstat 5.⁽⁷⁾

RESULTADOS

No estado do Amapá, o período de janeiro de 1988 a dezembro de 2008 foi marcado por significantes diferenças na incidência da doença na população de homens e mulheres (Tabela 1). Dentre os 590 casos de Aids diagnosticados, 65,8% foram em indivíduos do sexo masculino e 34,2% foram em indivíduos do sexo feminino.

Em relação aos casos por 10 mil indivíduos de mesmo sexo, o teste U de Mann-Whitney obteve p-valor = 0.0081* (altamente significativo), indicando que a probabilidade de infecção entre os homens foi significativamente maior, no intervalo de tempo estudado. A diferença foi mais evidente nos seguintes anos: 1996 (p-valor = 0.0041*), 2000 (p-valor = 0.0009*), 2001 (p-valor <0.0001*), 2004 (p-valor = 0.0055*) e 2007 (p-valor <0.0001*).

A comparação dos diferentes níveis de prevalência entre os municípios do Amapá foi realizada através do teste Binomial,⁽⁷⁾ conforme os dados apresentados na Tabela 2. Os resultados mostraram que o município de Oiapoque apresentou níveis de prevalência significativamente maiores, quando comparados a outros municípios do interior do estado.

Nesta análise, a avaliação da distribuição da incidência de Aids, no sexo masculino, obteve p-valor<0.0001* (altamente significativa) (Tabela 3). A maior incidência de Aids ocorreu entre os indivíduos de faixa etária de 30 a 39 anos (39,9%). Considerando-se o sexo feminino, o grupo etário de maior ocorrência foi o de 20 a 29 anos (42,6%).

Tabela 1 - Distribuição da incidência de Aids segundo ano de notificação e sexo, no Amapá entre 1988 a 2008. (N=590)

Ano de notificação	Homens		Mulheres		p-valor
	Casos Novos	Incidência / 10 mil	Casos Novos	Incidência / 10 mil	
1988	2	0.14	1	0.07	0.5544
1989	2	0.14	0	0.00	0.1541
1990	1	0.07	0	0.00	0.3134
1991	2	0.13	1	0.06	0.5543
1992	5	0.31	1	0.06	0.0984
1993	2	0.12	0	0.00	0.3137
1994	2	0.11	2	0.11	0.9872
1995	10	0.53	5	0.26	0.1862
1996	13	0.65	2	0.10	0.0041*
1997	18	0.86	11	0.52	0.0179
1998	16	0.74	9	0.41	0.1498
1999	19	0.84	15	0.65	0.2319
2000	22	0.93	5	0.21	0.0009*
2001	37	1.52	9	0.36	<0.0001*
2002	27	1.08	23	0.91	0.5337
2003	9	0.35	3	0.11	0.0784
2004	44	1.67	22	0.82	0.0055*
2005	36	1.33	25	0.91	0.1413
2006	50	1.80	39	1.38	0.2144
2007	59	2.07	20	0.69	<0.0001*
2008	12	0.41	9	0.30	0.4893
Total	388		202		

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan)
p-valor = 0.0081*, Teste U de Mann-Whitney

Tabela 2 - Distribuição dos casos de Aids, segundo município de residência dos indivíduos, no Amapá, entre 1988 a 2008. (N=590)

Municípios	Casos		População*		Prevalência
	N	%	N	%	
Macapá	445	75,4	344.153		0,13
Santana	54	9,1	92.098		0,06
Oiapoque	33	5,6	19.181		0,17
Laranjal do Jari	14	2,4	37.491		0,04
Calçoene	6	1,0	8.656		0,07
Não preenchidos	3	0,5	-		-
Outros	35	6,0	85.732		0,04
Total	590	100,0	587.311		0,10

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan)
*Dados IBGE, 2008

A distribuição dos casos de doença pelo HIV, segundo a etnia, não apresentou tendência significativa (p-valor= 0.4521) quando aplicado o teste do Qui-Quadrado de Aderência. Os valores dos casos de Aids, conforme a etnia dos indivíduos, foi comparada com as informações do IBGE,⁽⁸⁾ o que mostrou que a Aids no estado ocorreu em igual proporção, entre os grupos étnicos (Tabela 4).

Tabela 3 - Distribuição relativa (%) de Aids em homens e mulheres, segundo faixa etária, no Amapá, entre 1988 a 2008. (N=590)

Faixa etária (anos)	Homens		Mulheres		Total de casos	
	N	%	N	%	N	%
15 a 19	14	3,6	3	1,5	17	2,88
20 a 29	129	33,2	86	42,6	215	36,44
30 a 39	155	39,9	69	34,2	224	37,97
40 a 49	59	15,2	31	15,3	90	15,25
50 a 59	25	6,4	10	5,0	35	5,93
60 a 69	5	1,3	3	1,4	8	1,36
70 a 79	1	0,4	0	0,0	1	0,17
Total	388	100%	202	100%	590	100%

*Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan)

Proporções de faixas etárias: IBGE, 2008

p-valor (homens) <0.0001*

p-valor (mulheres) <0.0001*

p-valor (geral) <0.0001*, Qui-Quadrado

Tabela 4 - Distribuição da incidência de Aids, segundo a etnia dos indivíduos, no Amapá, entre 1988 a 2008. (N=590)

Raça	Homens		Mulheres		Geral	
	N	%	N	%	N	%
Parda	133	34,3	84	41,6	217	36,8
Branca	84	21,6	41	20,3	125	21,2
Negra	22	5,7	12	5,9	34	5,8
Indígena	1	0,3	3	1,5	4	0,7
Amarela	0	0	0	0	0	0
Ign/Branco*	148	38,1	62	30,7	210	-
Total	388	100%	202	100%	590	100%

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan)

*Etnia ignorada ou dados não preenchidos na ficha de notificação

Proporções de etnia: IBGE, 2008

p-valor = 0.4521, Qui-Quadrado

Na Tabela 5, os resultados mostram que, em relação à escolaridade, verificou-se uma tendência significativa quando aplicado o teste do Qui-Quadrado de Aderência, revelando que os indivíduos mais afetados pela Aids, no estado do Amapá, foram os que possuíam entre 4 a 7 anos de estudo formal (p-valor <0.0001*).

Tabela 5 - Distribuição da incidência de Aids em homens e mulheres, conforme o nível de instrução, no Amapá, entre 1988 a 2008. (N=590)

Raça	Homens		Mulheres		Geral	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Nenhuma	10	2,6	8	4,0	18	3,05
1 a 3 anos	50	12,9	32	15,8	82	13,90
4 a 7 anos	103	26,5	62	30,7	165	27,97
8 a 11 anos	95	24,5	41	20,3	136	23,05
12 anos ou mais	49	12,6	13	6,4	62	10,51

Fonte: Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan)

p-valor < 0.0001, Qui-Quadrado

DISCUSSÃO

A análise dos resultados do presente trabalho mostrou que a Aids, no estado do Amapá, apresentou elevada prevalência, no município de Oiapoque, quando comparado aos outros municípios. As áreas de fronteira, onde existe um grande potencial de interação entre pessoas e grupos populacionais, foram pouco estudadas até o momento, apesar de que, por suas características particulares, podem vir a contribuir, criticamente, para a disseminação da doença.⁽⁹⁾

Desde o início dos anos 1990, e com a nova corrida do ouro na Guiana Francesa, milhares de garimpeiros passaram pelo Oiapoque, que compartilha uma fronteira com este país, ao longo de 700 quilômetros, em uma região de floresta primária, quase deserta. Em vinte anos, a população da cidade fronteiriça triplicou, possuindo, atualmente, cerca de 20 mil habitantes.^(10,11) Segundo Wood et al.,⁽¹²⁾ a relação entre mobilidade geográfica e aids pode ser entendida em dois aspectos, a saber: pela migração, que torna vulneráveis os grupos sociais em decorrência do desconhecimento das idiosincrasias locais e pela infecção e adoecimento, que são razões para o deslocamento.

No Brasil, a difusão da epidemia de Aids foi decorrente da movimentação interna da população, ao longo da década de 90. O principal ponto de expansão da epidemia coincidiu, em grande parte, com o próprio eixo de migração e deslocamento da fronteira de ocupação econômica brasileira. Neste sentido, cabe destacar a necessidade de se adotarem conceitos e métodos que privilegiem situações coletivas de vulnerabilidade, em lugar de fatores individuais de risco.⁽⁹⁾ Outro aspecto que precisa ser considerado, particularmente, em relação ao Oiapoque, é o trânsito diário de franceses e guianenses, que atravessam a fronteira, com o objetivo de encontrar meninas brasileiras, para exploração sexual. A cidade, inclusive, parece estar organizada para recebê-los.⁽¹³⁾

No mundo atual, a feminização da Aids é algo preocupante. Neste contexto têm-se observado um aumento na incidência de Aids, em relação às mulheres, na faixa de 15 a 49 anos.⁽¹⁴⁾ As mulheres constituem um segmento populacional mais vulnerável à infecção pelo HIV, por razões biológicas, devido às regras de pareamento entre os gêneros (com homens mais velhos interagindo com mulheres mais jovens), e, principalmente, por serem tratadas desigualmente em termos políticos, culturais e socioeconômicos, com menor acesso a bens materiais, proteção social e, certamente, à educação.⁽¹⁴⁾

A exploração sexual de crianças, adolescentes e jovens adultos do sexo feminino, no País, tem impacto direto sobre a saúde sexual e reprodutiva dessa população. Um estudo do governo federal mostrou que a exploração sexual de mulheres jovens é uma prática disseminada, presente em muitos municípios, dos quais 11,6% situam-se na região Norte.⁽¹⁵⁾ A partir dos dados encontrados nesta avaliação, verificou-se que 42,6% das mulheres que contraíram Aids

estavam no grupo etário de 20 a 29 anos. Nos homens, a ocorrência foi maior no grupo de 30 a 39 anos (39,9%).

Na região do Oiapoque, é grande o fluxo de jovens para a prostituição. As fronteiras formais, neste caso, praticamente, inexistem. Além disso, a fiscalização é omissa e/ou conivente. Esta região é um área inserida na rota de tráfico de humanos. O fluxo internacional desse tipo de tráfico ocorre por via terrestre e/ou marítima, tendo como destino São Jorge e Cayena (Guiana Francesa).⁽⁹⁾

Dentre as causas que facilitam a iniciação da mulher nesse tipo de atividade, podem ser apontados fatores, como as condições socioeconômicas locais, que geram um sistema com desigualdades e injustiças. Enquanto que no Brasil, 19,4% dos domicílios têm um rendimento mensal, *per capita*, de 0,5 salário mínimo, no Amapá, este índice é mais elevado, atingindo 30,2% dos domicílios.⁽⁸⁾ Esse fato colabora para a ideologia vigente de comércio do corpo, que induz muitas mulheres a procurarem uma melhor condição econômica, no mercado do sexo, e, dessa maneira, tornam-se mais expostas à contaminação pelo HIV.

Outro fator que também corrobora para o elevado índice de doença é o não uso dos preservativos, durante as relações sexuais. No tocante à anticoncepção, estudos mostram que, no Brasil, os dois métodos contraceptivos mais usados são a pílula e a esterilização feminina (22,1% e 21,8%, respectivamente). A prevalência de esterilização é maior em mulheres acima de 30 anos de idade, ao passo que, a pílula é o método mais utilizado entre as mulheres até 29 anos de idade. A utilização de outros métodos contraceptivos ainda é pouco expressiva.⁽¹⁶⁾

Importa mencionar ainda que, na região norte, destacando-se o Amapá, existe a presença de grupos populacionais particulares, como os povos indígenas, dispersos pelo território ou localizados em dezenas de reservas, os grupos religiosos presentes historicamente na região, os garimpeiros, os militares situados em destacamentos de fronteira, grupos de apoio social ou de cunho ambiental pertencentes a instituições governamentais e não governamentais. Os problemas sociais decorrentes do contato entre os diferentes grupos populacionais, na área de fronteira, têm sido sistematicamente relatado.⁽¹⁷⁾

No Brasil, a distribuição regional da população indígena revela que, 49% desta está presente na região norte. No período de 1988 a 2007, 624 casos de Aids foram registrados, em grupos indígenas. Entre 2000 e 2008, foram registrados, no Sinan (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), 401 casos de Aids, em populações indígenas.⁽¹⁸⁾ Desses casos, quatro ocorreram no estado do Amapá. É importante ressaltar o grande número de etnias ignoradas durante o preenchimento das fichas de notificação (N=210), fato este que pode não representar a realidade do índice de Aids, entre as diferentes etnias.

A proporção de casos com informação ignorada ou em branco sobre os municípios de procedência e a etnia dos indivíduos doentes dificultaram uma análise mais precisa

sobre as características epidemiológicas da Aids, no Amapá, fato que pode ser remediado, através de uma maior conscientização dos profissionais de saúde, sobre a importância da coleta dessas informações.

A maior parte dos municípios de fronteira não possui hospitais credenciados. Isto favorece transferências de casos entre municípios, dentro de uma mesma área, ou a exportação desses casos para fora das áreas de fronteira.⁽⁹⁾ É frequente observar que muitos indivíduos migram do Oiapoque, em direção a locais de oferta desses serviços, como a capital Macapá. Pessoas infectadas tendem a se deslocar para cidades de maior porte, em busca de atendimento clínico-hospitalar, acolhimento ou mesmo anonimato.⁽¹²⁾

A fronteira apresenta duas características básicas, no que se refere aos processos saúde/doença que aí se estabelecem: ela é o lugar de entrada ou saída de pessoas e mercadorias, o que permite o intercâmbio e a difusão de agentes patogênicos entre países, e é uma área ou zona com características peculiares, onde os habitantes dos países vizinhos vivem os efeitos da proximidade econômica e cultural, gerando comportamentos particulares.⁽³⁾

No Brasil, a taxa de analfabetismo entre pessoas de 15 anos ou mais é de 10% e, no Amapá, 6,7%.⁽⁸⁾ No presente estudo, 27,97% dos indivíduos com Aids, apresentavam de 4 a 7 anos de escolaridade. Entre a população não afetada pela doença, 19,9% apresentavam a mesma escolaridade, no estado do Amapá.⁽⁸⁾ A evolução da epidemia de Aids no Brasil, afeta, seletivamente, uma população menos favorecida do ponto de vista socioeconômico, com implicações importantes para ações de prevenção e assistência. O acesso restrito à educação, dificulta a apreensão das mensagens educativas.⁽³⁾

As características sóciodemográficas do estado do Amapá, fazem com que esse apresente peculiaridades, em relação ao restante do Brasil. Com 16 municípios deficitários, o Amapá não se destaca como um grande produtor de riquezas, contribuindo de maneira reduzida na composição do PIB nacional (0,2%).⁽⁸⁾ No curso de sua história, o Amapá foi marcado por práticas econômicas paternalistas e, na atualidade, por intensos processos migratórios, cujas populações são provenientes de áreas de extrema pobreza. A baixa escolaridade e as dificuldades de profissionalização têm comprometido a capacidade produtiva da população desempregada ou subempregada, restringindo seu acesso ao mercado de trabalho e à ocupação com maiores níveis de renda. Em relação ao número de pessoas que possuem emprego, é importante considerar que, enquanto a taxa nacional de desocupação é de 7,1%, no Amapá, esta é de 14,9%.⁽⁸⁾

Para reduzir a prevalência de Aids em municípios como o Oiapoque, é necessária a implantação de políticas conjuntas de prevenção, entre o Brasil e a Guiana Francesa, envolvendo discussões acerca do uso de drogas pela população, prostituição adulta e infantil, tráfico de crianças,

mulheres e adolescentes, fluxos migratórios, métodos de prevenção contra o HIV, destacando-se o uso de preservativos durante relações sexuais, melhores condições de diagnósticos e tratamento da doença, educação e geração de trabalho e renda para a população, dentre outros. Por fim, devem ser estabelecidas estratégias de análise e prevenção específicas contra a Aids para as áreas de fronteira, devido à presença de distintos grupos vulneráveis nessas regiões.

Abstract

Introdução: The information available about HIV/AIDS in Brazil reveals an epidemic with relevant regional differences and different ways to affect the population, determining the need to consider gender, social class, ethnic and generation. **Objective:** To characterize the epidemiological profile of AIDS in the state of Amapá, from January 1988 to December 2008. **Methods:** Data were obtained from the Information System for Notifiable Diseases (SINAN), in collaboration with the State Coordination of STD and AIDS in Amapá. **Results and Discussion:** Among the 590 AIDS cases diagnosed in the State of Amapá, 65.8% were males and 34.2% were female. Among men, the most affected age group was 30 to 39 years (39.9%), and among women 20 to 29 years (42.6%). The largest number of AIDS cases occurred in 2006 (22.9%) and the lowest were in 1999 (8.8%). The distribution of cases of HIV disease, according to the ethnic group, showed no significant trend. The distribution of AIDS cases was greater among individuals with 4-7 years of schooling (42.5%) and highest prevalence was found in Oiapoque (0.17%), a municipality that borders on French Guiana.

Keywords

AIDS; Epidemiology; Amapá

REFERÊNCIAS

- Warren J, Ward P. Imunopatologia. In: Rubin E., et al. RUBIN Patologia: bases clinicopatológicas da medicina. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
- Cotran R, Kumar V, Collins T. Patologia estrutural e funcional. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
- Fonseca MGP, Szwarcwald CL, Bastos FI. Análise socio-demográfica da epidemia de Aids no Brasil, 1989-1997. Rev Saúde Pública. 2002;36(6):678-85.
- Barbosa RM, Koyama MAH. Comportamento e práticas sexuais de homens e mulheres, Brasil 1998 a 2005. Rev Saúde Pública. 2008;42(Supl 1):21-33.
- Dourado I, Veras MASM, Barreira D, Brito AM. Tendências da epidemia de Aids no Brasil após a terapia anti-retroviral. Rev Saude Publica. 2006;40(Supl):9-17.
- Castilho EA, Bastos FI, Szwarcwald CL, Fonseca MGP. A Aids no Brasil: uma epidemia em mutação. Cad Saude Publica. 2000;16 (suppl 1):S04-5.
- Ayres M, Ayres Jr. M, Ayres DL, Santos AAS. BioEstat 5: Aplicações Estatísticas nas Áreas das Ciências Biológicas e Médicas. Belém: Publicações Avulsas do Mamirauá; 2007.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios - Pnad, 2007. Rio de Janeiro: IBGE; 2008.
- Barcellos C, Peiter P, Rojas L, Matida A. A Geografia da Aids nas Fronteiras do Brasil. In: Diagnóstico Estratégico da Situação da Aids e das DST nas Fronteiras do Brasil. Convênio Ministério da Saúde/CN DST/Aids; Population Council e USAID. Campinas; 2001.
- Arouck R. Brasileiros na Guiana francesa: novas migrações internacionais ou exportação de tensões sociais na Amazônia. Lusotopie; 2000.
- Marot L. Oiapoque, base de apoio da garimpagem ilegal na Guiana Francesa. [reportagem na internet]. Disponível em: http://amapabusca.com.br/mambo/index.php?option=com_content&task=view&id=1442&Itemid=62. Acessado em 24 de janeiro de 2010.
- Wood E, Yip B, Gataric N, Montaner JS, O'shaughnessy MV, Schechter MT, Hogg RS. Determinants of geographic mobility among participants in a population-based HIV/AIDS drug treatment program. Health & Place. 2000;6(1):33-40.
- Almeida J. Oiapoque é porta para a exploração sexual comercial. [reportagem na internet]. Disponível em: <http://www.orm.com.br/oliberal/interna/default.asp?modulo=624HYPERLINK> "http://www.orm.com.br/oliberal/interna/default.asp?modulo=624&codigo=40306. Acessado em 24 de janeiro de 2010.
- Bastos FI, Szwarcwald CL. Aids e pauperização: principais conceitos e evidências empíricas. Cad Saúde Pública 2000;16(Supl 1):65-76.
- Leal ML, Leal MF. Pesquisa sobre Tráfico de Mulheres, Crianças e Adolescentes para fins de Exploração Sexual Comercial - PESTRAF: Relatório Nacional. Brasília; 2002.
- Brasil. Ministério da Saúde. Pesquisa nacional de demografia e saúde da criança e da mulher - PNDS 2006. Relatório final. Brasília; 2008.
- Instituto Socioambiental. Povos Indígenas no Brasil: 1991/1995. São Paulo: Instituto Socioambiental; 1996.
- Brasil, Ministério da Saúde. Povos indígenas: prevenção de DST e Aids. Brasília; 2009. Disponível em: <http://www.Aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7BA639373E-E0BE-4BE7-8888-1BAD0B46F705%7D/Popula%E7%E3o%20Indigena%20-%20CAMS%2014-08-09.pdf>. Acessado em 24 de janeiro de 2010.

Correspondência

Jocivânia Oliveira da Silva

Departamento de Ciências Farmacêuticas

Universidade Federal do Amapá.

Rod. Juscelino Kubitschek, KM-02 - Jardim Marco Zero

CEP 68.902-280 – Macapá, AP

e-mail: jocivania@unifap.br

Lesões cervicais e infecção pelo Papilomavirus Humano no sistema prisional da cidade de São Paulo, Brasil

Cervical lesions and Human Papillomavirus infection in women at a prisional system in São Paulo city, Brazil

Zonta MA^{1,2}

Monteiro J^{1,3}

Santos Jr, G^{1,3}

Paruci P²

Hyppolyto P²

Pignatari ACC¹

Resumo

A relação entre o câncer cervical e a infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) está bem estabelecida. Múltiplos parceiros e múltiplas práticas sexuais são os fatores de risco associados à infecção pelo HPV. Existe uma grande probabilidade em que as mulheres internas em presídios tenham uma maior suscetibilidade de adquirir a infecção genital. A avaliação de alterações celulares, pelo exame de Papanicolaou, e identificação molecular de DNA-HPV de alto risco são utilizadas para a detecção e prevenção do câncer cervical. Quatrocentas e nove amostras cervicais de mulheres internas, no presídio feminino da cidade de São Paulo, com idade entre 18 e 60 anos, foram analisadas, em 2006. Os achados celulares foram classificados com base no Sistema Bethesda (2001). O DNA-HPV foi identificado pelo PCR convencional, empregando os primers universais MY09/11, e os tipos identificados por PCR/RFLP, utilizando enzimas de restrição. Vinte e sete (6,60%) dos 409 esfregaços das internas do sistema penal revelaram Lesões Escamosas Intraepiteliais de Baixo Grau (LSIL), 3 (11,11%) mostram alterações compatíveis com Lesões Escamosas Intraepiteliais de Alto Grau (HSIL), 5 (18,53%) exibiram Atipias Escamosas de Significado Indeterminado (ASC-US), 1 (3,70%) mostrou Células Glandulares Atípicas (CGA) e 1 (3,70%) revelou Carcinoma de Células Escamosas. DNA-HPV de alto risco foi identificado em 12 (44,43%) amostras (HPV 16, 18, 31, 33, 34, 39 e 61). Oito (29,62%) amostras revelaram infecção por HPV de baixo risco (HPV 6b). O presente estudo detectou uma alta prevalência de LSIL e HSIL associada à presença de DNA-HPV de alto risco, nas mulheres internas no sistema prisional.

Palavras-chave

Papilomavirus Humano; PCR/RFLP; Papanicolaou; HSIL; LSIL

INTRODUÇÃO

O câncer do colo uterino acomete 69 milhões de mulheres, acima dos 15 anos de idade, no mundo.⁽¹⁻⁵⁾ No Brasil, em 2010, 18.430 novos casos foram estimados, sendo 18 casos/100.000 mulheres. Essa doença é a segunda causa de morte por neoplasia em mulheres, principalmente, nas regiões de baixo poder socioeconômico.^(5,6) Em algumas regiões geográficas, como o nordeste brasileiro, a prevalência desse processo é a mais alta do mundo. Pesquisas mostram que, por ano, cerca de 40.000 mulheres desenvolvem neoplasia de colo uterino, sendo o Papilomavírus Humano (HPV), o seu principal fator.^(4,7-10)

Nos Estados Unidos da América, aproximadamente, 6,2 mil novos casos de infecção pelo HPV ocorrem, anualmente, e cerca de 20 milhões de mulheres apresentam infecção ativa pelo vírus.⁽⁶⁾ O Center of Disease Control (CDC) estima que metade das mulheres sexualmente ativas irá adquirir a

infecção pelo HPV, em algum momento de sua vida, e cerca de 80% dessas mulheres, adquirirão o vírus, antes dos 50 anos de idade.^(7,9,11-14)

A importância de se identificarem as lesões precursoras e acompanhar a evolução da doença vem sendo foco de diversos estudos, nos últimos anos. Muitas dessas lesões não são identificadas, ao exame clínico, sendo a citologia cérvico-vaginal um excelente instrumento para a sua prevenção e detecção.^(2,13-15) As amostras cérvico-vaginais, além de proporcionarem o estudo citomorfológico das lesões, permitem o estudo do HPV.^(7,8) A criação de programas de prevenção e controle do câncer de colo uterino com base na citopatologia são estratégias eficientes na diminuição do número de casos do HPV.^(7,8)

A Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) associada à Reação de Restrição Enzimática (RFLP - *Restriction Fragment Length Polymorphism*) é uma ferramenta utilizada para identificar a presença dos DNA-virais envolvidos no processo de

¹Laboratório Especial de Microbiologia Clínica da Disciplina de Infectologia da Universidade Federal de São Paulo – Unifesp – São Paulo, SP.

²Laboratório "IN CITO" - Citologia Diagnostica Ltda

³AFIP - Medicina Laboratorial

carcinogênese do colo uterino.^(12,13,16-19) Existem hoje, mais de 120 tipos de HPV catalogados, sendo que cerca de 40 tipos apresentam relação direta com infecções do trato anogenital.⁽²⁾

A relação entre a ocorrência do carcinoma de colo de útero e a infecção pelo HPV está diretamente ligada à existência de múltiplos parceiros ou comportamento sexual promíscuo e, principalmente, à infecção viral persistente.^(2,4,7,9,20,21)

O crescimento de casos de lesões associadas a infecções aumenta quando uma população está exposta a um comportamento sexual de risco, como no caso das mulheres internas em presídios. Mulheres com comportamentos homossexuais e bissexuais apresentam uma maior probabilidade de adquirir a infecção viral.^(22,23)

O objetivo principal deste estudo foi verificar a ocorrência de lesões pré-malignas e malignas do colo uterino associadas à infecção pelo HPV, em mulheres do presídio feminino da cidade de São Paulo.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudadas 409 amostras cérvico-vaginais de mulheres na faixa etária entre 18 a 60 anos, com vida sexual ativa, internadas no presídio feminino da cidade de São Paulo, entre fevereiro de 2006 e dezembro de 2007. As pacientes foram orientadas sobre os procedimentos e apresentadas ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Todo o projeto foi submetido e autorizado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp-CEP nº 0369/06).

As internas foram submetidas a uma anamnese prévia, a partir da qual foram extraídas as informações clínicas e de comportamento sexual e social, empregando formulários. O material cérvico-vaginal foi coletado pelo método convencional e fixado em lâmina utilizando-se Citofix®.^(3,24) Em seguida, uma nova amostra foi coletada, utilizando-se a escova de cerdas plásticas, presente no Kit de colheita DNA-Citoloq® (Digene®, do Brasil), e conservada em meio líquido próprio, denominado UMC®.

Análise Citológica

As análises das amostras citológicas coletadas pelo método convencional foram submetidas à coloração de Papanicolaou e analisadas em microscopia óptica, no setor de citopatologia do Laboratório de Biomedicina São Leopoldo/IN CITO, por dois citologistas clínicos. As alterações celulares foram classificadas com base no Sistema Bethesda (2001).

Análises Moleculares

As análises de PCR, para a identificação do DNA-HPV, foram realizadas no setor de Biologia Molecular do Laboratório Especial de Microbiologia Clínica (LEMC), da Disciplina de Infectologia da Universidade Federal de São Paulo

(Unifesp). A técnica de PCR/RFLP, para identificação dos tipos virais, foi processada no Laboratório de Biologia Molecular do Laboratório AFIP (Instituto do Sono – Unifesp).

A presença do DNA-HPV foi identificada por PCR, conforme o protocolo proposto por Grce et al.⁽¹⁹⁾ O DNA-HPV foi obtido utilizando-se o Kit GFX PCR DNA and Gel Band® (GE Healthcare) para extração do DNA genômico de células epiteliais. O produto da extração foi amplificado, empregando-se os *primers* universais MY9, MY11, que amplificam a grande maioria dos tipos de HPV, que infectam o trato ano-genital. O produto da amplificação foi submetido à técnica de restrição com enzimas específicas (RFLP). As enzimas utilizadas para esse procedimento foram *Bam*HI, *Dde*I, *Hae*III, *Hin*FI, *Pst*II, *Rsa*I e *Sau*3aI (Life Technologies). A leitura dos tipos de HPV foi realizada, a partir da digestão e amplificação do material viral, sendo possível detectar as bandas visíveis, de acordo com a descrição do mapeamento de cada tipo de vírus, conforme protocolo de Bernard et al.^(9,16,19)

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Das 409 amostras cérvico-vaginais, 122 foram classificadas como normais, 259 apresentaram alterações celulares compatíveis com inflamação (Tabela 1).

Tabela 1 - Prevalência de alterações celulares nas amostras cérvico-vaginais das mulheres internas no presídio da cidade de São Paulo

Alterações celulares	Frequência	Porcentagem %
Normal	123	30,00
Inflamação	259	63,40
LSIL	17	4,20
HSIL	3	0,70
ASC-US	5	1,20
AGUS	1	0,20
CEC	1	0,20
Total	409	100

Vinte e sete amostras (6,60%) exibiram alterações celulares compatíveis com atipias. Dentre esses, 17 (62,96%) foram classificadas como Lesões Escamosas Intraepiteliais de Baixo Grau (LSIL) e, por apresentarem citologicamente discariose leve, em células maduras, pôde-se evidenciar a presença de coilocitose e disqueratose, na maioria dos casos (Figura 1a). Três (11,11%) amostras apresentaram Lesões Escamosas Intraepiteliais de Alto Grau (HSIL), sendo observado um grau de discariose acentuado em células imaturas do epitélio estratificado e em células metaplásicas com atipia nuclear significativa (Figura 1b). Cinco (18,52%) amostras foram classificadas como Atipias Escamosas de Significado Indeterminado (ASC-US) (Figura 1c), já que exibiam alterações celulares que não revelavam uma atipia nuclear significativa. Uma (3,70%) amostra foi identificada

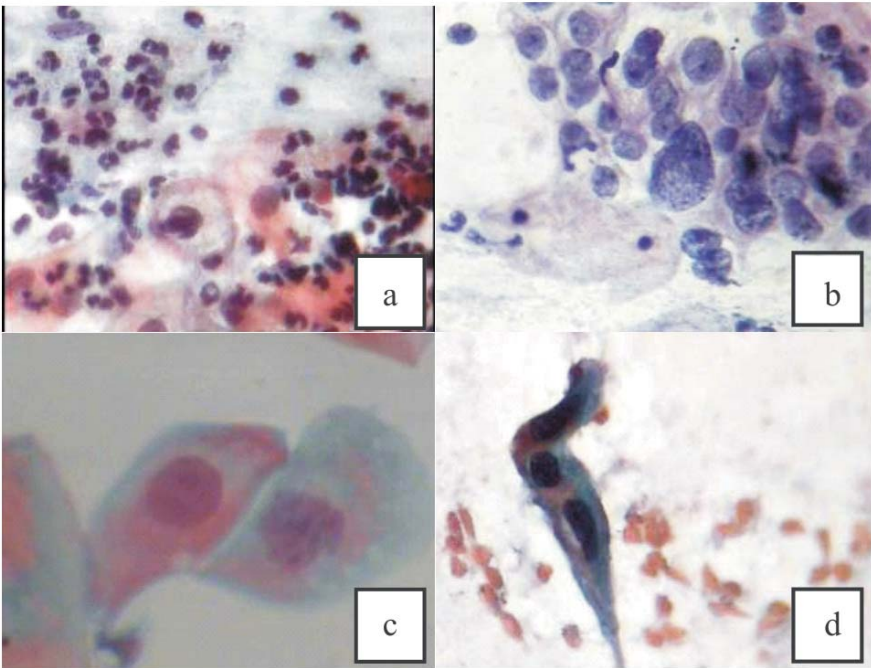


Figura 1. Achados citológicos observados nas amostras cérvico-vaginais. A amostra (a) exibe citologia compatível com LSIL, exibindo uma coilocitose com discariose leve. A amostra (b) exibe um quadro de HSIL, apresentando células imaturas com discariose severa e carioteca irregular. A amostra (c) exibe uma ASCUS-US, apresentando aumento da relação núcleo/citoplasma e hiperchromia leve em células escamosas. A amostra (d) apresenta uma célula neoplásica com anisocariose severa, hiperchromia severa, carioteca irregular e pleomorfismo celular. Metodologia de Papanicolaou 400X.

como Atipia Glandular de Significado Indeterminado (AGUS), pois ocorreu alteração nuclear em células endocervicais. Uma (3,70%) amostra exibiu alterações celulares características de Carcinoma de Células Escamosas, pois o esfregaço mostrava células pleomórficas com cariomegalia severa, células com morfologia bizarra e macronúcleos, caracterizando, assim, a presença do quadro neoplásico (Figura 1d).

A técnica de RFLP pôde identificar o tipo viral presente nas amostras (Tabela 2). Das 27 amostras analisadas, 23 (85,18%) apresentaram a presença de DNA-HPV, sendo que, 17 (62,96%) amostras classificadas citologicamente como LSIL apresentaram infecção por HPV do tipo 6b de baixo risco e dos tipos 16, 31, 34, 39 e 61 de alto risco oncogênico. Três (11,11%) amostras classificadas como HSIL apresentaram infecção por HPV dos tipos 16, 18 e 33 de alto risco oncogênico. Uma (3,70%) amostra classificada como Carcinoma Escamoso Invasor apresentou HPV do tipo 18.

Nas cinco amostras classificadas como ASC-US, duas (7,41%) apresentaram infecção pelo HPV do tipo 6b e três não apresentaram DNA-HPV. Na única amostra classificada como AGUS, também não se identificou a presença de DNA-HPV.

Com relação ao comportamento sexual das internas (Tabela 3), observou-se que, das 409 mulheres avaliadas, 303 (74,10) eram heterossexuais, 63 (15,40%) apresentavam comportamento bissexual e 43 (10,60%) eram, exclusivamente, homossexuais (Tabela 3).

Tabela 2 - Prevalência de DNA-HPV identificadas por PCR/RFLP Nas amostras citológicas que apresentaram alterações pré-malignas e malignas do colo uterino

Casos	Número	Positivos	HPV DNA
Asc-Uts	5 (18,52%)	2(7,40%)	6b
AGUS	1(3,70%)	0	0
LSIL	17 (62,96%)	17 (62,96%)	6b,16, 31,34, 39, 61
HSIL	3 (11,11%)	3 (11,11%)	16,18,33
Ca invasor	1 (3,70%)	1 (3,70%)	18
Total	27 (100%)	23 (85,18%)	

Tabela 3 - Predominância de comportamento sexual nas internas do presídio feminino da cidade de São Paulo

Comportamento Sexual	Frequência	Porcentagem %
Heterossexuais	303	74,10
Bissexuais	63	15,40
Homossexuais	43	10,60
Total	409	100,00

Das 27 mulheres nas quais foram observadas alterações celulares pré-malignas e malignas, seis internas apresentavam um comportamento não heterossexual ou não exclusivamente heterossexual (Tabela 4). Das três

Tabela 4 - Relação entre comportamento sexual das internas, tipo de lesão celular diagnosticado e tipo de HPV responsável pela lesão

N	Idade	Opção Sexual	Diagnóstico	RFLP
1	29	Homossexual	HSIL/NIC II	HPV - 18
2	50	Hetero	Inflamação/AGUS	NEG
3	34	Hetero	ASC-US	NEG
4	33	Hetero	LSIL	HPV - 6b
5	22	Hetero	ASC-US	NEG
6	42	Hetero	LSIL	HPV - 61
7	45	Bissexual	ASC-US	NEG
8	27	Hetero	LSIL	HPV - 6b
9	30	Hetero	LSIL	HPV - 6b
10	38	Hetero	LSIL	HPV - 39
11	27	Hetero	LSIL	HPV - 34
12	36	Hetero	LSIL	HPV - 31
13	21	Hetero	LSIL	HPV - 6b
14	28	Hetero	LSIL	HPV - 6b
15	38	Hetero	LSIL	HPV - 16
16	33	Hetero	LSIL	HPV - 6b
17	41	Hetero	LSIL	HPV - 6b
18	25	Hetero	LSIL	HPV - 6b
19	29	Hetero	ASC-US	HPV - 6b
20	48	Homossexual	ASC-US	HPV - 6b
21	27	Hetero	LSIL	HPV - 16
22	24	Bissexual	HSIL	HPV - 16
23	27	Bissexual	LSIL	HPV - 6b
24	35	Hetero	LSIL	HPV - 16
25	28	Hetero	LSIL	HPV - 6b
26	32	Hetero	HSIL/NIC III	HPV - 33
27	31	Homossexual	CEI	HPV - 18

mulheres homossexuais, uma apresentava um quadro ASC-US e estava infectada pelo HPV do tipo 6b, uma apresentava um quadro de HSIL e estava infectada pelo HPV do tipo 18, e uma, diagnosticada com Carcinoma de Células Escamosas, apresentava infecção também pelo HPV do tipo 18. No caso das três internas que demonstravam um comportamento bissexual, uma apresentou um quadro ASC-US, onde não se identificou a presença de HPV, uma apresentou um quadro de LSIL com infecção pelo HPV do tipo 6b e uma apresentou um quadro de LSIL com infecção pelo HPV do tipo 16.

A identificação das lesões precursoras e neoplásicas, através dos exames citológicos, é de fundamental importância na prevenção, diagnóstico precoce e no acompanhamento das neoplasias do colo do útero. O estudo evidenciou 27 amostras (6,60%), que apresentaram lesões pré-

neoplásicas e neoplásicas do colo uterino. A identificação do DNA-HPV associado a essas alterações permitiu verificar a etiologia da doença, bem como o possível prognóstico dos casos diagnosticados. Entre as amostras que evidenciaram alterações citológicas, 17 (62,96%) apresentaram um quadro citológico de LSIL e três (11,11%), de HSIL. Fernandes *et al.*, estudando mulheres da região nordeste do Brasil, observaram a ocorrência de 32,80% de LSIL e de 22,40% de HSIL.⁽²⁾ Nas amostras diagnosticadas com HSIL, a prevalência foi de HPV dos tipos 16, 18, 58. No presente estudo, evidenciou-se a prevalência de HPV 16, 18 e 33. Lopes *et al.*, avaliando 262 internas da penitenciária de São Paulo, relataram uma prevalência de 4,80% de mulheres infectadas por HPV de baixo risco e de 16,30% de mulheres infectadas por HPV de alto risco.⁽¹²⁾ Nesta investigação, também verificou-se a prevalência de infecção, tanto por HPV de baixo, quanto por HPV de alto risco. As mulheres internas no sistema prisional tendem a apresentar uma maior predisposição a doenças sexualmente transmissíveis, devido às condições locais, seu nível cultural e a possibilidade de mudança de comportamento sexual, muitas vezes imposta pela cultura dos presídios. O estudo evidenciou que os três casos classificados como HSIL apresentaram DNA-HPV de alto risco, sendo que, em dois casos, as mulheres tinham comportamento homo e bissexual. Nestas, os tipos identificados foram os HPV 18 e 16, respectivamente.

CONCLUSÃO

A saúde pública carcerária deve incluir cuidados para controle e prevenção de infecção pelo HPV, especialmente na população de mulheres detentas, pelo grande risco de desenvolvimento de câncer de colo de útero ao qual estão submetidas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos às equipes técnicas do Laboratório "IN CITO" - Citologia Diagnóstica Ltda e da AFIP - Medicina Laboratorial.

Abstract

The association between cervical cancer and Human Papillomavirus Infection (HPV) has been determined. Multiple partners and multiple sexual practices are risk factors associated with HPV infection. There is a high probability that women resident in prisons could be more susceptible to acquire genital HPV infection. The screening of cellular changes by pap-smear and the molecular identification of high risk DNA-HPV is usefull for the detection and prevention of cervical cancer. Four hundred nine samples of cervical smear from women resident in a prisional system in São Paulo, between 18 to 60 years old were analyzed in 2006. The cellular results were reported according to the Bethesda System Terminology, 2001. The DNA-HPV detection was made by Conventional PCR using Consensus Primers MY 09/11 and the HPV types were identify by PCR-RFLP using restriction endonuclease enzymes. Twenty seven (6,60%) out of 409 pap-smears samples showed pre malignant lesion. Seventeen (62,96%) out of these 27 samples revealed Low

Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL), 3 (11,11%) showed changes suggestive of High Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL), 5 (18,53%) samples presented Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASC-US), 1 (3,70%) sample had Atypical Glandular Cells (AGC), and 1 (3,70%) sample showed Cervical Squamous Carcinoma. High Risk DNA-HPV was identified in 12 (44,43%) (HPV 16, 18, 31, 33, 34, 39 and 61). Eight (29,62%) samples revealed the low risk for neoplastic lesion subtype HPV-6b. The present study reveal a high prevalence of LSIL and HSIL associated with the presence of High-risk DNA-HPV in women resident in a prisional system.

Keywords

Human Papillomavirus; PCR/RFLP; PAP-smear; HSIL; LSIL

REFERÊNCIAS

- Bosch FX, Rohan T, Schneider A, Frazer I, Pfister H, Castellsagué X, et al. Papillomavirus research update: highlights of the Barcelona HPV 2000 international papillomavirus conference. *J Clin Pathol*. 2001 Mar;54(3):163-75.
- Fernandes JV, Meissner R de V, de Carvalho MG, Fernandes TA, de Azevedo PR, Villa LL. Prevalence of HPV infection by cervical cytologic status in Brazil. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 Apr;105(1):21-4
- Koss LG, Malamed MRA. Koss" Diagnostic Cytology and its Histopathologic bases. Lippincott Williams & Wilkins. 5a. ed. v. 1, cap.1, p: 3-20. New York. 2003.
- Xiao Y, Sato S, Oguchi T, Kudo K, Yokoyama Y, Saito Y. High sensitivity of PCR in situ hybridization for the detection of human papillomavirus infection in uterine cervical neoplasias. *Gynecol Oncol*. 2001 Aug;82(2):350-4.
- INCA - Instituto Nacional do Câncer. www.inca.gov.br. Acesso em 01.02.2010.
- WHO - World Health Organization. www.who.int/hpvcenter/statistics/dynamic/ico/contry.pdf/bra/pdf. Acesso em 01.02.2010.
- Moreira ED Jr, Oliveira BG, Ferraz FM, Costa S, Costa Filho JO, Karic G. Knowledge and attitudes about human papillomavirus, Pap smears, and cervical cancer among young women in Brazil: implications for health education and prevention. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 Mar-Apr;16(2):599-603.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003 Feb 6;348(6):518-2.
- Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA*. 2001 Dec 26;286(24):3106-1.
- Syrjänen K, Naud P, Derchain S, Roteli-Martins C, Longatto-Filho A, Tatti S, et al. Comparing PAP smear cytology, aided visual inspection, screening colposcopy, cervicography and HPV testing as optional screening tools in Latin America. Study design and baseline data of the LAMS study. *Anticancer Res*. 2005 Sep-Oct;25(5):3469-80.
- Ault KA. Epidemiology and natural History of Papillomavirus Infections in Female Genital Tract. *Infectious Disease in Obstetric and Gynecology*. V 2(4):1-5. Atlanta. 2006.
- Lopes F, Latorre MRSO, Pignatari ACC, Buchalla CM. Prevalência de HIV, papilomavírus humano e sífilis na Penitenciária Feminina da Capital, São Paulo. Brasil. *Caderno de Saúde Pública*. 2001;17(6):1-13 .
- Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, et al; Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2007 Oct 18;357(16):1579-88.
- Zonta MA, Martins CS, Abel MNC. Correlação ente a colpocitologia inflamatória e a detecção do Papilomavírus Humano por Reação em Cadeia pela Polimerase (PCR). *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. São Paulo. 2005;37(2):103-05.
- Tworek JA, Jones BA, Raab S, Clary KM, Walsh MK. The value of monitoring human papillomavirus DNA results for Papanicolaou tests diagnosed as atypical squamous cells of undetermined significance: a College of American Pathologists Q-Probes study of 68 institutions. *Arch Pathol Lab Med*. 2007 Oct;131(10):1525-31.
- Bernard HU; Chan SY; Manos MM; Ong, CK; Villa, LL Delius, H; Peyton, CL; Bauer, HM; Wheeler, CM. Identification and assessment of known and novel Human Papillomavirus by polymerase chain reaction amplification, restriction fragment length polymorphism, nucleotide sequence, and phylogenetic algorithms. *J Infect Dis*. Baltimore. 1994;179:1077-85.
- Das Dore GB, Taromaru EK, Bonomi CG, Longatto-Filho A, Gilli NP, Matsubara S, Focchi J. Determinação da Infecção do Papilomavírus Humano por Captura Híbrida II: Correlação com Achados Morfológicos. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*. v. 17(4): 255-258. São Paulo. 2005.
- Gonçalves MA, Massad E; Burattini, MN; Villa, LL. Relationship between human papillomavirus (HPV) genotyping and genital neoplasia in HIV-positive patients of Santos City, São Paulo, Brazil. *Int J STD AIDS*. 1999 Dec;10(12):803-7
- Grce M, Husnjak K, Magdic L, Ilijas M, Zlacki M, Lepusic D, et al. Detection and typing of human papillomaviruses by polymerase chain reaction in cervical scrapes of Croatian women with abnormal cytology. *Eur J Epidemiol*. 1997 Sep;13(6):645-51.
- Noronha VL, Mello W, Villa LL, Brito A, Macedo R, Bisi F, et al. Papilomavírus humano associado a lesão de cérvix uterina. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1999;32(3):235-40.
- Soares CP. Papilomavírus humano (HPV) - Um estudo de revisão. *Revista de Ciências Farmacêuticas*. São Paulo. 1999;20(1): 11-34.
- Longatto Filho A, Pereira SM, Di Loreto C, Utagawa ML, Makabe S, Sakamoto Maeda MY, et al. DCS Liquid-based in more effective than conventional smears to diagnosis of cervical lesion: Study in high-risk population whit biopsy-based conformation. *Gynecol Oncol*. 2005 May;97(2):497-500
- Longatto-Filho A, Erzen M, Branca M, Roteli-Martins C, Naud P, Derchain SF, et al. Human papillomavirus testing as an optional screening tool im low-resource settings of Latin America: experience from the Latin America Screening study. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 May-Jun;16(3):955-62.
- Kaneshima EN, Bidoi CCG, Gabriel M, Suzuki LE, Consolaro MEL. Aplicação do Método PCR-RFLP para triagem de HPV em infecções cervicais de pacientes atendidas no Lepac, Universidade Estadual de Maringá. *Acta Scientiarum*. 2001;23 (3):731-7.

Correspondência

Marco Antonio Zonta

R. Dr. César, 72, conj. 42

02310-000 – São Paulo, SP

Tel: 5511-22819460/5511-29508464

mazona@unifesp.br

Prevalência de rubéola nos pacientes atendidos na Unidade Básica de Saúde Aurora, Campo Bom, RS

Prevalence of rubella in patients attended at the Aurora Basic Unit Health, Campo Bom, RS

Fernanda Baratieri Mota Röder¹

Luana Silveira de Carvalho¹

Rodrigo Stageemeier¹

Lisandra Chiament¹

Ivy Reichert Vital da Silva¹

Natália Höher Krug¹

Fabiana Aparecida Vieira²

Helena Schirmer²

Eloir Dutra Lourenço²

Renato Minozzo²

Resumo

Introdução: A rubéola é uma doença exantemática aguda, de origem viral. Sua transmissão ocorre por meio de contato de secreções de vias aéreas de pessoas infectadas ou por transmissão vertical. A síndrome da rubéola congênita (SRC) ocorre em função de infecção materna, durante os três primeiros meses de gestação, quando pode haver a invasão da placenta pelo vírus, com disseminação pelos tecidos embrionários, acarretando aborto espontâneo, natimortos e defeitos congênitos. A determinação dos anticorpos IgG e IgM específicos são muito importantes para o diagnóstico sorológico das infecções pela rubéola congênita pós-natal ou primária. O tratamento é relativo aos sintomas apresentados e o período de gestação da mãe. A vacinação é o procedimento mais eficaz, onde se adquire a imunidade, que é duradoura. **Objetivos:** Verificar a prevalência de rubéola nos pacientes atendidos na Unidade Básica de Saúde (UBS), em Campo Bom, no Rio Grande do Sul (RS), e examinar os fatores de risco da doença e susceptibilidade na população estudada. **Metodologia:** Estudo transversal, utilizando dados de 94 pacientes atendidos na UBS, em Campo Bom (RS), entre maio de 2005 e maio de 2009. Para a realização dos testes, foram coletadas 5 mL de sangue periférico com o paciente em jejum. Utilizou-se soro para dosar IgG e IgM antirrubéola, através do teste de ELISA. As amostras foram processadas no Laboratório de Biomedicina do Centro Universitário Feevale, em Novo Hamburgo (RS). **Resultados:** Dos 94 pacientes com faixa etária dos 2 aos 51 anos, 87 (92,5%) eram do sexo feminino, sendo que, 15 destes (17,2%) estavam em período gestacional e 7 (7,4%) eram do sexo masculino. Dos pacientes analisados, 89 (94%) apresentaram IgG positivo. **Conclusão:** O presente estudo demonstrou que a população avaliada pode ter adquirido imunidade através de infecção primária ou por vacinação, diminuindo, dessa maneira, o contágio nos grupos de risco.

Palavras-chave

Rubéola; Elisa; Gestação

INTRODUÇÃO

A rubéola é uma patologia viral aguda,⁽¹⁾ muito contagiosa, que se transmite com extrema facilidade.⁽²⁾ O vírus é membro da família *Togaviridae*, gênero *Rubivirus*,⁽²⁾ e infecta, exclusivamente, a espécie humana, de forma que a manutenção desse patógeno na natureza depende da existência, na comunidade, de indivíduos suscetíveis.⁽³⁾ A rubéola acomete, principalmente, crianças, adolescentes e adultos jovens.⁽⁴⁾ É uma doença de evolução benigna e, em 50% dos casos, ocorre de forma assintomática. A transmissão ocorre por meio de contato de secreções de vias aéreas de pessoas infectadas, ao tossir, falar ou espirrar, por contato indireto e, também, por transmissão vertical.^(2,5) Na ocorrência de processo congênito, decorrente de infecção materna, no primeiro trimestre de

gestação, pode haver invasão do complexo placenta-feto pelo antígeno, com disseminação pelos tecidos embrionários, podendo resultar em aborto espontâneo, natimorto e defeitos congênitos.^(3,6)

Manifestações Clínicas da Rubéola Adquirida

O indivíduo enfermo pode apresentar manchas avermelhadas na pele, chamadas de exantemas, que iniciam pelo pescoço, posteriormente, alastram-se pelo tronco, pernas e braços.⁽⁵⁾ Os sinais desenvolvem-se rapidamente, por isso a patologia é considerada aguda. O exantema tem permanência de cinco a dez dias, coincidindo, geralmente, com o início de febre, que é baixa.⁽⁵⁾ Podem estar presentes alguns sintomas gripais, dor de cabeça, dores generalizadas, conjuntivite, coriza e tosse.⁽²⁾

¹Biomédico(a) do Projeto Ações Biomédicas na Comunidade – Universidade Feevale.

²Coordenador(a) do Projeto Ações Biomédicas na Comunidade – Universidade Feevale.

Artigo recebido em 10/03/2010

Artigo aprovado em 18/12/2014

Manifestações Clínicas da Síndrome da Rubéola Congênita

A rubéola é adquirida no primeiro trimestre de gestação, acarretando um risco de 90% de malformações congênitas no feto, que são conhecidas como Síndrome da Rubéola Congênita (SRC).^(2,3)

A partir de 1941, descreveram-se as primeiras manifestações da SRC.⁽⁷⁾ Essas manifestações podem ser transitórias e incluir hepato-esplenomegalia, púrpura trombocitopenia e icterícia,⁽³⁾ ou, permanentes, entre essas, catarata, surdez, anormalidades cardiovasculares, retardo mental,⁽⁸⁾ displasia de retina, coriorretinite, microcefalia e lesão cerebral ou, ainda, manifestações tardias, como é o caso do *diabetes mellitus*.⁽³⁾

A ação teratogênica do vírus da rubéola sobre o organismo do feto se faz por meio de dois mecanismos, a saber, infecção persistente, que pode se prolongar desde a fase embrionária até vários meses após o nascimento, e inibição da atividade mitótica das células embrionárias, afetando o crescimento e a diferenciação celular, levando à ausência completa de órgãos ou à formação defeituosa destes.⁽³⁾

Crianças com SRC podem transmitir o vírus e contaminar outros indivíduos até um ano após o nascimento. A transmissão do vírus é maior nos primeiros meses de vida e ocorre por meio de objetos contaminados pelas secreções nasofaríngeas, sangue, urina e fezes de recém-nascidos infectados.⁽⁵⁾

Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico laboratorial é de fundamental importância para mulheres grávidas e programas de imunização.^(6,9) A infecção pelo vírus da rubéola é diagnosticada por vários exames sorológicos,⁽¹⁰⁾ que visam à detecção de anticorpos.⁽²⁾ Os anticorpos da classe IgM reativos para rubéola podem ser detectados por um período de 4 a 6 semanas, após o exantema.⁽¹¹⁾ Estes são úteis para identificar infecção aguda, raramente uma reinfecção, e é positivo em casos de vacinação.⁽²⁾ Neste sentido, uma reação positiva para IgM deve ser interpretada como uma infecção recente pelo vírus da rubéola, ocasionando, simultaneamente, o aumento de anticorpos IgG no soro.⁽⁸⁾

A detecção isolada de anticorpos IgM antirrubéola não permite diferenciar infecção primária ou reinfecção. Para esses casos, a mensuração de anticorpos IgG é vantajosa, uma vez que, no caso de infecção primária recente, há um aumento transitório de IgM antirrubéola, seguido por aumento de IgG específica, que é detectável a partir da quarta semana de infecção. Entretanto, na resposta imune secundária, ocorre aumento de IgG específica e, ao mesmo tempo, diminuição do teor de IgM antirrubéola.⁽¹²⁾

Para a mais adequada avaliação dos exames é necessária a detecção de anticorpos IgM antirrubéola associada a um estudo de soroconversão de IgG específica, a realização

de uma boa anamnese e de um bom exame físico e conhecer e correlacionar, corretamente, os resultados com as fases da doença.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo transversal utilizando dados de 94 pacientes atendidos na Unidade Básica de Saúde Aurora (UBS-Aurora), em Campo Bom, RS, entre maio de 2005 e maio de 2009, com a finalidade de determinar a prevalência de anticorpos para rubéola, na população avaliada. Foram coletados dados na ficha cadastral de cada paciente como faixa etária, sexo e período gestacional daquelas pacientes do sexo feminino. Para a realização dos testes sorológicos, foram coletadas 5 mL de sangue e, para dosar IgG e IgM antirrubéola pelo método imunoenzimático (ELISA), foi empregado soro sanguíneo. A interpretação dos resultados foi baseada no valor de *cutt-off* de cada reação. As amostras foram processadas no Laboratório de Biomedicina do Centro Universitário Feevale, em Novo Hamburgo (RS). A eticidade da pesquisa foi discutida pela Coordenação do Projeto Ações Biomédicas na Comunidade.

RESULTADOS

Foram analisadas 94 amostras de pacientes com faixa etária entre 2 e 51 anos de idade, sendo que 87 (92,5%) eram do sexo feminino e apresentavam faixa etária entre 13-35 anos. No entanto, 15 (17,2%) destas encontravam-se em período gestacional. Do total de pacientes analisados, 7 (7,4%) eram também do sexo masculino.

A proporção de soros reagentes para anticorpos da classe IgG foi de 94% (89 pacientes), o que pode indicar a presença de anticorpos antirrubéola, refletindo uma infecção passada, uma reinfecção ou uma suposta imunidade, e apenas 6% de não reagentes (5 pacientes). Dos pacientes que apresentaram resultado não reagente para IgG, todos eram do sexo feminino com faixa etária de 21-49 (média de idade 29 anos). Relativamente, à IgM, 100% das amostras apresentaram resultado não reagente, demonstrando não haver uma infecção recente pelos vírus da rubéola.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Este é o primeiro estudo de prevalência de rubéola nos pacientes atendidos na Unidade Básica de Saúde Aurora, em Campo Bom. Consideraram-se suscetíveis os pacientes que não apresentaram anticorpos contra o vírus da rubéola e aqueles que apresentaram anticorpos da classe IgM, isoladamente ou em associação com anticorpos da classe IgG. Foram classificados, na condição de imunes, os pacientes que apresentaram somente anticorpos da classe IgG específicos para o vírus da rubéola.

A rubéola pode ser, em muitos casos, assintomática na mãe, entretanto, pode trazer graves consequências para

o feto.⁽¹³⁾ Se a virose for adquirida, durante o primeiro trimestre de gravidez, pode acarretar risco de malformações congênitas,⁽¹²⁾ ocorrer aborto, morte uterina ou no momento do parto.⁽⁵⁾ Um importante componente dos cuidados pré-natal é o reconhecimento dessa infecção na mãe e no feto, através de investigação laboratorial de IgG e IgM.^(5,13) Das amostras analisadas, 15,95% foram de pacientes do sexo feminino que estavam em período gestacional.

A importância epidemiológica da rubéola está representada pela possibilidade de ocorrência da Síndrome da Rubéola Congênita (SRC), que atinge o feto ou os recém-nascidos cujas mães se infectaram durante a gestação.⁽¹⁴⁾ Recomenda-se, desse modo, a vacinação seletiva das mulheres em idade fértil contra a rubéola, como forma segura de prevenir as manifestações relacionadas à SRC. No entanto, a vacinação não deve ser administrada durante o período gestacional, pois é composta de vírus atenuado que são capazes de desencadear uma infecção e podem atravessar a barreira placentária, infectando o feto.⁽¹²⁾ No presente estudo, 94% das amostras analisadas apresentaram resultado reagente para rubéola IgG, o que indica imunidade natural ou adquirida e, conseqüentemente, menor risco de infecção para os indivíduos suscetíveis.

Abstract

Introduction: Rubella is an acute exanthematous disease of viral origin. It is transmission occurs through contact of airway secretions of infected people or by vertical transmission. The congenital rubella syndrome (CRS) occurs due to maternal infection during the first 3 months of pregnancy, can occur when the invasion of the placenta by the virus to spread by the embryonic tissues, leading to miscarriage, stillbirth and birth defects. The determination of IgG and IgM specific are very important for the serological diagnosis of congenital rubella infection by postnatal or primary. The treatment is on the symptoms and the gestation period of the mother. Since the vaccination the most effective procedure, which is acquired immunity, which is long lasting. **Objectives:** To assess the prevalence of rubella in patients enrolled in the Basic Health Unit in Campo Bom, Rio Grande do Sul (RS). To examine the risk factors and disease susceptibility in the population. **Methodology:** Cross-sectional study using data from 94 patients treated in the Basic Health Unit in Campo Bom (RS) between May 2005 and May 2009. For the tests, were collected 5 mL of peripheral blood with the patient fasting, serum was used for measuring rubella IgG and IgM by ELISA. The samples were processed at the Laboratory of Biomedicine in the Feevale University Center in Novo Hamburgo (RS). **Results:** Of 94 patients, aged from 2 to 51, 87 (92.5%) were female, and 15 of these (17.2%) are in the gestational period and 7 (7.4%) is male. Of the patients studied, 89 (94%) had positive IgG which could mean the effectiveness of public awareness of the need for prevention of rubella. **Conclusion:** This study demonstrates that the study population may have acquired immunity through primary infection or through vaccination, decreasing the spread of disease in risk groups.

Keywords

Rubella; Elisa; Gestation

REFERÊNCIAS

1. Figueiredo CA, Afonso AMS, Oliveira MI, Souza LTM, Sato HK, Azevedo RS. Soroprevalência da rubéola na população urbana e rural de Guaratinguetá. Rev. Assoc. Med. Brás. 2009;55(2):1-4.
2. Oliveira JBA. Exames laboratoriais para o clínico. Rio de Janeiro: MEDSI, 2003.
3. Fonseca SMD, Dantas VCR, Dantas MT, Fernandes JV. Avaliação do estado imune de mulheres em idade reprodutiva em relação ao vírus da rubéola. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 1999;21(5):261-6.
4. Figueiredo CA, et al. - RC-IAL cell line: sensitivity of rubella virus grow. Rev. Saúde Pública. 2000;34(4):353-7.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Brasil livre da Rubéola. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
6. Oliveira SA, et al. - Diagnosis of rubella infection by detecting specific immunoglobulin M antibodies in saliva samples: a clinic-based study in Niterói, RJ, Brazil. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2000;33(4):335-9.
7. Morice A, Ulloa-Gutierrez R, Ávila-Aguero M. Congenital rubella syndrome: progress and future challenges. Expert Rev. Vaccines, 8(3), 323- 331(2009).
8. Holliday MCD, Lebaron CW, Allensworth, et al. A Large Rubella Outbreak with spread from the work place to the community. Jama, 284 (21):2733-2739, 2000.
9. Oliveira MI, Curti SP, Figueiredo CC, Afonso AMS, Theobaldo M, Azevedo RS, Durigon EL. Rash after measles vaccination: laboratory analysis of cases reported in São Paulo, Brasil. Rev. Saúde Pública. 2002;36(2):155-9.
10. Nakaiaima T, et al. Laboratory diagnosis of measles and rubella infection. Vaccine. 2009;27(24):3228-9.
11. Oliveira MJC, et al. Frequência de sarampo, rubéola, dengue e eritema infeccioso entre casos suspeitos de sarampo e rubéola no estado de Pernambuco, no período de 2001 a 2004. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2008;41(4):338-44.
12. Hamkar, R.; Jalilvandi S.; Abdolbaghi M.H.; Jelyani K.N.; A; Esteghamati, A.; Mohktari-Azad T.; Nategh R. - Distinguishing between primary infection and reinfection with rubella vaccine virus by IgG avidity assay in pregnant woman. Eastern Mediterranean Health Journal, 15 (1): 95-104, 2009.
13. Tamer, G. S.; Dundar, D.; Caliskan, E. - Seroprevalence of Toxoplasma gondii, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in western region of turkey. Clin. Invest. Med., 32 (1): 43-47, 2009.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Rubéola. In: Guia de vigilância epidemiológica. 6 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005, p.633.

Correspondência

Fernanda Röder

Universidade Feevale.

Campus II, ERS-239, 2755,

93525-075 – Novo Hamburgo, RS

email: f_bmota@hotmail.com

Prevalência e suscetibilidade a antimicrobianos em infecções do trato urinário em Uruguaiana, RS, Brasil

Prevalence and antimicrobial susceptibility in urinary tract infections in Uruguaiana, RS, Brazil

Daiandra de Almeida Fagundes¹

Ílson Dias da Silveira²

Mariluci Souza Disconzi³

Resumo

O estudo da prevalência de bactérias e suscetibilidade a antimicrobianos é fundamental para o entendimento dos riscos e das medidas preventivas que devem ser tomadas em relação aos processos infecciosos. O presente trabalho teve como objetivo avaliar a prevalência bacteriana, a partir de amostras biológicas de urina, e a suscetibilidade aos antibióticos comumente utilizados na prática clínica. Foram analisadas 226 uroculturas com crescimento microbiano acima de 100.000 UFC/mL, em um laboratório privado, durante o período de abril de 2008 a agosto de 2009, na cidade de Uruguaiana, RS. Para este estudo, foram considerados os dados: espécie encontrada e sexo dos pacientes. Foram analisados, separadamente, os índices de resistência da bactéria *Escherichia coli* aos antimicrobianos: amoxicilina, ampicilina, sulfametoxazol + trimetoprima, cefaclor, cefadroxil, norfloxacin, amoxicilina + ácido clavulâmico e tetraciclina. *E. coli* foi a bactéria mais isolada nas ITU comunitárias. Os antibióticos cefaclor e norfloxacin foram considerados os mais adequados para o tratamento empírico de pacientes adultos, na região geográfica avaliada.

Palavras-chave

Infecção urinária; Prevalência bacteriana; Suscetibilidade a antimicrobianos

INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) é definida como a presença de bactérias em localizações como bexiga urinária, rins, ureteres e uretra, decorrente de colonização ou invasão de tecidos.⁽¹⁻⁵⁾ É uma das infecções mais comuns⁽⁶⁾ e possui relevante predomínio entre as mulheres, em função da uretra feminina ser mais curta, favorecendo a colonização pela microbiota fecal.⁽⁷⁾ Homens também são acometidos, porém, com menor frequência.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Outro aspecto relevante é a contaminação pelo ato sexual.^(11,12)

A ITU pode ocorrer em todas as idades, havendo, contudo, um relato maior, em faixa etária, como em crianças até 6 anos de idade, mulheres jovens e idosos com mais de 60 anos.⁽⁹⁾

Os maiores responsáveis pelas ITU são microrganismos Gram-negativos, com significativo destaque para a *Escherichia coli*. No entanto, outros membros das enterobactérias, também, estão envolvidos, como *Klebsiella* sp, *Enterobacter* sp, *Proteus* sp, *Pseudomonas* sp, entre outros.⁽¹⁰⁾ No grupo das bactérias Gram-positivas, o *Staphylococcus*

sp e *Enterococcus* sp, surgem como principais causadores de infecções urinárias, principalmente, em pacientes hospitalizados.⁽¹³⁾

A *E. coli* é responsável por 80% a 90% das infecções urinárias adquiridas na comunidade.⁽¹⁴⁾ Normalmente, a contaminação se faz por via ascendente, isto é, a *E. coli* proveniente da microbiota intestinal atinge a uretra, passando, em seguida, para a bexiga, e, eventualmente, para as vias urinárias superiores.⁽¹⁵⁾

Esses organismos, tanto Gram-negativos, como Gram-positivos, frequentemente apresentam resistência a múltiplos antimicrobianos.⁽¹³⁾ Para o tratamento da ITU é fundamental que o antibiótico escolhido alcance uma elevada concentração, tanto sanguínea como urinária, para que se obtenham índices de concentração inibitória mínima adequados contra os patógenos urinários.⁽¹⁶⁾

Dentre os diferentes antimicrobianos existentes, ressaltam-se a amoxicilina, ampicilina, sulfametoxazol + trimetoprima, cefaclor, cefadroxil, norfloxacin, amoxicilina + ácido clavulâmico e tetraciclina. A norfloxacin e a ciprofloxacina pertencem à mesma classe das fluorquinolonas. A nitrofurantoína, sulfametoxazol/trimetoprima e ampicilina

¹Acadêmica, Ciências Biológicas, PUCRS - Campus Uruguaiana, RS.

²MSc. Professor, PUCRS - Campus Uruguaiana, RS.

³MSc. Professor, Laboratório de Fitopatologia, PUCRS - Campus Uruguaiana, RS

Artigo recebido em 26/05/2011

Artigo aprovado em 18/12/2014

pertencem à classe dos nitrofuranos, das sulfonamidas e penicilinas, respectivamente. Caracterizam-se por serem de amplo espectro e ter ação contra microrganismos Gram-negativos e Gram-positivos.⁽¹⁷⁾

A resistência bacteriana aos antibióticos é um crescente problema mundial,⁽¹⁸⁾ gerado por processos seletivos naturais e pela utilização ostensiva de antibióticos. Esse fenômeno pode levar à exposição de indivíduos a várias bactérias e à superinfecção, além de poder gerar epidemias de cepas resistentes.⁽²⁰⁾

O presente estudo teve como objetivo avaliar a prevalência bacteriana nas ITU e sua suscetibilidade aos agentes antimicrobianos de uso clínico, em Uruguaiana, RS. Este trabalho tem, ainda, como intuito, colaborar com os profissionais de saúde da região nas suas escolhas acerca do melhor antimicrobiano a ser empregado.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados os dados de 226 uroculturas com crescimento bacteriano acima de 100.000 UFC/mL, em um laboratório privado, durante o período de abril de 2008 a agosto de 2009. Os dados foram coletados dos arquivos do Laboratório Biosul Análises Clínicas®, no município de Uruguaiana, RS.

A análise da sensibilidade aos antimicrobianos foi procedida com os microrganismos de maior prevalência na região, a saber: *E. coli*, *Staphylococcus aureus* e *Proteus mirabilis*, frente aos antibióticos sulfametoxazol+trimetopina (25 µg); norfloxacin (10 µg); cefaclor (30 µg); amoxicilina (10 µg); amoxicilina+ácido clavulâmico (30 µg); tetraciclina (30 µg); ampicilina (10 µg) e cefadroxil (30 µg). Para este estudo, foram considerados apenas os seguintes dados: espécie bacteriana encontrada e sexo dos pacientes. Os dados foram analisados no programa Excel 2007.

As amostras foram constituídas de jato médio de urina matinal. Os pacientes foram orientados a realizar uma higienização prévia da região genital. A urocultura foi processada, conforme descrito por Pilonetto e Pilonetto.⁽²²⁾ Resumidamente, as amostras foram semeadas, pelo método da alça calibrada de 0,01mL, em agar CLED (cistina-lactose eletrólito deficiente) e agar MacConkey. Em seguida, as culturas foram incubadas por 24-48 horas, a 35°C. Após isolamento primário, as amostras foram submetidas à identificação.

O teste de sensibilidade aos antimicrobianos foi realizado, segundo a técnica de Kirby-Bauer.^(22,23) Para tanto, as bactérias isoladas foram semeadas, em meio de Mueller-Hinton (Himedia®), onde foram colocados os discos de papel de filtro, embebidos com as drogas a serem avaliadas (Cefar®). As placas foram incubadas, aerobicamente, por 18 a 24 horas, em temperatura de 35°-37°C. A interpretação foi realizada através da medida do halo de inibição, de acordo com as Norma de Desempenho para Testes de Sensibilidade Antimicrobiana (Anvisa).^(24,25)

RESULTADOS

Dentre as 226 uroculturas realizadas (Figura 1), o microrganismo de maior prevalência foi *E. coli*, com 151 (66,8%) isolamentos, seguido de *S. aureus*, com 10 (4,4%) isolamentos, e *P. mirabilis*, com 7 (3,0%) dos isolados. Outras bactérias foram *Citrobacter* sp., *Proteus vulgaris* e *Serratia rubidaea*, com 6 isolados, *Klebsiela oxytoca*, *Klebsiela* sp. e *Staphylococcus epidermidis*, com 5 isolados, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas* sp., *Staphylococcus saprophyticus* e *Streptococcus* sp., com 3 isolados, seguidas por *Enterococcus* sp., *Enterobacter* sp., *Klebsiela pneumoniae*, *Providencia* sp., *Proteus* sp. e *Serratia liquefaciens*, com 2 isolados. *Morganella morganii* apresentou apenas um isolamento.

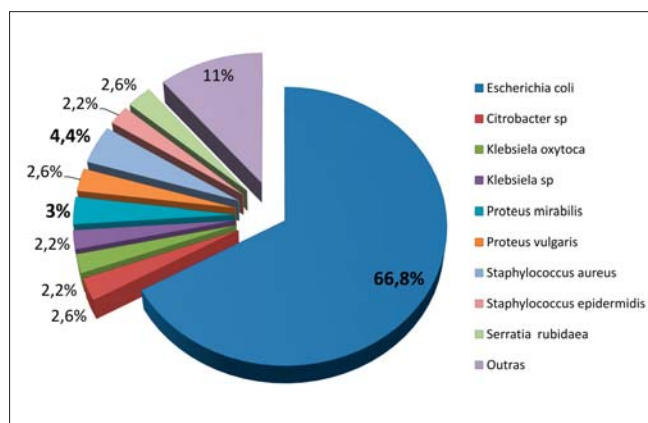


Figura 1. Bactérias isoladas em 226 amostras de urina de pacientes com ITU.

A maioria dos pacientes era do sexo feminino, representando um total de 85% (n=193), enquanto que o sexo masculino representou apenas 11% (n=24) da população estudada. Cerca de 4% (n=9) dos registros não estavam identificados quanto ao sexo.

E. coli foi a bactéria de maior prevalência, em ambos os sexos. A bactéria *M. morganii* foi encontrada somente no sexo masculino. *S. aureus*, *P. mirabilis*, *Klebsiela* sp., *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *Streptococcus* sp., *Enterobacter* sp., *Proteus* sp., *K. pneumoniae*, *Providencia* sp. e *S. liquefaciens* foram isoladas somente no sexo feminino. *E. coli* apresentou maior sensibilidade (Figura 2) ao cefaclor (80,1%) e norfloxacin (84,1%). A associação sulfametoxazol-trimetoprima (STX-TMP) apresentou um índice de resistência de 56,2%. O índice de resistência à ampicilina também foi elevado (58,2%).

S. aureus (Figura 3) apresentou elevado índice de sensibilidade para os antimicrobianos cefaclor (100%) e cefadroxil (100%), seguido de norfloxacin (70%). Os índices de resistência foram altos para amoxicilina (70%), amoxicilina+ácido clavulâmico (60%), ampicilina (50%) e tetraciclina (50%).

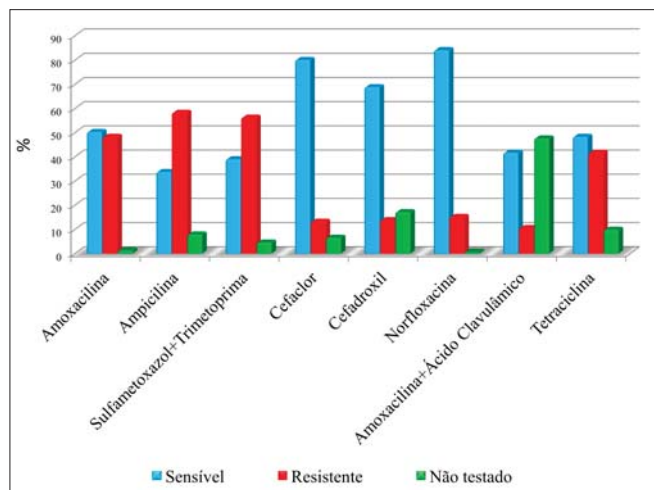


Figura 2. Sensibilidade de *Escherichia coli* aos antimicrobianos testados.

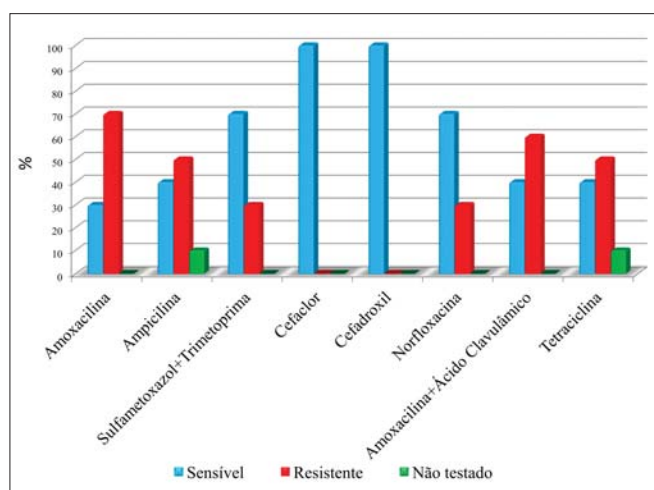


Figura 3. Sensibilidade de *Staphylococcus aureus* aos antimicrobianos testados.

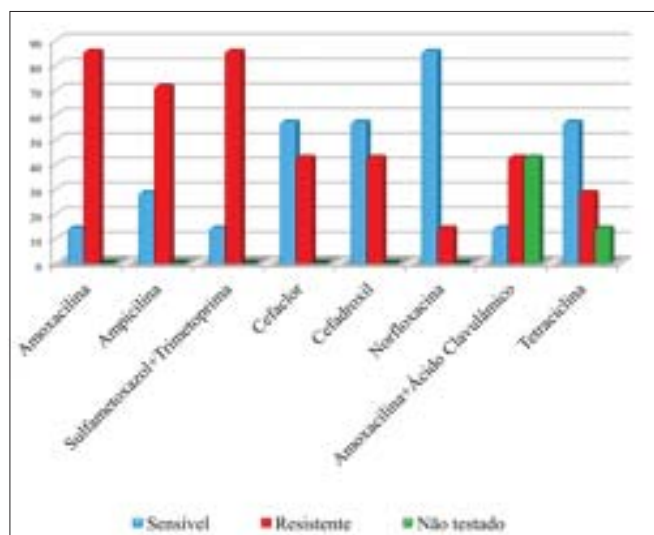


Figura 4. Sensibilidade de *Proteus mirabilis* aos antimicrobianos testados.

A bactéria *P. mirabilis* (Figura 4) apresentou grande sensibilidade aos antimicrobianos norfloxacin (85%), cefaclor (57%), cefadroxil (57%) e tetraciclina (57%), sendo resistente à amoxicilina e sulfametoxazol+trimetoprima, em 85% dos casos, e à ampicilina, em 71%.

DISCUSSÃO

O presente trabalho mostrou que *E. coli*, *S. aureus* e *P. mirabilis* foram as três principais espécies bacterianas recuperadas de ITU adquirida na comunidade, na população estudada. Este resultado está de acordo com as investigações realizadas em outras regiões do Brasil e do mundo.⁽²⁶⁻²⁹⁾ Dos Gram-negativos, *E. coli* foi a mais frequente. Outros trabalhos também corroboram com o apresentado aqui, quando relatam que *E. coli* é o principal microrganismo causador de infecções do trato urinário.^(11,12,30-32) De fato, bactérias Gram-negativas do trato normal do intestino são as que mais estão associadas a infecções urinárias.^(33,34) A literatura informa que cerca de 70%-95% das ITU adquiridas na comunidade⁽³⁵⁾ são causadas por *E. coli* tanto no sexo feminino quanto no masculino.

Entre as bactérias Gram-positivas, o *S. aureus* se destacou como o segundo microrganismo mais frequente, o que está de acordo com outros estudos realizados.^(30,36,37) A *S. aureus* tem sido relatada como um dos principais agentes de infecções graves, por apresentar resistência a vários antibióticos comumente utilizados na clínica.⁽³⁸⁾

A terceira bactéria mais encontrada foi *P. mirabilis* que é uma das espécies mais importantes clinicamente, sendo responsável por 10% de ITU não complicadas, bem como é o quinto patógeno responsável por infecções urinárias hospitalares.⁽²⁷⁾ As espécies do gênero *Proteus* são comumente encontradas no trato intestinal humano, como parte de sua microbiota. A espécie *P. mirabilis* causa 90% das infecções determinadas pelo gênero *Proteus*.⁽³⁹⁾

As infecções urinárias são mais comuns em mulheres, pela anatomia da região genital. Apenas 10,6% dos pacientes estudados foram do sexo masculino (n=24). Nos homens, verifica-se uma menor frequência de infecções do trato urinário, também, por motivos anatómicos, tendo em vista o maior comprimento uretral, e pelo fluxo urinário e o fator antibacteriano prostático, que atuam como protetores.⁽³²⁾

Os testes de sensibilidade a antimicrobianos são indicados para avaliação e escolha da melhor droga a ser empregada numa terapêutica anti-infecciosa (preditor de sucesso).⁽⁴⁰⁾ Nesta pesquisa, *E. coli* apresentou sensibilidade a cefaclor (80,1%) e norfloxacin (84,1%), corroborando com outros trabalhos que descreveram alta sensibilidade de *E. coli* a essas drogas.^(31,41) Amoxicilina apresentou índices de sensibilidade e resistência muito próximos, 50,3% e 48,3%, respectivamente. O índice de resistência à ampicilina também foi elevado, confirmando estudos anteriores que mostraram a relação entre o uso de antibióticos e o aumento da resistência de *E. coli* à ampicilina e sulfa-

metoxazol-trimetoprima.⁽⁴²⁾ Tem-se estimado que, para cada dez indivíduos com infecção urinária, que venham a ser medicados com essas drogas, aproximadamente um estará sujeito a fracasso terapêutico.⁽⁴³⁾

Cefadroxil e amoxicilina + ácido clavulâmico apresentaram índices de resistência pouco elevados em relação aos outros antimicrobianos, sendo que a associação amoxicilina + ácido clavulâmico não foi testada, em 47,6% das amostras.

O *S. aureus* apresentou 100% de sensibilidade para os antimicrobianos cefaclor e cefadroxil, seguidos por norfloxacin (70%). Os níveis de resistência foram elevados para amoxicilina (70%) e amoxicilina+ácido clavulâmico (60%). Dentre os agentes de infecções hospitalares, o *S. aureus* encontra-se como o microrganismo com maior índice de morbidade e mortalidade.⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾ Segundo a literatura, esse organismo é reconhecido como o principal agente etiológico das infecções urinárias, em mulheres e jovens sexualmente ativos.^(2,47-49)

P. mirabilis apresentou elevado índice de resistência para os antibióticos amoxicilina (85%), ampicilina (71%) e sulfametoxazol+trimetoprima (85%). Os índices de sensibilidade foram de 87% para norfloxacin e 57% para cefaclor, cefadroxil e tetraciclina. Diversas pesquisas têm chamado a atenção para o crescimento da resistência à norfloxacin, o que está relacionado à utilização frequente desse antimicrobiano na profilaxia de infecções e na terapia de ITU.^(50,51) Porém, neste estudo, as três bactérias apresentaram nível significativo de sensibilidade a esse antimicrobiano. A associação sulfametoxazol-trimetoprima (STX-TMP), um dos antimicrobianos mais usados na prática clínica, apresentou um alto nível de resistência, para os microrganismos testados. A resistência ao STX-TMP foi alta (15%-20%) e está relacionada a falhas no tratamento. A recomendação é de que, em áreas onde a resistência local é menor do que 20%, a terapêutica com STX-TMP seja realizada, porém, em áreas onde a resistência local é maior do que 20%, o tratamento com essa droga deve ser evitado.⁽⁵²⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Escherichia coli foi a bactéria mais isolada nas ITU comunitárias, tanto no sexo feminino, quanto no sexo masculino, sendo seu perfil de sensibilidade determinante na opção de tratamento.

A escolha do antimicrobiano deve levar em consideração a eficácia clínica frente ao agente bacteriano, os custos de utilização e o perfil de sensibilidade. Baseado nos padrões de sensibilidade, cefaclor e norfloxacin demonstraram ser adequados para o uso em pacientes adultos, na região geográfica estudada. Além destes, também pode ser prescrito para utilização no município de Uruguaiana, o antimicrobiano cefadroxil. Visto que a resistência à sulfametoxazol-trimetoprima se encontrava acima de 20%, essa não deve ser a droga de primeira escolha.

Considerando o custo, disponibilidade e efetividade dos antimicrobianos, o tratamento das ITU se traduz em um grande desafio para as equipes médicas, quanto à escolha do antibiótico mais adequado, principalmente, em centros menores, onde os recursos são escassos.

Abstract

The verification of the prevalence of bacteria and antimicrobial susceptibility are essential to raise awareness of the risks and preventive measures to be taken in relation to infections that they cause. This study aimed to evaluate bacterial prevalence from urine samples and the susceptibility of microorganisms to antimicrobial agents commonly used in clinical practice. Were analyzed 226 urine cultures with microbial growth above 100,000 CFU/mL in a private laboratory, during the period April 2008 to August 2009 in the city of Uruguaiana, RS. For this study were considered: species found and patient sex. We analyzed separately the rates of resistance of the bacterium Escherichia coli to antimicrobials: amoxicillin, ampicillin, sulfamethoxazole+trimethoprim, Cefaclor, Cefadroxil, Norfloxacin, amoxicillin+clavulanic acid and tetracycline. E. coli bacteria were the most isolated from UTI community. Antibiotics cefaclor and norfloxacin have the appropriate therapeutic profile for the empirical treatment of adult patients in evaluated geographic region.

Keywords

Urinary infection; Bacterial prevalence; Antimicrobial susceptibility

REFERÊNCIAS

1. Bianco G, Machado AL, Petry JL. Padrões de sensibilidade e resistência da *Escherichia coli* frente a nove antimicrobianos em comunidades no rio Grande do Sul. Rev. Phar. Brás. 2002;9(10):82-7.
2. Camargo ILBC, et al. Diagnóstico Bacteriológico das Infecções do Trato Urinário - Uma revisão técnica. Medicina, Ribeirão Preto, 34: 70-78, jan./mar. 2001.
3. Carneiro M, et al. Frequência de Microrganismos Causadores de Infecções Urinárias Hospitalares em Pacientes do Hospital Geral de Fortaleza. 2005;37(4):243-6.
4. Koch VH, Zuccolotto SMC. Infecções do trato urinário: em busca de evidências. J. Pediatr. 2003;79(1).
5. Salzer W, et al. Infecções do trato urinário; Segredos de infectologia: respostas necessárias ao dia a dia em rounds, na Clínica em Exames Orais e Escritos. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 2000.
6. Valiquette L. Urinary tract infections in women. Can J Urol. 2001 Jun;8 Suppl 1:6-12.
7. Blatt JM, Miranda M do C. Perfil dos microrganismos causadores de infecções do trato urinário em pacientes internados. Rev Panam Infectol. 2005;7(4):10-14.
8. Hooton TM. Pathogenesis of urinary tract infections: an update. J Antimicrob Chemother. 2000 Aug;46 Suppl A:1-7.
9. Dalbosco V, et al. Infecções do Trato Urinário. Rev. Bras. de Med. 2003;60(6):320-36.
10. Heilberg I P, Schor N. Abordagem diagnóstica e terapêutica na Infecção do Trato Urinário (ITU). Rev. Assoc. Méd. Bras. 2003; 49 (1):109-16.
11. Spiegel C. Bacterial vaginosis. Clin Microbiol. 1991;4:485-502.
12. Schaechter M. et al. Microbiologia: mecanismos das doenças infecciosas. 3A ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
13. Mims C, et al. Infecções do Trato Urinário. In: _____. Microbiologia Médica. pág. 221-228, 1999.
14. Koch CR, et al. Resistência antimicrobiana dos uropatógenos em pacientes ambulatoriais, 2000-2004. Rev Soc Bras Med Trop. 2008;41(3):277-81.

15. Arruda R. A frequência e a susceptibilidade de bactérias que causam infecções do trato urinário no hospital da criança, Uberaba Minas Gerais. AC&T Científica, vol 4, número 1, 16/02/09.
16. Zeringota RG, Carvalho FJW de. Tratamento da infecção não complicada do trato urinário. 2005 Disponível em: <http://www.cibersaude.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=2964>Acessado em 13/10/2010.
17. Queiroz CA, Felício VPT. Infecções Urinárias de Origem Bacteriana em Pacientes Atendidos em Laboratórios de Análises Clínicas de Presidente Olegário - Mg. NewsLab - edição 101 - 2010
18. Meirelles-Pereira F de, et al. Ecological aspects of the antimicrobial resistance in bacteria of importance to human infections. Braz J Microbiol. 2002;33:287-93.
19. Pérez DRM. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en La práctica diaria. Inf. Ter Sist. Nac. Salud. 1998;22(3):57-67.
20. Medial Saúde. As super bactérias do futuro. Disponível em: <http://www.medialsaude.com.br/medicinaPreventiva.asp>. Acessado em 02 de junho de 2009
21. Pires MCS, et al. Prevalência e suscetibilidades bacterianas das infecções comunitárias do trato urinário, em Hospital Universitário de Brasília, no período de 2001 a 2005. Rev Soc Bras Med Trop. 2007 nov-dez;40(6):643-7.
22. Pilonetto M, Pilonetto D. Manual de procedimentos laboratoriais em microbiologia: POPs em microbiologia. Curitiba: Microscience, 1998.
23. Figueiredo EAP de, et al. Pseudomonas Aeruginosa: Frequência de Resistência a Múltiplos Fármacos e Resistência Cruzada entre Antimicrobianos no Recife/PE. Jou. Of clin. Microb., p. 1524-1527 Vol. 33, No. 6, 2007
24. Wilder, M. A. Norma de Desempenho para Testes de Sensibilidade Antimicrobiana, 15º Suplemento Informativo da ANVISA. Disponível em <www.anvisa.gov.br/reblas/reblas_public_teste_sensibilidade.pdf> Acessado em 02 de junho de 2009.
25. Padronização dos Testes de Sensibilidade a Antimicrobianos por Disco difusão: Norma Aprovada - Oitava Edição. Vol. 33 (1): Manual CLSI, 2007.
26. Camargo CBS, et al. Infecção de vias urinárias na comunidade de Ribeirão Preto, SP: etiologia, sensibilidade bacteriana a antimicrobianos e implicações terapêuticas. Medicina (Ribeirão Preto) 35:173-178, 2002.
27. Gales AC, Sader HS, Jones RN; SENTRY Participants Group (Latin America). Urinary tract infection trends in Latin American hospitals: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2000). Diagn Microbiol Infect Dis. 2002 Nov;44(3):289-99.
28. Queiroz K, Poletto RC. Suscetibilidade antimicrobiana de uropatógenos em pacientes ambulatoriais na Cidade de Goiânia, GO. Rev Soc Bras Med Trop. 2005;38:416-20.
29. Raz R, Chazan B, Kennes Y, Colodner R, Rottensterich E, Dan M, et al; Israeli Urinary Tract Infection Group. Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with a high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens. Clin Infect Dis. 2002 May 1;34(9):1165-9.
30. Kazmirczak A. et al. Caracterização das infecções do trato urinário diagnosticadas no município de Guarani das Missões - RS. RBAC. 2005;37(4):205-7.
31. Hörner R, et al. Prevalência de microrganismos em infecções do trato urinário de pacientes atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria. RBAC. 2006;38(3):147-50.
32. Muller EV, Santos DF Dos, Corrêa NAB. Prevalência de microrganismos em infecções do trato urinário de pacientes atendidos no laboratório de análises clínicas da Universidade Paranaense - Umuarama - PR. RBAC. 2008;40(1):35-7.
33. Bezerra MI. et al. Estudo da prevalência dos agentes bacterianos isolados em uroculturas realizadas no Laboratório do esquadrão de Saúde da Base Aérea de Natal. RBAC (Suplemento), 36(2): 1B, 2004.
34. Zielbell A, et al. Perfil da suscetibilidade dos antimicrobianos mais utilizados no tratamento das infecções urinárias de pacientes do Laboratório Exame de Barra do Garças-MT. RBAC. 2004;36(2):71B
35. Kucheria R, Dasgupta P, Sacks SH, Khan MS, Sheerin NS. Urinary tract infections: new insights into a common problem. Postgrad Med J. 2005 Feb;81(952):83-6.
36. Santos RCV, et al. Prevalência e perfil de sensibilidade de microrganismos em infecções do trato urinário. Revista Brasileira de Análises Clínicas. 2003;35(1):27-8.
37. Duarte G, et al. Infecção Urinária na Gravidez. Rev. Bras. de Ginec. e Obst. 2008;30(2).
38. Ferreira W A, et al. Prevalência de Staphylococcus aureus metilicina resistente (MRSA) Em pacientes atendidos em ambulatório de dermatologia geral em Manaus-Amazonas. RPT vol. 38 (2): 83-92. Abr.-jun. 2009
39. Struble K. Proteus Infections. 2009. Disponível em <http://emedicine.medscape.com/article/226434-overview>. Acessado em 23 de maio de 2010.
40. Vieira JMS, et al. Suscetibilidade antimicrobiana de bactérias isoladas de infecções do trato urinário de pacientes atendidos no Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza, Belém-PA. RBAC. 2007;39(2):119-21.
41. Astal Z, Manama A, Sharif FA. Antibiotic resistance of bacteria associated with community-acquired urinary tract infections in the southern area of the Gaza Strip. J Chemother. 2002 Jun;14(3):259-64
42. Pedersen G, et al. Risk of resistance related to antibiotic use before admission in patients with community-acquired bacteraemia. JJ Antimicrob Chemother. 1999 Jan;43(1):119-26.
43. Sousa Junior MA De, Fernandez LG. Perfil de Suscetibilidade aos Antimicrobianos mais Comercializados para o Tratamento de Infecções do Trato Urinário no Ano de 2003 em Salvador - BA. NewsLab - edição 67 - p 96 106, 2004
44. Blatt MJ, Piazza EC. Perfil de sensibilidade de cepas de Staphylococcus aureus e Staphylococcus coagulase negativo isolado em pacientes internados. Rev. Bras. de Análises Clínicas. 2004 (36):129-31.
45. Moreira M, et al. Efeito da infecção hospitalar da corrente sanguínea por Staphylococcus aureus resistente a oxacilina sobre a letalidade e o tempo de hospitalização. Revista Associação Médica Brasileira. 1998;(44)263-8.
46. Moraes AB, et al. Epidemiological analysis of bacterial strains involved in hospital infection in a university hospital from Brazil. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. 2000;(4)201-7.
47. Ribeiro J, Boyce MJ, Zancanaro QP. Prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) among patients visiting the emergency room at a tertiary hospital in Brazil. Braz J Infect Dis. 2005 Feb;9(1):52-5.
48. Oreste RD, Wong EMD. Urinary tract infections in adults. Am Fam Physician. 1999 Mar 1;59(5):1225-34, 1237.
49. Guidoni EBM, Toporovski J. Infecção urinária na adolescência. J. Pediatr. 2001;77:165-9.
50. Lopes AA, et al. Aumento da frequência de resistência à norfloxacina e ciprofloxacina em bactérias isoladas em uroculturas. Rev Ass Med Brasil 1998;44(3):196-200.
51. David RD, DeBlieux PM, Press R. Rational antibiotic treatment of outpatient genitourinary infections in a changing environment. Am J Med. 2005 Jul;118 Suppl 7A:7S-13S
52. Sanford JP, The Sanford guide to antimicrobial therapy. 35th edition. Digital electronic version 5.0, 2005.

Correspondência

Daiandra de Almeida Fagundes
 Rua Júlio de Castilhos, 2611
 97501-698 – Uruguaiana, RS,
 daiafagundes@gmail.com