ISSN 0370-369x

RBAC

REVISTA BRASILEIRA DE ANÁLISES CLÍNICAS

A RBAC é classificada como Qualis Internacional A em farmácia.

SUMÁRIO

Comparativo citológico, colposcópico e histológico de biópsias do colo uterino no ambulatório Amaral Carvalho/Itararé-SP 167
Luciane Maria Buzzutti Silvani Munhoz, Pedro Luis Colturato , Thiago André Gross Borba, Sabrina Gonçalves, Júlio Cezar Merlin , Patrícia Haas
Comparative cytologic, colposcopic, and histologic biopsy of the cervix in the Amaral Carvalho ambulatory/Itararé-SP

Atividade *in vitro* do Ertapenem e Meropenem contra cepas de *Acinetobacter baumannii* isoladas em Fortaleza-Ceará 173
Everardo Albuquerque Menezes, Karla Pimenta Soares, Lia Nascimento Amorim, Kaline Medeiros do Nascimento, José Gadelha Lima Neto e Francisco Afrânio Cunha
***In vitro* activities of ertapenem and meropenem against *Acinetobacter baumannii* isolated in Fortaleza-Ceará.**

Avaliação da sensibilidade da citopatologia através de estudo comparativo com a colposcopia em portadoras de lesões cervicais induzidas pelo papilomavírus humano 177
Eleni Souto Nóbrega Ramos; Cynthia de Araújo Mafaldo Rezende; Geraldo Barroso Cavalcanti Junior; Daliana Caldas Pessoa da Silva
Sensitivity evaluation of cytopathology by comparative study with colposcopy in induced cervical lesion porters through human papillomavirus

Sífilis em gestantes atendidas em uma unidade de saúde pública de Anápolis, Goiás, Brasil 181
Keyla Caroline de Almeida, Ludmilla Costa Lindolfo, Keila Correia de Alcântara
Syphilis in pregnant women attending a public health unit in Anápolis, Goiás, Brazil

Triagem neonatal e hemoglobinopatias em Santa Catarina, Brasil 185
Graciele Martini, Beatriz Meneghetti Bastos, Nilsea Santos, Cecília de Oliveira, Léa Ruhland, Paulo Henrique da Silva, Patrícia Haas
Neonatal screening and hemoglobinopathies of Santa Catarina, Brazil

Contribuição do LACEN-MS no diagnóstico da tuberculose e da resistência às drogas antituberculosas em Mato Grosso do Sul 191
Eunice Atsuko Totumi Cunha, Marli Marques, Clarice Queico Fugimura Leite, Cacilda Tezelli Junqueira, César Augusto Brandão Arão, Izaias Pereira da Costa
The contribution of the Public Health Central Laboratory of Mato Grosso do Sul to the diagnosis of tuberculosis and identification of antituberculosis-drug resistance

Detecção de metalo-β-lactamases em amostras de *pseudomonas aeruginosa* isoladas em Porto Alegre, Rio Grande do Sul 197
Rafael Silvio Remus Pulcinelli, Éder Moraes Saucedo, Renata Pereira, Marcelo Pilonetto, Alzira Rezende do Carmo Aquino, Roberto Christ Vianna Santos
Detection of metallo-β-lactamase producing *pseudomonas aeruginosa* isolated in Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

Leucemia linfóide aguda: a importância do laboratório de líquor para o sucesso do tratamento 201
Ecker, CS, Laghi, FV, Shinzato, F, Shinzato, LM, Costa Neto, JB
Acute lymphoblastic leukemia: the importance of cerebrospinal fluid laboratory for successful treatament

***Lactococcus garvieae*: isolamento e caracterização fenotípica** 205
Camilla Dellatorre Teixeira; Felipe Piedade Gonçalves Neves; Filomena Soares Pereira da Rocha & Silvia Susana Bona de Mondino
***Lactococcus garvieae*: isolation and phenotypic characterization**

A coinfecção tuberculose e HIV: um importante desafio - artigo de revisão 209
Josie da Silva Santos ,Sandra Trevisan Beck
The coinfection HIV/tuberculosis: a important challenge a review

Avaliação da adequabilidade das amostras de exames citopatológicos realizados em um laboratório de Porto Alegre – RS no ano de 2005 217
Camila Iansen Irion; Andréia Buffon
Adequateness evaluation of cytopatology smears samples in a laboratory in Porto Alegre – RS in 2005

Soroepidemiologia para HIV, HTLV e Sífilis em índios Kaingang do Sul do Brasil 221
Altair Rogério Ambrosio, Chiu Yu Yu Braga, Darci Braga, Luiz Eduardo Barbosa, Estela Maria Polato Martinelli, Suely Maria Arana Kamei, Soraia Reda Gilber e Iara Jose Taborda de Messias Reason
Seroepidemiology for HIV, HTLV and Syphilis in Kaingang Indians from south Brazil

Triagem dos perfis lipídico e glicídico em caminhoneiros que trafegam no centro unificado de fronteira, entre Brasil e Argentina 223
COSER, Janaina; FONTOURA, Simone; FONTOURA, Taiane & RIZZI, Caroline
Screen of the profiles of lipid and glucose in truck drivers that transite in the unified center of border, among Brazil and Argentina

Riscos e Benefícios da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) em mulheres na menopausa 229
Ana Clara Grings, Juliana Kühne, Andressa Priscila Gomes, Tatiana Jacobsen, Ana Clara Cascaes e Gustavo Müller Lara
Risks and Benefits of Hormonal Replacement Therapy (HRT) in women during menopause

Da mãe África aos filhos Brasil: expressão da herança genética para a anemia falciforme em estudantes do curso de farmácia da universidade federal do Piauí 235
Leonardo Ferreira Soares, Bernardo Melo Neto, Ciro Gonçalves e Sá, Evaldo Hipólito de Oliveira, Bismark Azevedo Cruz de Araújo, Rafael Pires Veloso
The mother africa children Brazil: expression of genetic inheritance for sickle cell anemia in students of pharmacy at the Federal University of Piauí

Avaliação da resistência da Escherichia coli frente a Ciprofloxacina em uroculturas de três laboratórios clínicos de Aracaju-SE 239
Karoline Maria P. de Menezes; Marcela Almeida G. Góis; Isamar Dantas Oliveira; Malone Santos Pinheiro & Ana Maria Guedes de Brito
***Escherichia coli*: evaluation of its resistance by Ciprofloxacinin in urine culture of three clinical laboratories of Aracaju-SE**

3

VOLUME 41

2009

Editorial

Caros congressistas,

Cada vez mais a Sociedade Brasileira de Análises Clínicas vem se firmando como uma importante entidade científica voltada para a difusão do conhecimento. Temos trabalhado arduamente para conquistar nosso espaço e temos recebido o reconhecimento e o apoio de muitos para que possamos fazer isso sempre cada vez melhor.

Acreditamos que este direcionamento que demos a SBAC nos últimos 5 anos tem sido um importante diferencial no alcance de nosso objetivo maior que é o de defender os interesses dos laboratórios de análises clínicas e dos profissionais atuantes na área.

Fizemos por entender que somente através do conhecimento podemos evoluir para uma sociedade mais moderna, consciente e preparada para atuar em um mercado tão competitivo e com tantas adversidades. Esse sempre será um papel preponderante das sociedades científicas e nós, como a principal entidade da área laboratorial, não refugamos ante aos desafios que surgem.

Também acreditamos em nossos associados, que correspondem às nossas expectativas, sempre comparecendo aos nossos eventos e participando seja através de um simples e-mail de crítica, de agradecimento ou de elogio, ou de um telefonema com alguma dúvida técnica, pois somente assim, com a atuação direta, que sabemos o que está se passando nos quatro cantos do Brasil e podemos corresponder ao atendimento das necessidades de todos.

Em virtude disso, preparamos para este segundo semestre uma série de eventos importantes para atender solicitações específicas e que chegaram em grande número.

Realizaremos no período de 14 a 17 de outubro, o 2º Congresso Regional de Análises Clínicas do Sudeste na bela cidade de Vila Velha (ES) como uma importante oportunidade de bons negócios e atualização científica para os colegas que nos prestigiarem com a sua participação.

Também teremos em novembro, de 16 a 20, em Recife (PE), a realização de outro importante evento que já se tornou tradicional, o Congresso Regional de Análises Clínicas do Nordeste, em sua 7ª edição.

Nosso Centro de Pós-Graduação, o CPG SBAC, está com as inscrições abertas para o Curso de Especialização em Gestão de Laboratórios Clínicos, cujas aulas começarão em novembro. É mais uma excelente oportunidade de obter conhecimento específico e prático para enfrentar o nosso dia-a-dia.

E o nosso sistema de educação continuada a distância, o SBAC E-Learning, está disponibilizando a todos dois importantes projetos, os DVDs com as principais palestras, conferências e mesas redondas ocorridas no mais importante congresso do setor laboratorial no Brasil ocorrido em Porto Alegre, o 36º CBAC. Mais um grande sucesso da SBAC para vocês.

Essa é a nossa parte, fazer sempre o nosso melhor para atender as solicitações, necessidades e interesses de cada um dos nossos associados. A de vocês é participar conosco. Por isso convoco a todos, participem da SBAC, ela é de vocês. Peçam, perguntem, participem conosco deste importante momento profissional nas nossas carreiras.

Sabemos que estamos fazendo história e queremos que vocês façam parte dela.

Um forte abraço e nos veremos em Vitória, ou em Recife, ou quem sabe em ambos.

Até lá.

***Ulisses Tuma**,*
Presidente da SBAC

RBAC

Revista Brasileira de Análises Clínicas®

Publicação Trimestral

Diretor Responsável
Prof. Mateus Mandu de Souza
Vice-Diretor
Prof. João Ciribelli Guimarães

Este periódico é órgão oficial da SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANÁLISES CLÍNICAS – SBAC, e destinado à divulgação de trabalhos científicos, observações pessoais, informações de interessa geral em defesa da classe dos que militam no ramo das análises clínicas, constituindo elo de união dos profissionais e fonte de estimulo na aquisição de conhecimentos que melhor os capacitem no desempenho da profissão, em benefício da comunidade.

Assinatura Anual: R$ 140,00
Exterior US$ 64.

Indexada no LILACS – www.bireme.br
http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online
Portão periódicos – www.periodicos.capes.gov.br
Classificação CAPES: Nacional B - Medicina I e II, Muldisciplinar e Saúde Coletiva. Farmácia, Medicina, Odontologia
www.capes.gov.br - http://qualis.capes.gov.br/webqualis/ConsultaPeriodicos.faces

Tiragem: 5500 exemplares

Consultores Científicos

Bioquímica – Dr. Álvaro Largura (PR), Dr. Marcelo Quintão Mendes (MG), Dr. Geraldo Pichet (PR), Dra. Marileia Scartezzini (PR), Dr. Aricio Treitinger (SC), Dr. Paolo Mocarelli (ITA), Dra. Dulcineia Saes Parra Abdalla (SP), Dr. Ary Henrique Filho (Urinálise) (GO), Dr. Daniel Mazziota (ARG), Dr. Antenor Henrique Pinto Pedrazzi (SP), Dra. Jane Maciel Almeida Baptista (MG), Dra. Marinez Oliveira Sousa (MG), Dr. Nadilson da Silva Cunha (RJ), Dr. José Edson P. da Silva (RS), Dr. Rafael Noal Maresco (RS)

Citologia – Dra. Rita Maria Amparo Bacelar Palhano (MA), Dr. Celso Rubens Loques Mendonça (RJ), Dr. André Valpassos Pacifici Guimarães (RJ) Dr. Carlos Eduardo Queiroz Lima (PE), Dra. Rita Gorete Amaral (GO), Dr. Alexandre Onofre (SE), Dra. Silvia Helena Rabelo Guimarães (GO)

Controle de Qualidade – Dr.José Abol Corrêa (RJ), Dr.Luís Fernando Barcelos (RS)

Endocrinologia – Dr.Carlos Alberto Camargo (SP), Dra.Ana Maria Menezes (SP)

Toxicologia – Dra.Regina Helena Queiroz (SP), Dra.Maria da Graça Almeida (RN)

Microbiologia – Dr. Antônio Márcio Lopes (MG), Dr. João Ciribelli Guimarães (RJ), Dr. Estevão José Colnago (RJ), Dr. Amauri Simonetti (RS), Dra. Cassia Maria Zoccoli (SC), Dra. Carmen Paz Oplustil (SP), Dra. Raissa Mayer R. Catão (PB)

Imunologia – Dr. Mateus Mandu de Souza (RJ), Dr. Paulo Jaconi Saraiva (RS), Dr. Antônio Walter Ferreira (SP), Dra. Adelaide José Vaz (SP), Dra. Silvia Fernandes R. da Silva (CE)

Parasitologia – Dr. Antônio Pedro Soares (MG), Dr. Geraldo Atilio De Carli (RS), Dr. Jerolino Lopes Aquino (MT)

Micologia – Dr. Paulo Murillo Neufeld (RJ), Dra. Maria José Gianini (SP), Dra. Regina Célia Candido (SP)

Biologia Molecular – Dr. Mario Hiroyuki Hirata (SP), Dr. Rosário Dominguez Crespo Hirata (SP), Dr. Marcelo Mascarenhas (RS), Dra. Kelly Melo (SP), Dra. Maria Elizabeth Menezes (SC, Dra. Maristela Ocampos (SC)

Hematologia – Dr. Jorge Fernando Teixeira Soares (RJ), Dr. Marcos Kneip Fleury (RJ), Dr. Celso Spada (SC), Dr. Paulo César Naoum (SP), Dr. Julio Cezar Merlin (PR), Dr. Paulo Henrique da Silva (PR), Dr. Robson Ferreira Ferraz Santos, Dr. José Edson Paz da Silva (RS), Dr. Rubens Ferreira Ferraz Santos (RJ).

Sociedade Brasileira de Análises Clínicas®

FILIAÇÃO
IFCC - INTERNATIONAL FEDERATION OF CLINICAL CHEMISTRY AND LABORATORY MEDICINE
COLABIOCLI - CONFEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA
ABNT - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS
CLSI – CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE
AMN - ASOCIACION MERCOSUR DE NORMALIZACION
ONA - ORGANIZAÇÃO NACIONAL DE ACREDITAÇÃO

Rua Vicente Licínio, 99 • Tel.: (0XX2l) 2187-0800 • Fax: (0XX2l) 2187-0805
Rio de Janeiro • RJ • 20270-902
Home page: www.sbac.org.br • e-mail: geral@sbac.org.br

Diretoria

Presidente
Dr. Ulisses Tuma (GO)

Vice-Presidente
Dr. Irineu Keiserman Grinberg (RS)

Secretária Geral
Drª Elvira Maria Loureiro Colnago (RJ)

Secretário
Dr. Jerolino Lopes Aquino (MT)

Tesoureiro
Dr. Estevão José Colnago (RJ)
Tesoureiro Adjunto
Dr. Francisco Edison Pacifici Guimarães (RJ)

MEMBROS DO CONSELHO FISCAL

Titulares: Prof. João Ciribelli Guimarães (RJ), Dra.Geruza Maria Caldas Maia (RN), Dr. Francisco Einstein do Nascimento (CE)
Suplente: Dr. Luiz Arno Lauer (RS), Dr. José Ronaldo Cardoso (MG) e Dr. Marcelo Pilonetto (PR)

COMISSÃO DE NORMAS E HABILITAÇÃO

Coordenação: Dr. Celso Rubens L. Mendonça (RJ)
Membros: Dr. Estevão José Colnago (RJ), Prof. João Ciribelli Guimarães (RJ), Dr. Luiz Fernando Barcelos (RS), Prof. Mateus Mandu de Souza (RJ), Dr. Nadilson da Silva Cunha (RJ), Dr. Willy Carlos Jung (SC), Dra. Elvira Maria Loureiro Colnago (RJ)

DIRETOR DE CURSOS

Dr. Nadilson da Silva Cunha (RJ)

REPRESENTANTES:

IFCC: Prof. João Ciribelli Guimarães (RJ), Dr. Ulisses Tuma (GO)
COLABIOCLI: Dr. Ulisses Tuma (GO), Dr. José Abol Corrêa (RJ)
AMN - Asociacion Mercosur de Normalización:
Dr.Irineu Keiserman Grinberg (RS), Dr. José Abol Corrêa (RJ), Dr. Luiz Fernando Barcelos (RS) e Dr. Mateus Mandu de Souza (RJ)
ONA – Organização Nacional de Acreditação:
Dr.José Abol Corrêa (RJ)
Governamental: Dr. Ulisses Tuma (GO), Dr. José Abol Corrêa (RJ), Dr. Irineu Keiserman Grinberg (RS)

PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DA QUALIDADE

Coordenação: Dr.José Abol Corrêa (RJ)
Assessores: Dr. André Valpassos Pacifici Guimarães (RJ), Dr. Celso Rubens Loques Mendonça (RJ), Dra. Elvira Maira Loureiro Colnago (RJ), Dr. Estevão José Colnago (RJ), Dr. Francisco Edison Pacifici Guimarães (RJ), Prof. João Ciribelli Guimarães (RJ), Dr. Marcos Kneip Fleury (RJ), Dra. Maria Isabel Figueiras Neufeld (RJ). Prof. Mateus Mandu de Souza (RJ), Dr. Nadilson da Silva Cunha (RJ), Dr. Paulo Murillo Neufeld (RJ), Dra. Thaís Lisboa Machado (RJ), Dr. Robson Ferreira Santos (RJ), Dr. Guilherme dos Santos e Santos (RJ), Dra. Maria Elizabeth Menezes (SC), Dra. Maristela Ocampos (SC)

COMISSÃO DE CONGRESSOS

Membros: Dr. Álvaro largura (PR), Prof. Carlos Adalberto de Camargo Sannazzaro (SP), Dr. José Abol Corrêa (RJ), Dr. Tarcísio de Oliveira Moura (PE), Dr. Ulisses Tuma (GO), Dr. Elias José Cury Júnior (GO), Dra. Maria Ordália Ferro Barbosa (GO)

INFORMATIVO DA SBAC

Membros: Dr. Antônio Jaguaribe Neto (RJ), Dr. Estevão José Colnago (RJ), Prof. João Ciribelli Guimarães (RJ), Dr. José Abol Corrêa (RJ), Prof.Raimundo Diogo Machado (RJ), Dr. Willy Carlos Jung (SC)

CONSELHO DELIBERATIVO

Membros Natos: Prof. Ediláudio Luna de Carvalho (PB), Dr. Evanyr Seabra Nogueira (RJ), Prof. João Ciribelli Guimarães (RJ), Dr. José Abol Corrêa (RJ), Prof. Mateus Mandu de Souza (RJ), Dr. Nadilson da Silva Cunha (RJ), Dr. Ney Haushahn (RJ), Dr. Willy Carlos Jung (SC), Dr. Francisco Edison Pacifici Guimarães (RJ) Dr. Humberto Marques Tiburcio (MG)

REGIONAIS DA SOCIEDADE

Bahia: Presidente: Dr. Mário Martinelli Júnior - Vice-Presidente: Dr. Petrônio Primo Coêlho - Secretário: Dr. Anderson Lobo Alvim - Tesoureiro: Dr. Luiz Roberto de Carvalho; **Ceará:** Presidente: Dr. Francisco Einstein do Nascimento - Vice Presidente: Dra. Maria Guilhermina J. Rodrigues - Secretária Geral: Dra Maria do Socorro Nogueira Sousa - Secretário Adjunto: Dr. José Antonio Perez Silveira - Tesouraria: Geral: Dra. Zirlene Castelo Branco Coelho; **Distrito Federal:** Presidente: Dr. Antônio Alves de Sousa - Vice-Presidente: Dr. Paulo Roberto Sabino Júnior - Secretario: Dr. José Persival Rico - Tesoureiro: Dr. Hélio José de Araújo; **Goiás:** Presidente: Dr. Elias José Cury Júnior - Vice-Presidente: Dr. Ulisses Tuma - Secretária: Dra. Cristina Lobo Batista de A. Bastos - Tesoureira: Dra. Maria Ordália Ferro Barbosa; **Minas Gerais:** Presidente: Dr. José Ronaldo Cardoso - Vice-Presidente: Dr. José Alair Couto - Secretário: Dr. Vicente Odail de Souza Espíndola - Tesoureiro: Dr. Glauco de Paulo B. Silveira; **Paraná:** Presidente: Dr. Paulo Roberto Hatschbach - Vice-Presidente: Dr. Oscar Pereira Alves- Secretário: Dr. Railson Henneberg - Tesoureiro: Dra. Mairen Isfer A. de Oliveira; **Pernambuco:** Presidente: Dr. Jurandi David da Silva - Vice-Presidente: Dr. João Gonçalves Júnior - Secretária: Dra. Maria Amélia Vieira Maciel - Tesoureiro: Dr. José Araújo de Carvalho; **Rio Grande do Norte:** Presidente: Dra. Lenira da Silva Costa - Vice Presidente: Dra. Andréa Luciana da Cunha - Secretária Geral: Dra. Andréa Luciana Araújo da C. Fernandes - Secretária: Dra. Maria Josineide da Silva Cesário - Tesouraria: Dra. Geruza Maria Caldas Maia - Tesouraria Adjunta: Dra. Maria da Conceição S. Fernandes; **Rio Grande do Sul:** Presidente: Dr. Luiz Arno Lauer - Vice-Presidente: Dr. Antônio do Amaral Batista - Conselho Fiscal: Drª. Carmem Pilla e Vera Santa Fé - Suplentes: Drª. Alzira Resende do Carmo Aquino e Dr. Marcello Mascarenhas - Tesoureiro: Dr. Diogo André Pilger; **Santa Catarina:** Presidente: Dr. Caio Roberto Salvino - Vice-Presidente: Dra. Janeth Medeiros - Secretário: Dr. Alessandro Conrado de Oliveira Silveira - Tesoureiro: Dr. Célio Rogerio Ramos Filho

DELEGADOS DA SOCIEDADE

Alagoas: Dr. José Pereira Mendes Júnior; **Amazonas:** Dr. João Avelino Neto, Dra. Karla Regina Lopes Elias; **Espírito Santo:** Dr. Henrique Tommasi Netto; **Maranhão:** Dra. Rita Maria do A. B. Palhano; **Mato Grosso:** Dr. Jerolino Lopes Aquino; **Mato Grosso do Sul:** Dr. Nery Bittner; **Pará:** Dr. Sérgio Luiz Vasconcelos do Vale; **Paraíba:** Dra. Tereza Cristina Davi Marques; **Piauí:** Dr. Glouberg Nobrega dos Santos; **Rondônia/Acre:** Dra. Alba Lucia Cordeiro Alves; **São Paulo:** Dr. Marcos Machado Ferreira; **Sergipe:** Dra. Maria da Conceição L. Oliveira; **Tocantins:** Dr. Francisco Wellington Macedo.

Comparativo citológico, colposcópico e histológico de biópsias do colo uterino no ambulatório Amaral Carvalho/Itararé-SP

Comparative cytologic, colposcopic, and histologic biopsy of the cervix in the Amaral Carvalho ambulatory/Itararé-SP

Luciane Maria Buzzutti Silvani Munhoz[1], Pedro Luis Colturato[2], Thiago André Gross Borba[3], Sabrina Gonçalves[4], Júlio Cezar Merlin[5] & Patrícia Haas[6]

RESUMO - O câncer do colo uterino é uma doença de evolução lenta, apresenta altas taxas de prevalência e mortalidade feminina e representa um sério problema de saúde pública. O exame citopatológico permite o diagnóstico precoce do câncer cervical pela detecção das lesões pré-malignas. O objetivo deste estudo foi avaliar a acurácia dos exames citológico, colposcópico e histológico na detecção de lesões intra-epiteliais escamosas. Foram avaliados 4.694 exames de Papanicolaou de pacientes atendidas no Ambulatório Amaral Carvalho na cidade de Itararé-SP, no período de julho de 2005 a julho de 2007. Das 4.694 mulheres atendidas, 193 realizaram biópsias após colposcopia e estas foram catalogadas para estudo de achados. Os casos com biópsia guiada por colposcopia foram NIC I (30%), NIC II (4%) e NIC III/Ca *in situ* (4%). Zona de transformação atípica (ZTA) foi observada para NIC I em 95%, para NIC II em 87% e para NIC III/Ca *in situ* em 100%. Houve correspondência entre a citologia e biópsia em casos de LSIL em 68% e em casos de HSIL em 41%. Foi concluído que a biópsia guiada por colposcopia é essencial para a conduta adequada de lesões epiteliais cervicais. Uma conduta baseada só na citologia pode levar a um sub-tratamento ou sobre-tratamento.
PALAVRAS-CHAVE - Citologia, colposcopia, histologia, lesões intra-epiteliais escamosas

SUMMARY *- Cervical cancer is the delay health and presents high rate prevalence and female mortality represents an important health problem worldwide. The Papanicolaou smear let a precocious diagnosis this cancer and detection of the intraepithelial lesions. The aim of this study was to evaluate the accuracy of cytologic examination, colposcopic and histological in detecting squamous intraepithelial lesion. 4694 examinations were evaluated for Papanicolaou of patients seen in the Ambulatory Amaral Carvalho in the city of Itararé-SP, in the period from July 2005 to July 2007. Of the 4,694 women attending 193 biopsies performed after colposcopy and were catalogued for the study findings. The cases with biopsy guided by colposcopy were CIN I (30%), CIN II (4%) and CIN III/Ca in situ (4%). Atypical transformation zone has been observed in CIN I (95%), CIN II (87%) and CIN III/Ca in situ (100%). There was correspondence between cytology and biopsy in cases of LSIL (68%) and in cases of HSIL (41%).The present study concluded that the biopsy guided by colposcopy is essential to management of cervical lesions. A treatment based just on cytology can cause an over or under treatment.*
KEYWORDS *- Cytology, colposcopy, histology, squamous intraepithelial lesion.*

INTRODUÇÃO

O câncer cervical apresenta prognóstico bastante favorável, todavia no Brasil continua sendo um problema de saúde pública, com 19.260 novos casos estimados para o ano de 2006 (INCA, 2007). Isso porque, estima-se que apenas 30% das mulheres submetem-se ao exame citopatológico pelo menos três vezes na vida, o que resulta em diagnóstico já na fase avançada da doença, em 70% dos casos (MOTTI *et al.*, 2005).

Com a introdução do diagnóstico citológico das lesões pré-malignas cervicais, as alterações podem ser identificadas em esfregaços, permitindo selecionar mulheres que possam ser tratadas em uma fase inicial, antes que sinais ou sintomas viessem a ocorrer (KOSS, 1989).

Entretanto, vários estudos, como os de Gompel, 1974; Rylander, 1976; Foltz, 1978; Cecchini, 1985 e Van Der Graaf, 1987, chamaram a atenção sobre resultados falsamente negativos, já que o exame citológico é um processo complexo, trabalhoso, cujo resultado final depende inteiramente da habilidade do profissional que faz a análise (CARVALHO; OYAKAWA, 2000; GOMPEL; KOSS, 1997).

Cabe ao clínico a análise crítica das alterações citológicas mínimas, pois a maioria das pacientes não apresenta sinais detectáveis no momento do exame. Entretanto, um contingente não-desprezível de pacientes alberga alterações virais mínimas ou quadros mais graves no espectro de lesões intraepiteliais de colo e da vagina. As estatísticas mundiais demonstram que aproximadamente 10% das pacientes com alterações citológicas indeterminadas irão desenvolver lesões intra-epiteliais de alto grau, sendo, portanto, necessário o uso de procedimento diagnóstico invasivo, como a biópsia, orientada pela colposcopia (CARVALHO; OYAKAWA, 2000).

Os critérios de diagnóstico histopatológico também se baseiam em aspectos morfológicos o que confere o caráter subjetivo da decisão diagnóstica. Embora alguns autores tenham relatado elevado nível de concordância diagnóstica interobservador, ainda existe considerável discrepância, principalmente nas lesões limítrofes, uma vez que, do ponto de vista morfológico, estas alterações formam um espectro. A conduta de simplesmente desvalorizar a presença de "alterações menores", traz o risco, de se permitir que lesões subdiagnosticadas evoluam para fases mais avançadas. Por outro lado, o diagnóstico em excesso, acarreta gastos desnecessários com tratamento e, ainda danos físicos, psicológicos e sociais para as pacientes (FRANQUEMONT *et al.*, 1989).

Recebido em 21/12/2007
Aprovado em 28/04/2009
[1]Enfermeira do Ambulatório Amaral Carvalho
[2]Bioquímico do Laboratório Centerlab/ Itapeva- SP
[3]Biomédico da Fundação de Saúde Itaiguapy/ Foz do Iguaçu-PR
[4]Mestre em Farmácia pela Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC
[5]Professor da Disciplina de Citologia Clínica da PUCPR
[6]Professora do Departamento Análises Clínicas- UFSC

Para Merlo (1981), a citologia era a melhor técnica de laboratório, no estudo das SILs. No entanto, em estudos posteriores, o mesmo autor observou que a histologia permite identificar uma evolução das mudanças que se sucedem na cérvice sendo, portanto, uma técnica útil e complementar no estudo de citologias anormais pré-neoplásicas, e que apresentam suspeitas de neoplasias. Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar a acurácia dos exames citológico, colposcópico e histológico na detecção de lesões intra-epiteliais escamosas das pacientes atendidas no Ambulatório Amaral Carvalho, na cidade de Itararé-SP.

MATERIAL E MÉTODOS

ESTRATÉGIA DE DIAGNÓSTICO

A figura 1 resume a conduta adotada no laboratório de citologia do ambulatório Amaral Carvalho, Itararé - SP, no rastreamento do câncer de colo de útero.

PROCEDIMENTO

Foram avaliados 4.694 exames de Papanicolaou de pacientes atendidas no Ambulatório Amaral Carvalho na cidade de Itararé-SP, considerando as anormalidades epiteliais, onde foram incluídos casos de ASC-US, LSIL, HSIL, células glandulares atípicas e carcinoma escamoso (in situ e invasor) no período de julho de 2005 a julho de 2007. A seguir, foram identificados no banco de dados do laboratório de citologia do ambulatório Amaral Carvalho os prontuários das 193 pacientes que realizaram biópsias após colposcopia, com possíveis anormalidades epiteliais e comparados com a citologia realizada previamente (figura 2).

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética do ambulatório Amaral Carvalho da cidade de Itararé-SP e o cuidado ético fundamental foi o sigilo do nome das participantes do estudo, sendo utilizado apenas o número dos prontuários das pacientes.

RESULTADOS

A idade das pacientes variou de 15 anos a 85 anos (média de 41,5 anos). Dentre aquelas com biópsia guiada por colposcopia, foram diagnosticados citologicamente trinta e cinco casos de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) (18%), quatro de células escamosas atípicas, onde não é possível excluir uma HSIL (ASC-H) (2%), sessenta lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) (31%), vinte e duas lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau (HSIL) (11%), três casos de células glandulares endocervicais atípicas de significado indeterminado (AGUS) (2%) e sessenta e nove casos de citologia normal com teste de Schiller positivo (36%) (figura 3).

No exame histopatológico foram diagnosticados cento e vinte casos negativos para malignidade (62%), cinqüenta e oito casos de neoplasias intra-epiteliais cervicais grau I (NIC I) (30%), sete de neoplasias intra-epiteliais cervicais grau II (NIC II) (4%) e oito de neoplasias intra-epiteliais cervicais grau III (NIC III/Ca *in situ*) (4%) (figura 4).

Nas pacientes em que a histologia foi categorizada como negativa para malignidade, observou-se na colposcopia zona de transformação atípica (ZTA) em 80% dos casos contra 20% dos casos em que a avaliação foi considerada normal. Quando o achado foi de NIC I, os achados colposcópicos de anormalidade foram observados em 95% casos, enquanto em 5% dos casos não foram observadas anormalidades. Nos casos diagnosticados como NIC II 87% tinham ZTA na colposcopia, enquanto 13% foram consideradas como colposcopia normal. Nos casos de NIC III/Ca *in situ*, a colposcopia foi anormal em 100% dos casos (figura 5).

Nas biópsias dirigidas pela colposcopia, quando o diagnóstico citológico foi ASC-US em 77%, biópsia normal; em 20%, foi NIC I e em 3% foi NIC II, III e Ca *in situ*. Quando o achado foi de ASC-H, biópsia normal em 100% dos casos. Nos casos de AGUS, biópsia normal em 67% dos casos e de NIC II, III e Ca *in situ* em 33%. Nos casos LSIL, biópsia normal em 25% dos casos, de NIC I em 68%, NIC II, III e Ca *in situ* em 7%. Nos casos HSIL, biópsia normal em 32%, NIC I em 27%, NIC II, III e Ca *in situ* em 41%. Os casos de citologia normal com teste de Schiller positivo apresentaram biópsia normal em 94% dos casos e de NIC I em 6% (tabela 1).

TABELA I
Correlação entre Citologia e Estudo Histopatológico

Interpretação Citológica	Valor Preditivo Positivo (VPP)			
	Grupo A Biópsia Negativa	Grupo B Biópsia NIC I	Grupo C Biópsia NIC II / III / Carcinoma *in situ*	Total (193)
ASC US	77% (27 / 35)	20% (7 / 35)	3% (1 / 35)	100% (35)
ASC H	100% (4 / 4)	0% (0 / 4)	0% (0 / 4)	100% (4)
AGUS	67% (2 / 3)	0% (0 / 3)	33% (1 / 3)	100% (3)
LSIL	25% (15 / 60)	68% (41/ 60)	7% (4 / 60)	100% (60)
HSIL	32% (7 / 22)	27% (6 / 22)	41% (9 / 22)	100% (22)
Inflamatório com Schiller (+)	94% (65 / 69)	6% (4 / 69)	0% (0 / 69)	100% (69)

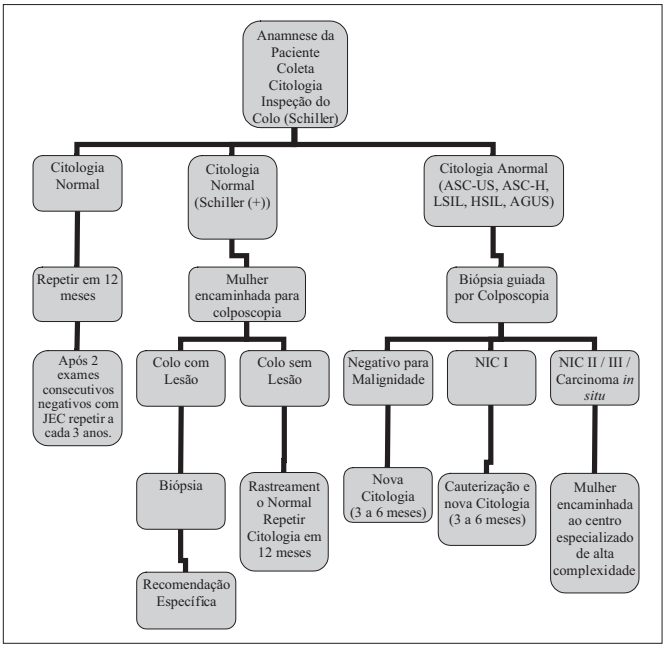


Figura 1. Fluxograma do Tripé Diagnóstico Clássico (Citologia, Biópsia e Colposcopia) associado ao teste de Schiller no Ambulatório Amaral Carvalho - Itararé - SP, no rastreamento do câncer não Carcinoma.

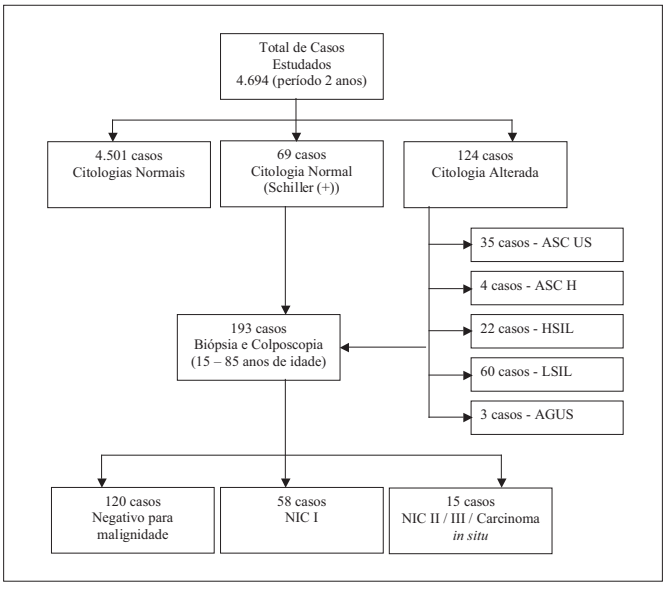


Figura 2: Organograma da distribuição total de casos estudados por diagnóstico citológico e histológico de mulheres atendidas no Ambulatório Amaral Carvalho – Itararé – SP, no período de 2 anos.

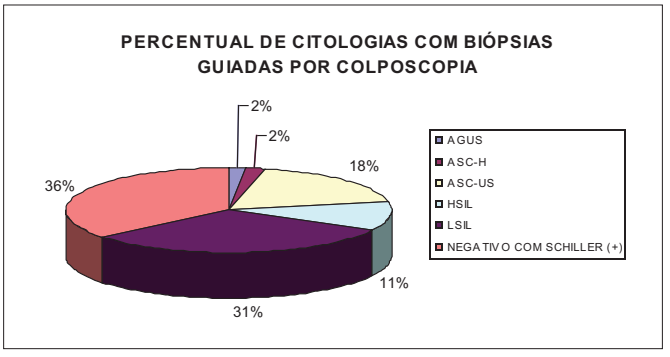


Figura 3: Diagnósticos citológicos nos 193 casos de mulheres submetidas à biópsia guiada por colposcopia, no período de 2 anos, no Ambulatório Amaral Carvalho - Itararé - SP

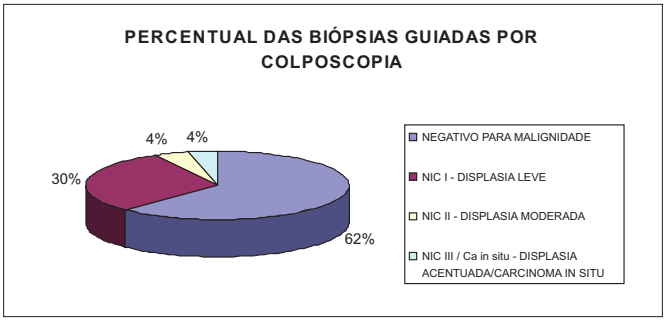


Figura 4: Diagnósticos histológicos nos 193 casos de mulheres submetidas à biópsia guiada por colposcopia, no período de 2 anos, no Ambulatório Amaral Carvalho - Itararé - SP

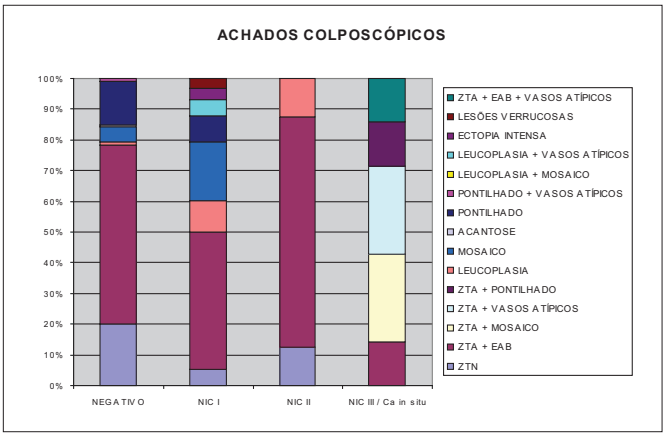


Figura 5: Percentual dos achados colposcópicos nos 193 casos de mulheres submetidas à biópsia guiada por colposcopia, no período de 2 anos, no Ambulatório Amaral Carvalho - Itararé – SP. *ZTA: zona de transformação atípica; ZTN: zona de transformação normal; EAB: epitélio acetobranco

DISCUSSÃO

Apesar do exame de citopatologia ser o método mais utilizado para o rastreamento do câncer do colo do útero, desde o início da década de oitenta vem sofrendo uma série de críticas relacionadas com a alta proporção de resultados falso-negativos, que variam de 2% a 62%. As principais causas são atribuídas a erros na coleta de material, no escrutínio do esfregaço ou na interpretação dos diagnósticos (ATTWOOD *et al.*, 1985; BOSCH *et al.*, 1992; KOSS, 1989; MITCHELL; MEDLEY, 1995).

Há mulheres que apresentam câncer invasivo após terem um exame citopatológico negativo (FIGGE *et al.*, 1970; HATEM; WILBUR, 1995; WILBUR, 1997). É importante preocupar-se com a qualidade do exame citopatológico, pois não diagnosticar uma lesão, no caso de um esfregaço falso negativo, é um resultado desastroso, tanto para a mulher quanto para os custos dos serviços públicos de saúde (GUIMARÃES; SILVA, 1995; HOWELL *et al.*, 1997; ROHR, 1990).

Gay *et al.* (1985), observaram que 62% dos resultados falso-negativos foram atribuídos a erros de coleta de material e 38% foram atribuídas a erros de escrutínio ou de interpretação do diagnóstico.

Existem evidências de que erros de escrutínio e de interpretação de diagnóstico estão associados com certos padrões de esfregaços. Bosch *et al.* (1992), mostraram que esfregaços que foram erroneamente diagnosticados como negativos freqüentemente continham poucas células anormais. Outro estudo mostrou que lesões de pequenas células são menos detectadas no escrutínio (JARMULOWICZ *et al.*, 1989).

Mitchel; Medley (1995), analisaram 71 esfregaços falso-negativos e o mesmo número de esfregaços detectados corretamente como HSIL. Os pesquisadores verificaram que os esfregaços diagnosticados corretamente continham um número significativamente maior de células anormais quando comparados com os esfregaços falso-negativos, que corresponderam a erros de escrutínio. Estes autores verificaram que o risco de um diagnóstico falso negativo era 23,7 vezes maior nos esfregaços que continham menos de 50 células anormais do que nos esfregaços que continham mais de 200 células anormais.

Uma característica do exame citopatológico é que predominam claramente o trabalho manual, desde a coleta do material até a emissão e liberação do resultado pelo laboratório-

rio. Portanto, o desempenho pode estar relacionado com a qualidade dos recursos humanos envolvidos (ANDERSON *et al.*, 1987; ASC, 2001; CDC, 1992; MODY *et al.*, 2000).
Também podem influenciar no desempenho do profissional escrutinador, fatores tais como fadiga ou carga excessiva de trabalho, pois o escrutínio do esfregaço é uma tarefa repetitiva que requer intensa concentração e dedicação (REUTER; SCHENCK, 1986).
O estudo colposcópico permite a identificação de alterações sutis do epitélio, imperceptíveis a olho nu, que são resultados da expressão patológica. No entanto, possui limitações, como a subjetividade das observações, a dificuldade das imagens e a quantificação de certas lesões, como a valorização de sua extensão (PUING-TINTORÉ, 2001).
Uma das muitas vantagens da colposcopia é a de diminuir o uso de biópsias de cérvice uterina. No entanto, é importante considerar que entre 5% e 20% das citologias anormais, somente a colposcopia não é suficiente para estabelecer um diagnóstico, requerendo, portanto a biópsia (MERLO, 1981). Não se pode duvidar que a colposcopia seja um método de diagnóstico clínico que valoriza, sobretudo as mudanças de nível da superfície da cérvice, e que a citologia é uma técnica de laboratório que estuda mudanças a nível celular. Por isto, a citologia e a colposcopia são consideradas como sistemas complementares inseparáveis para o estudo de pacientes com SIL (CARRERA *et al.*, 1974; SANTOS *et al.*, 2003; WETHICH, 1986).
Alguns trabalhos indicam índices falsos negativos da citologia frente à colposcopia que oscila entre 10% e 13%. A correlação entre a citologia e o diagnóstico colposcópico, mostrou uma sensibilidade de 84,7% (FRANCO; GALLEGO, 1992). Esta sensibilidade baseia-se em resultados colposcópicos que se correlacionam claramente com a citologia da paciente. Os protocolos de controle de qualidade para a prática colposcópica mencionam valores de sensibilidade entre 82% e 88% (BENEDET, 1991; FEJGIN, 1990; FRANCO; GALLEGO, 1992; GONZÁLEZ; JIMENÉZ, 1993).
Os critérios de diagnóstico histopatológico também se baseiam em aspectos morfológicos o que confere o caráter subjetivo da decisão diagnóstica. Embora alguns autores tenham relatado elevado nível de concordância diagnóstica interobservador, ainda existe considerável discrepância, principalmente nas lesões limítrofes, uma vez que, do ponto de vista morfológico, estas alterações formam um espectro. A conduta de simplesmente desvalorizar a presença de "alterações menores", traz o risco, de se permitir que lesões subdiagnosticadas evoluam para fases mais avançadas. Por outro lado, o diagnóstico em excesso, acarreta gastos desnecessários com tratamento e, ainda danos físicos, psicológicos e sociais para as pacientes (FRANQUEMONT *et al.*, 1989).
A correlação entre diagnóstico colposcópico e o estudo histológico das biópsias dirigidas, mostrou uma concordância de 69% para lesões de alto grau e de 43% para lesões de baixo grau (TUON *et al.*, 2002; ELEUTÉRIO JR. *et al.*, 2004). Em nosso estudo a colposcopia e a histopatologia encontraram uma concordância de 95% para NIC I, de 87% para NIC II e de 100% para NIC III/Ca *in situ*.
Já a correlação entre a citologia e a histologia no presente estudo, mostrou uma concordância de 68% nas lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau (LSIL) e 41% nas lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau (HSIL). Esses resultados estão de acordo com o estudo de Stival *et al.* (2005) onde foram observados 78% de concordância citopatológica e histopatológica nos casos de lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau (LSIL), 85% nas lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau (HSIL) e de 100% nos casos de carcinoma invasor e adenocarcinoma. Casuística semelhante foi obtida no estudo de Oliveira *et al.* (1989) onde foi observada uma concordância de 72,2% nas LSIL e de aproximadamente 80% nas HSIL, e também com Bondantoun *et al.* (2002) que constatou 79% de concordância cito-histopatológica nas HSIL.
Nos casos de AGUS, a avaliação histológica da biópsia da junção escamo-colunar evidenciou 33% de NIC II, III. Tal achado é perfeitamente aceitável baseando-se no que está descrito na literatura, que considera a atipia glandular deste tipo um processo reacional a uma lesão intra-epitelial escamosa em pelo menos metade das oportunidades (MASSAD *et al*, 2001; MASSAD; COLLINS, 2003).
A análise dos três métodos de diagnóstico, a citologia, a colposcopia e a biópsia, pode-se afirmar, que a confiabilidade diagnóstica em conjunto para identificar uma neoplasia cervical se encontra entre 90% a 100% (FEJGIN, 1990) e assim detectar mais rapidamente as lesões e acompanhar sua progressão e o emprego de uma profilaxia mais adequada para cada caso (HEINZ, 1982).

CONCLUSÃO

A partir da análise dos resultados do presente estudo pode-se concluir que a citologia isolada pode levar a erro de condutas, devido à discordâncias entre os achados citológicos e os achados de biópsia guiada por colposcopia. Portanto, a associação do método colposcópico ao citológico é eficaz na detecção das alterações neoplásicas do colo do útero, sendo a correlação cito-colpo-histológica de fundamental importância na identificação das categorias de maior dificuldade diagnóstica, como nas lesões de alto grau.
Além disso, é essencial que haja perfeito entendimento entre os profissionais de saúde envolvidos, pois o acesso a dados clínicos e laboratoriais pertinentes, bem como a possibilidade de correlação com eventuais exames histológicos ou citológicos prévios é condição fundamental para que se garanta a máxima qualidade do diagnóstico.

REFERÊNCIAS

ANDERSON, G.H., et al. A comprehensive internal quality control system for a large cytology laboratory. Acta Cytol. v. 31, p. 895-9, 1987.

ASC. AMERICAN SOCIETY OF CYTOPATHOLOGY - Cervical Cytology Practice Guidelines. Acta Cytol. v. 45, p. 201-6, 2001.

ATTWOOD, M.E. et al. Previous cytology in patients with invasive carcinoma of the cervix. Acta Cytol., v. 29, p.108-10, 1985.

BENEDET, J.L. A quality control program for colposcopic practice. Obstet. Gynecol., v. 78, p. 872-875, 1991.

BONDANTUON, F.F., et al. Avaliação da sensibilidade e especificidade dos exames citopatológico e colposcópico em relação ao exame histológico na identificação de lesões intra-epiteliais cervicais. Rev. Assoc. Med. Bras., v. 48, n. 2, 2002.

BOSCH, M.M.C.; RIETVELD, S.P.E.M.; BOON, M.E. Characteristics of false negative smears. Acta Cytol., v. 36, p. 711-6,1992.

CARRERA, J.M.; DEXEUS, S.; COPES, F. Tratado y atlas de colposcopia. 3 ed, Salvat Editores, 1974.

CARVALHO, J. J. M.; OYAKAWA, N. I Consenso Brasileiro de HPV. 1 ed. São Paulo. BG Cultural, 2000.

CDC. CENTER FOR DISEASE CONTROL - Regulations for Implementing the Clincal Laboratory Improvement Amendments of 1988: A Summary. M. M. W. R., 1992, 17p.

CECCHINI, S.; PALLI, D.; CASINI, A. Cervical intraepithelial neoplasia III. An estimate of screening error rates and optimal screening interval. Acta Cytol., v.29, n.3, p.329-33, 1985.

ELEUTÉRIO JR., J. et al. Citologia Oncótica, Colposcopia e Histologia no Diag-

nóstico de Lesões Epiteliais do Colo Uterino. News Lab., v. 63, p. 126-132, 2004.

FEJGIN, J.C. Diagnostic value of colposcopic in the investigation of cervical neoplasia. Am. J. Obstet. Gynecol., v. 137, p. 588-590, 1990.

FIGGE, D.C.; BENNINGTON, J.L.; SCHWEID, A.I. Cervical cancer after initial negative and atypical vaginal cytology. Am. J. Obst. Gynecol., v. 108, p. 422-8, 1970.

FOLTZ, A.M.; KELSEY, J.L.The annual Pap test: a dubious policy success. Milbank Mem Fund Q Health Soc., v.56, n.4, p.426-62, 1978.

FRANCO, P.; GALLEGO, G. Evalución de la colposcopia en el studio de las pacientes con neoplasia cervical. Rev. Colomb. Obstet. Ginecol., v. 43,p. 208-211, 1992.

FRANQUEMONT, D.W., et al. Prediction of High-Risk Cervical Papillomavirus Infection by Biopsy Morphology. Am. J. Clin. Pathol., v. 92, n. 5, p. 577-582, 1989.

GAY, J.D.; DONALDSON, L.D.; GOELLNER, J.R. False-negative results in cervical cytology studies. Acta Cytol., v. 29, p. 1043-6, 1985.

GOMPEL, C.; SPETCHINSKY, A. Systematic screening for uterine cancer by exfoliative cytology: an account of 8 years activity in the cytology laboratory of the Jules Bordet Institute. Ver. Fr. Gynecol. Obstet. V.69, n.7-9, p 473-8, 1974.

GOMPEL, C.; KOSS, L. Citologia ginecológica e suas bases anatomoclínicas. São Paulo. Manole,1997.

GONZÁLEZ, A.; JIMÉNEZ, M.E. Experiencia em el diagnóstico colposcópico en un centro de patología cervicouterina a nível regional. Ver. Colomb. Obstet. Ginecol., v. 44, p. 49-52, 1993.

GUIMARÃES, E.M.; SILVA, A.M. Erros em citopatologia ginecológica: por que ocorrem? J. Brás. Ginec., v. 105, p. 397-404, 1995.

HATEM, F.; WILBUR, D.C. High Grade Squamous Cervical Lesions Following Negative Papanicolaou Smears: False-Negative Cervical Cytology or Rapid Progression. Diag. Cytopathol., v. 12, p. 135-41, 1995.

HEINZ, L.S., et al. Observations on the development of dysplasia. Acta Cytologica., v. 26, n. 4, 1982.

HOWELL, S., et al. Quality assurance in cytology. rescreening of previously negative smears from high grade squamous intraepithelial lesions. Acta Cytol., v. 41, p. 1085-90, 1997.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. Câncer de Colo de Útero. Disponível em http://www.inca.gov.br. Acesso em: 25 de agosto de 2007.

JARMULOWICZ, M.R.; JENKINS, D.; BARTON, S.E. Cytological status and lesion size: a futher dimension in cervical intraepitelial neoplasia. Br. J. Obstet Gynecol., v. 96, p. 1061-6, 1989.

KOSS, L. G. The Papanicolaou test for cervical câncer detection. A Triumph and a Tragedy. JAMA., v. 261, n.5, p.737-743,1989.

MASSAD, L.S.; COLLINS, Y.C.; MEYER, P.M. Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda System. Gynecol Oncol., v. 82, p. 516-522, 2001.

MASSAD, L.S.; COLLINS, Y.C. Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology. Gynecol Oncol., v.89, p. 424-428, 2003.

MERLO, J.G. Diagnóstico precoz del câncer genital femenino. Salvat Editores. p. 31-62. 1981.

MITCHELL, H.; MEDLEY, G. Differences between Papanicolaou smears with correct and incorrect diagnoses. Cytopathol., v. 6, p. 368-75,1995.

MODY, D. R., et al. Quality Assurance and Risk Reduction Guidelines. Acta Cytol., v. 44, p. 496-507, 2000.

MOTTI, E., et al. Câncer de colo do útero. Boletim Informativo Brasil 2003; 5:4. Disponível em http://www.eurotrials.com/publicacoes/bolbrpt5.pdf. Acesso em: 05 de setembro de 2005.

OLIVEIRA, L.J., et al. Correlação colposcópica, citopatológica e histológica do câncer do colo uterino. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. v.11, n.8, p. 150-152,1989.

PUING-TINTORÉ, L.M., et al. Colposcopia digital em la neoplasia cervical intraepithelial, correlation histológica e utilidad clinic. Prog. Obstet. Ginecol., v. 44, p. 490-496, 2001.

RYLANDER, E. Cervical cancer in women belonging to a cytologically screened population. Acta Obstet. Gynecol .Scand., v.55, n. 4, p.361-6, 1976.

REUTER, B.; SCHENCK, U. Investigation of the visual cytoscreening of conventional gynecologic smears. Anal Quant. Cytol. Histol., v. 8, p. 210-8, 1986.

ROHR, R. L. Quality Assurance en Gynecologic Cytology. What is practical? Am. J. Clin. Pathol., v. 94, p. 754-7, 1990.

SANTOS, A.L.F., et al. Performance of cervical cytology with review by different observers and hybrid capture II in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3. Saúde Pública., v. 19, n.4, p. 1029-1037, 2003.

STIVAL, C. O., et al. Avaliação Comparativa da Citopatologia Positiva, Colposcopia e Histopatologia: Destacando a Citopatologia como Método de Rastreamento do Câncer do Colo do Útero. RBAC., v. 37, n. 4, p. 215-218, 2005.

TUON, F.F.B., et al. Avaliação da sensibilidade e especificidade dos exames citopatológico e colposcópico em relação ao exame histológico na identificação de lesões intra-epiteliais cervicais. Rev. Assoc. Med. Bras., v.48, p. 140-144, 2002.

VAN DER GRAAF, Y.; VOOIJS, G.P.; GAILLARD, H.L.; GO, D.M. Screening errors in cervical cytologic screening. Acta Cytol., V.31, n.4, p. 434-8, 1987.

WETHICH, D.W. Analysis of the factors involved in the colposcopic evaluation of 2,194 patients with anormal PAP smears. Am. J. Obstet. Gynecol., v. 154, p. 1339-1342, 1986.

WILBUR, D.C. False negatives in focused rescreening of Papanicolaou smears: how frequently are “abnormal” cells detected in retrospective review of smears preceding cancer or high-grade intraepithelial neoplasia? Arch. Pathol. Lab. Med., v. 121, p. 273-6, 1997.

ENDEREÇO PARA CORREPONDÊNCIA:
Dra Patrícia Haas
Rua Fernando Ferreira de Mello, 172/501-B
CEP. 88025-260 Florianópolis - SC

CPG
Centro de Pós-Graduação

Centro de Pós-Graduação da
Sociedade Brasileira de Análises Clínicas

Autorizado pelo MEC
Portaria nº 1339/2008

Quem sabe o que quer...Faz!

Sociedade Brasileira de Análises Clínicas
SBAC

Rua Vicente Licinio 95 - Tijuca - RJ - www.sbac.org.br / 21 2187-0800

PRÊMIO DOLES DE BIOQUÍMICA CLÍNICA

REGULAMENTO

I - DO PRÊMIO

1) O Prêmio Doles de Bioquímica Clínica é promovido pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas - SBAC, com o patrocínio da DOLES REAGENTES;
2) O Prêmio será no valor correspondente a R$ 3.000,00 (três mil reais), além de diploma alusivo;
3) O Prêmio será entregue na solenidade programada pela SBAC nos Congressos Brasileiros de Análises Clínicas - CBAC.

II - DOS OBJETIVOS

O Prêmio Doles de Bioquímica Clínica tem por objetivos;
11) Estimular o desenvolvimento de pesquisas na área de Bioquímica Clínica no País; e
2) Premiar o melhor trabalho de bioquímica clínica inscrito e apresentado no Congresso Brasileiro de Análises Clínicas, com vistas a melhoria técnica do Laboratório Clínico.

III - DA PARTICIPAÇÃO

11) Poderão concorrer ao Prêmio, todos os trabalhos inscritos e apresentados na sessão de Temas Livres dos Congressos Brasileiros de Análises Clínicas;
2) Para concorrer ao Prêmio, os autores deverão remeter à Secretaria da SBAC, até 30 dias antes do Congresso, 05 (cinco) cópias em papel do trabalho original completo e uma cópia em disquete ou CD (linguagem word) e uma cópia em disquete (linguagem Word for Windows), atendendo às normas de publicação da Revista Brasileira de Análises Clínicas contendo: introdução (com objetivo definido do trabalho) material e métodos, resultados, discussão, conclusão, bibliografia, resumo em português, summary em inglês, palavras chaves (unitermos) e key words (uniterms).
3) Os trabalhos concorrentes deverão ser escritos em português e ser originais, ainda não publicados nem comprometidos para publicação em qualquer Revista Científica da Especialidade;
4) O trabalho premiado será obrigatoriamente publicado na íntegra, com exclusividade, na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
5) Os demais trabalhos selecionados pela Comissão Julgadora para concorrer ao Prêmio Doles de Bioquímica Clínica poderão ser publicados na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
6) O não atendimento aos ítens 1 à 3 desqualifica o trabalho e/ou o recebimento do Prêmio.

IV - DA COMISSÃO JULGADORA

1) A Comissão Julgadora será composta de pelo menos 05 (cinco) membros nomeados pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, sendo um o Presidente;
2) A composição da Comissão Julgadora será divulgada pela SBAC nos Programas oficiais dos CBAC;
3) A Comissão Julgadora selecionará os 03 (três) melhores trabalhos apresentados, outorgando a um deles o Prêmio Doles de Bioquímica Clínica, e aos outros 02 (dois), será outorgado um diploma de Menção Honrosa;
4) A decisão da Comissão Julgadora é soberana e irrecorrível.

V - DISPOSIÇÕES GERAIS

11) O Prêmio Doles de Bioquímica Clínica é indivisível e será conferido a apenas um trabalho, ficando a inteiro critério dos autores seu eventual rateio;
2) O Trabalho concorrente ao Prêmio Doles, obrigatoriamente, deve ser apresentado na sessão de Temas Livres por um dos autores regularmente inscrito no Congresso;
3) Caso a Comissão Julgadora dos Prêmios decidir não premiar nenhum dos trabalhos apresentados para concorrer ao prêmio em virtude de não atingir os objetivos de prêmios,
o valor deste será revertido para pagamento dos anúncios da empresa promotora publicados na RBAC, no SBAC Jornal e divulgados no site da SBAC.
4) Os casos omissos serão resolvidos pela Diretoria da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, ouvida a Comissão Julgadora.

Rio de Janeiro, 30 de dezembro de 2004.
Dr. Ulisses Tuma
Presidente

Informações:
Sociedade Brasileira de Análises Clínicas
Prêmio Doles de Bioquímica Clínica
Rua Vicente Licínio, 95 • Tijuca • 20270-902 • Rio de Janeiro • RJ

Atividade *in vitro* do Ertapenem e Meropenem contra cepas de *Acinetobacter baumannii* isoladas em Fortaleza-Ceará

In vitro activities of ertapenem and meropenem against *Acinetobacter baumannii* isolated in Fortaleza-Ceará

Everardo Albuquerque Menezes[1], Karla Pimenta Soares[2], Lia Nascimento Amorim[2], Kaline Medeiros do Nascimento[2], José Gadelha Lima Neto[2] & Francisco Afrânio Cunha[3]

RESUMO - As carbapenemas: imipenem, meropenem e ertapenem são as drogas de escolha no tratamento de cepas multidroga resistente de *Acinetobacter baumannii*. O Ertapenem é um antimicrobiano parenteral administrado uma vez ao dia com excelente atividade *in vitro* contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Foram avaliadas a atividade *in vitro* do ertapenem e do meropenem contra 27 cepas de *A. baumannii* isoladas em Fortaleza-Ceará. A resistência ao ertapenem e meropenem variou em torno de 59% das cepas estudadas. A disseminação de cepas resistente a antibióticos é um problema de saúde pública. Pode ser visto nesse estudo que o ertapenem não apresentou vantagem em relação ao meropenem, apresentando o mesmo nível de resistência. Esses resultados são problemáticos, pois o ertapenem foi lançado recentemente no Brasil e já são detectados altos níveis de resistência.
PALAVRAS-CHAVE - *Acinetobacter baumannii*. Ertapenem. Meropenem.

SUMMARY *- The carbapenems imipenem, meropenem and ertapenem are among the drugs of choice for the treatment of these multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infections. Ertapenem is a once-a-day parenteral ,-lactam antimicrobial agent with excellent in vitro activity against Gram-positive and Gram-negative. We evaluated its in vitro activity of ertapenem and meropenem against strains 27 A. baumannii isolated from Fortaleza-Ceará. The resistance to ertapenem it and meropenem was around 59%. The spread of antibiotic resistance is a major threat to public health. As it can be seen in our study, ertapenem did not present advantage in relation to meropenem, presenting the same levels of resistance. These results are problematic must to the fact that only ertapenem recently started to be used in Brazil and already occur high levels of resistance.*
KEYWORDS *- Acinetobacter baumannii. Ertapenem. Meropenem.*

INTRODUÇÃO

Acinetobacter baumannii é um coco, Gram-negativo, aeróbio, imóvel, catalase positiva e oxidase negativa. A identificação bioquímica de *A. baumannii* compreende provas bioquímicas básicas, como a fermentação de glicose, redução de nitrato a nitrito, detecção de hemólise em ágar sangue de carneiro, utilização de citrato e outras fontes de carbono, e principalmente crescimento a 42°C[8].

A. baumannii é um patógeno importante em UTIs e vários surtos com esse micro-organismo têm sido descritos. A resistência desse micro-organismo a diversos antimicrobianos é um problema global[9].

Isolados de *Acinetobacter* spp têm características únicas entre as bactérias Gram-negativas nosocomiais que favorecem sua persistência no ambiente hospitalar. Eles, geralmente, são resistentes à ação de muitos antimicrobianos, propagam-se facilmente de um paciente para outro, e são resistentes à dessecação, deste modo persistem no ambiente por longos períodos, que podem ser de aproximadamente 27 dias. Este fato poderia explicar sua propensão por causarem surtos epidêmicos prolongados[7, 20].

Tempo de internação prolongado em hospital, internamento em UTI, ventilação mecânica e terapia antimicrobiana prévia são os principais fatores de risco para colonização e/ou infecção por *A. baumannii*[2].

A prevalência de isolados de *Acinetobacter* resistentes a carbapenemas (imipenem, meropenem) também tem aumentado em hospitais de diferentes regiões geográficas[7]. Entretanto no Brasil, segundo relato de TOGNIM[19] *et al.* (2004), a resistência ao imipenem tem reduzido nos últimos cinco anos, passando de 13,6% em 1997 para 2,2% em 2001. Em Curitiba, no final da década de 90, houve o relato dos primeiros casos de *A. baumannii* resistentes a carbapenems[4].

A resistência aos antimicrobianos é complexa e dinâmica[11]. *A. baumannii* tem múltiplos mecanismos de resistência aos antimicrobianos, e principalmente os relacionados aos carbapenems, precisam ser amplamente conhecidos, para que assim, apoiado pelo conhecimento da epidemiologia local das infecções, seja estabelecido o controle deste micro-organismo que nos hospitais de Curitiba tem se propagado de modo endêmico[4].

As carbapenemas são estáveis a ação das betalactamases e das AmpC. Essas vantagens tornam as carbapenemas uma classe de antibióticos atrativa para futuros desenvolvimentos farmacêuticos. O ertapenem tem atividade similar ao meropenem contra bactérias Gram-positivas, enterobactérias, mas apresenta uma menor atividade contra *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* spp. O ertapenem tem uma meia-vida de 4 a 4,5 h e permite a utilização de uma única dose diária, em contraste com o meropenem que tem de ser administrado 3 a 4 vezes ao dia[10].

O Ertapenem e o Meropenem são carbapenemas com amplo espectro de ação e estabilidade frente à β-lactamase[13]. Ertapenem tem mostrado ser efetivo no tratamento de diversas infecções incluindo: infecções intra-abdominais, pneumonias, infecções pélvicas agudas infecções do trato urinário[14].

O objetivo desse estudo foi avaliar e comparar a atividade *in vitro* do ertapenem e meropenem contra cepas de *A. baumannii* isolados na cidade de Fortaleza.

Recebido em 25/02/2008
Aprovado em 28/04/2009
[1]Professor Associado de Microbiologia do Departamento de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia, Enfermagem e Odontologia da Universidade Federal do Ceará (DACT/FFOE/UFC). [2]Alunos do Laboratório de Microbiologia do DACT/FFOE/UFC. [3]Farmacêutico-Bioquímico. Mestre em Microbiologia. Funcionário do DACT/FFOE/UFC.

MATERIAL E MÉTODOS

Em nosso estudo foram avaliadas 27 cepas de *A. baumannii*. As cepas de *A. baumannii* fazem parte da coleção de micro-organismos do Laboratório de Microbiologia do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Ceará. As cepas foram reidentificadas pelos seguintes testes: coloração de Gram, teste da oxidase, crescimento a 42°C e teste de motilidade. O *A. baumannii* é um coco Gram-negativo. O teste de oxidase é negativo. As cepas de *A. baumannii* crescem a 42°C e são imóveis [8].

Os princípios ativos das drogas foram doados pela empresas fabricantes. O meropenem é comercializado no Brasil com o nome de MERONEM® e foi doado pela empresa ASTRA-ZENECA® do Brasil.

O ertapenem somente recentemente foi lançado no Brasil é comercializado com o nome INVANZ® e foi doado pela empresa MERCK SHARP & DOHME®.

O MIC foi realizado utilizando à técnica de diluição em ágar [3]. O meio utilizado nos testes de sensibilidade foi o meio Mueller-Hinton ágar. As concentrações das drogas variaram de 0,25 µg/mL a 64 µg/mL. As cepas de *A. baumannii* foram repicadas em meio Triptona Soja Ágar (TSA) e incubadas a 35ºC por 24 h. Decorrido esse tempo às cepas foram suspensas em água destilada e autoclavada para 0,5 na escala de McFarland. As amostras foram semeadas nas placas contendo as drogas e em uma placa sem a droga, como controle positivo. As placas foram incubadas a 35ºC por 24 h. Decorrido esse tempo às placas foram avaliadas. Nas placas que ocorreram crescimento foi considerado que a cepa era resistente à droga testada. Nas placas onde não ocorreu crescimento a cepa foi considerada sensível à droga testada[3].

Cepas susceptíveis para o ertapenem e o meropenem apresentam MIC ≤ 4 µg/mL, cepas com sensibilidade intermediária apresentam MIC = 8 µg/mL e cepas resistentes apresentam MIC ≥ 16µg/mL [10]. Como controle foi utilizado a cepa de *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13.883 sensível ao meropenem e ao ertapenem.

RESULTADOS

Das 27 cepas avaliadas 16 (59,3%) apresentaram resistência ao ertapenem, 12 cepas (44,4%) apresentaram resistência em concentração maior ou igual a 64 µg/mL de ertapenem. Das cepas testadas 16 (59,3%) foram resistentes ao meropenem, 11 cepas (40,7%) apresentaram resistência à concentração maior ou igual a 64 µg/mL de meropenem (Tabela 1 e Figura 1). Os resultados demonstram claramente o problema da resistência bacteriana. O ertapenem somente recentemente começou a ser comercializado no Brasil e já apresenta níveis elevados de resistência, a mesma resistência encontrada com o meropenem uma droga mais antiga.

TABELA I
MIC do meropenem e ertapenem para o *A. baumannii*

	MIC (µg/mL)										
Carbapenemas	≤0,25	0,50	1,0	2,0	4,0	8,0[a]	16,0	32,0	≥64,0	N	%R
Ertapenem	2	1	2		1	5[b]	1	3	12	27	59,3
Meropenem					1	10[c]	2	3	11	27	59,3

a- MIC intermediário. b,c- cepas com MIC intermediário ao ertapenem e ao meropenem.

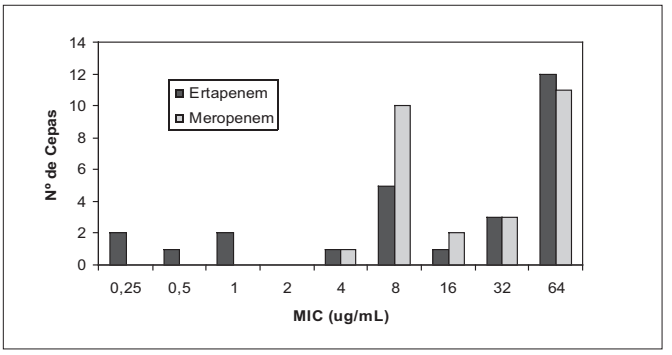


Figura 1: Concentração Inibitória Mínima do Meropenem e Ertapenem contra cepas de *A. baumannii.*

DISCUSSÃO

Quando se analisa a Tabela 1 observa-se que somente 6 (22,2%) das cepas testadas foram sensíveis ao Ertapenem, enquanto apenas 1 (3,7%) apresentou sensibilidade ao Meropenem o restante ou foi resistente (59,3%) ou apresentou sensibilidade intermediária (37%). Esse achado deve-se ao fato que o meropenem é uma droga mais antiga e usada em larga escala nas UTIs de diversos Hospitais de Fortaleza. A resistência a essa droga encontra-se disseminada. O meropenem não é uma alternativa terapêutica no tratamento de cepas de *A. baumannii* isoladas no Ceará. Estudos posteriores com um número maior de cepas devem ser realizados.

O percentual de cepas com resistência intermediária foi elevado sendo (18,5%) para o Ertapenem e (37%) para o meropenem Tabela 1. Cabe ressaltar o grande número de cepas resistente à concentrações ≥ 64 µg/mL de Ertapenem (12 cepas) e Meropenem (11 cepas) (Figura 1).

Em um estudo realizado com 59 amostras de *A. baumannii*, coletadas na América do Norte, foi observado um MIC de 16 µg/mL para o ertapenem, sendo consideradas resistentes [6].

Em uma pesquisa realizada no Brasil em 2002, com bactérias isoladas de pacientes internados em UTI, foi possível constatar que o *A. baumannii* foi o segundo patógeno mais prevalente, com 17,1% dos isolamentos, sendo somente superado pelos *Pseudomonas aeruginosa*. O meropenem foi testado contra 86 isolados de *A. baumannii*, 89,5% foram sensíveis e 10,5% foram resistentes. *A. baumannii* e *P.aeruginosa* tem se tornado micro-organismos problemáticos no Brasil devido a sua prevalência e padrão de resistência. Esses micro-organismos desempenham importante papel em infecções hospitalares [15].

Foi avaliado o perfil de sensibilidade de 109 de cepas de *Acinetobacter* spp isoladas na Europa e Austrália frente ao ertapenem, 30% das cepas mostraram-se resistentes. O ertapenem apresenta atividade limitada contra cepas de *Acinetobacter* spp [10]. No nosso estudo o percentual de resistência encontrado foi de 59,3% foi bem mais elevado que no estudo descrito, demonstrando claramente o problema da resistência entre cepas de *A. baumannii* isoladas no Ceará.

Cepas de *A. baumannii* resistentes à carbapenemas tem sido isolada em todo mundo. Os mecanismos pelos qual o *A. baumannii* resiste a essas drogas são: a produção de metalo-β-lactamases, alteração nas proteínas de membrana e alteração da ligação de proteínas ligadoras de penicilinas [13].

Como pode ser visto em nosso estudo o ertapenem não apresentou nenhuma vantagem microbiológica em relação ao meropenem, apresentando os mesmos níveis de resis-

tência. Esses resultados são problemáticos devido ao fato que o ertapenem somente recentemente começou a ser utilizado no Brasil e já ocorrem altos níveis de resistência.

A resistência do *A. baumannii* as carbapenemas pode ser atribuída a diversas causas, incluindo alterações na afinidade das proteínas ligadoras de penicilina, a presença de carbapenemases, a reduzida expressão de proteínas de membrana externa a OMPs 33 e 36-kDa [16,18].

A sensibilidade de *A. baumannii* aos antimicrobianos é consideravelmente diferente entre os países, centros e até mesmo entre as unidades de um hospital. As diferenças no perfil de resistência dos isolados enfatizam a importância da vigilância local para determinar a terapia mais adequada para infecções por *A. baumannii* [1].

O uso extensivo de antimicrobianos no ambiente hospitalar tem levado ao rápido aparecimento de isolados de *A. baumannii* multiresistentes. Em Israel foi mostrado que apenas 50% dos isolados de *A. baumannii* são sensíveis ao imipenem, que cerca de 10% são multiresistentes, e que a suscetibilidade do *A. baumannii* ao imipenem tem declinado de 98% em 1990 para 64% em 2000. A seleção de cepas multiresistente é um dos grandes desafios terapêuticos no tratamento de infecções por Gram-negativos [17].

Dados do estudo SENTRY relatam que no período de janeiro de 1997 a dezembro de 2001 o Brasil contribuiu com o maior número de isolados de Acinetobacter spp (n = 400) da América Latina. A resistência ao imipenem foi de 8,5% [19].

Os mecanismos básicos de resistência aos carbapenemas em *A. baumannii* ainda são pouco entendidos, acredita-se que sejam similares aos já descritos em outras bactérias Gram negativas, tais como a produção de β-lactamase capaz de hidrolisar carbapenem (carbapenemases), redução da permeabilidade da membrana externa causada pela perda ou expressão reduzida de porinas, superexpressão de bombas de efluxo para inúmeras drogas e alteração nas proteínas ligadoras de penicilina (PBPs) [5] .

O Ertapenem tem somente uma atividade limitada contra bacilos Gram-negativos não fermentadores. O imipenem permanece a mais ativa das carbapenemas [12].

CONCLUSÕES

• As cepas de *A. baumanni* são de difícil tratamento, pois apresentam elevada resistência, apresentando elevada resistência às drogas Ertapenem e Meropenem

• A droga Ertapenem não apresentou vantagens microbiológicas frente às cepas de *A. baumannii* quando comparada ao Meropenem.

• O Meropenem não é uma alternativa terapêutica no tratamento de cepas de *A. baumannii* isoladas no Ceará

AGRADECIMENTOS

Ao Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) pelo apoio financeiro concedido ao LM/DACT/FFOE/UFC.

REFERÊNCIAS

1. CISNEROS, J. M.; BAÑO, J. R. Nosocomial bacteremia due to Acinetobacter baumannii: epidemiology, clinical features and treatment. Clin. Microbiol. Infect., 8(11): 687-693, 2002.
2. CISNEROS, J. M. et al. Risk-factors for the acquisition of imipenem-resistant Acinetobacter baumannii in Spain: a nation wide study. Clin. Microbiol. Infect., 11: 874-879, 2005.
3. CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Fifteenth informational supplement, M100-S15. Wayne, PA, 2005.
4. DALLA-COSTA, L. M. et al. Outbreak of Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii producing the OXA-23 Enzyme in Curitiba, Brazil. J. Clin. Microbiol., 41(7):3403-3406, 2003.
5. FERNÁNDEZ-CUENCA, F. et al. Relationship between ß-lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of Acinetobacter baumannii. J. Antimicrob. Chemother., 51(1) 565-574, 2003.
6. FUCHS, P.C.; BARRY, A.L.; BROWN, S.D. In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against clinical bacterial isolates from 11 North American Medical Centers. Antimicrob. Agent. Chemother, 45(6):1915-1918.2001.
7. GALES, A. C. et al. Emerging Importance of Multidrug-Resistant Acinetobacter Species and Stenotrophomonas maltophilia as Pathogens in Seriously Ill patients: Geographic Patterns, Epidemiological Features, And Trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-1999). Clin. Infect. Dis., v. 32(Suppl. 2):104-113, 2001.
8. KONEMAN, E. W.; ALLEN, S. D.; JANDA, W. M.; SCHRECKENBERGER, P. C.; WINN JR., W. C. – Diagnóstico Microbiológico. Editora MEDSI, São Paulo, 2006.
9. LEE, S-O, et al. Risk Factors for Acquisition of Imipenem-Resistant Acinetobacter baumannii: a Case-Control Study. Antimicrob. Agent. Chemother, 48(1):224-8.2004.
10. LIVERMORE, D.M. et al. In vitro activities of ertapenem (MK-0826) against recent clinical bacteria collected in Europe and Australia. Antimicrob. Agent. Chemother, 45(6):1860-1867.2001.
11. LIVERMORE, D. M. The threat from the pink corner. Ann. Med. 35:226–234.2003.
12. LIVERMORE, D.M.; SEFTON, A.M.; SCOTT, G.M. Properties and potential of ertapenem. J. Antimicrob Chemother, 52:331-344.2003.
13. LOLANS, K.; RICE, T.W.; MUNOZ-PRICE, L.S.; QUINN, J.P. Multicity outbreak of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii isolates producing the carbapenemase OXA-40. Antimicrob. Agent. Chemother, 50(9):2941-2945.2006.
14. MAJUMDAR A. K. et al. Pharmacokinetics of Ertapenem in Healthy Young Volunteers. Antimicrob. Agents Chemother, 46(11): 3506-11.2002.
15. MENDES, C.; OPLUSTIL,C.; SAKASAMI, E.; TURNER, P.; KIFFER, C. Antimicrobial susceptibility in intensive care units: Mystic Program. Brazil. 2002. Braz. J. Infec. Dis, 9(1):44-51.2005.
16. RICCIO, M. L., N. et al. Characterization of the metallo- , -lactamase determinant of Acinetobacter baumannii AC-54/97 reveals the existence of blaIMP allelic variants carried by gene cassettes of different phylogeny. Antimicrob. Agents Chemother. 44:1229–1235. 2000.
17. SMOLYAKOV, R. et al. Nosocomial multi-drug resistant Acinetobacter baumannii bloodstream infection: risk factors and outcome with ampicillin-sulbactam treatment. J. Hosp. Infet., 54: 32-38, 2003.
18. TAKAHASHI, A. S. et al. Detection of carbapenemase-producing Acinetobacter baumannii in a hospital. J. Clin. Microbiol, 38:526–529. 2000.
19. TOGNIM, M. C. B. et al. Resistance trends of Acinetobacter spp In Latin America and characterization of international dissemination of multi-drug resistant strains: five-year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Int. J. Infect. Dis., 8: 284-291, 2004.
20. ZARRILLI, R. et al. Molecular Epidemiology of Sequential Outbreaks of Acinetobacter baumannii in an Intensive Care Unit Shows the Emergence of Carbapenem Resistance. J. Clin. Microbiol., 42(3): 946-953, 2004.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:
Everardo Albuquerque Menezes
Faculdade de Farmácia
Rua Capitão Francisco Pedro 1210. Rodolfo Teófilo.
CEP 60.430.370 Fortaleza-Ceará.
Telefone: 0xx 85 33668266. Fax. 0 xx 85 33668292.
Email: menezes@ufc.br

PRÊMIO PNCQ

REGULAMENTO

I - DO PRÊMIO

1) O Prêmio PNCQ é promovido pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, com o patrocínio do Programa Nacional de Controle de Qualidade - PNCQ;
2) O Prêmio será no valor correspondente a R$ 5.000,00 (cinco mil reais), além de diploma alusivo;
3) O Prêmio será entregue na solenidade programada pela SBAC nos Congressos Brasileiros de Análises Clínicas - CBAC.

II - DOS OBJETIVOS

O *"Prêmio PNCQ"* tem por objetivos;

1) Estimular o desenvolvimento de pesquisas na área de Controle de Qualidade no País; e
2) Premiar o melhor trabalho sobre controle de qualidade inscrito e apresentado na sessão de Temas Livres dos CBAC, com vistas a melhoria técnica do Laboratório Clínico.

III - DA PARTICIPAÇÃO

1) Poderão concorrer ao Prêmio, todos os trabalhos inscritos e apresentados na sessão de Temas Livres dos Congressos Brasileiros de Análises Clínicas;
2) Para concorrer ao Prêmio, os autores deverão remeter à Secretaria da SBAC, até 30 dias antes do Congresso, 05 (cinco) cópias em papel do trabalho original completo e uma cópia em disquete ou CD (linguagem Word for Windows), atendendo às normas de publicação da Revista Brasileira de Análises Clínicas, contendo: introdução (com objetivo definido do trabalho) material e métodos, resultados, discussão, conclusão, bibliografia, resumo em português, summary em inglês, palavras chaves (unitermos) e keywords (uniterms).
3) Os trabalhos concorrentes deverão ser escritos em português eser originais, ainda não publicados nem comprometidos para publicação em qualquer Revista Científica da Especialidade;
4) O trabalho premiado será obrigatoriamente publicado na íntegra, com exclusividade, na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
5) Os demais trabalhos selecionados pela Comissão Julgadora para concorrer ao Prêmio PNCQ, poderão ser publicados na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
6) O não atendimento aos ítens 1 à 3 desqualifica o trabalho e/ou o recebimento do Prêmio.

IV - DA COMISSÃO JULGADORA

1) A Comissão Julgadora será composta de pelo menos 05 (cinco) membros nomeados pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, sendo um o Presidente;
2) A composição da Comissão Julgadora será divulgada pela SBAC nos Programas oficiais dos CBAC;
3) A Comissão Julgadora selecionará os 03 (três) melhores trabalhos apresentados, outorgando a um deles o Prêmio PNCQ, e aos outros 02 (dois), será outorgado um diploma de Menção Honrosa;
4) A decisão da Comissão Julgadora é soberana e irrecorrível.

V - DISPOSIÇÕES GERAIS

1) O Prêmio PNCQ é indivisível e será conferido a apenas um trabalho, ficando a inteiro critério dos autores seu eventual rateio;
2) O Trabalho concorrente ao Prêmio PNCQ obrigatoriamente, deve ser apresentado em sessão de Temas Livres por um dos autores regularmente inscrito no Congresso;
3) Caso a Comissão Julgadora dos Prêmios decidir não premiar nenhum dos trabalhos apresentados para concorrer ao prêmio em virtude de não atingir os objetivos de prêmios, o valor deste será revertido para pagamento dos anúncios da empresa promotora publicados na RBAC, no SBAC Jornal e divulgados no site da SBAC.
4) Os casos omissos serão resolvidos pela Diretoria da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, ouvida a Comissão Julgadora.

Rio de Janeiro, 30 de dezembro de 2004.
Dr. Ulisses Tuma
Presidente

Informações:
Sociedade Brasileira de Análises Clínicas
Prêmio PNCQ
Rua Vicente Licínio, 95 • Tijuca • 20270-902 • Rio de Janeiro • RJ

Avaliação da sensibilidade da citopatologia através de estudo comparativo com a colposcopia em portadoras de lesões cervicais induzidas pelo papilomavírus humano*

Sensitivity evaluation of cytopathology by comparative study with colposcopy in induced cervical lesion porters through human papillomavirus

Eleni Souto Nóbrega Ramos[1]; Cynthia de Araújo Mafaldo Rezende[2]; Geraldo Barroso Cavalcanti Junior[3] & Daliana Caldas Pessoa da Silva[4]

RESUMO - O câncer cervical é o segundo mais comum entre mulheres no mundo e apresenta altas taxas de mortalidade feminina, tendo sido demonstrado o envolvimento do Papilomavírus humano (HPV) em 99,7% dos tumores cervicais. Realizou-se estudo retrospectivo visando avaliar a sensibilidade da citopatologia para lesões cervicais associadas ao HPV, através de análise comparativa com a colposcopia, em mulheres atendidas em Clínica Privada da cidade de Natal – RN, no período de 2004 a 2007. Analisou-se 504 laudos citopatológicos e colposcópicos. Os resultados demonstraram prevalência da papilomavirose em 4,96% dos casos, para os dois métodos, na faixa etária acima de 36 anos. Na citopatologia foi evidenciada associação da virose com metaplasia escamosa (28%), lesões intra-epiteliais de baixo grau – LSIL (4,37%), lesões intra-epiteliais de alto grau - HSIL (0,60%) e atipias de significado indeterminado em células escamosas - ASC-US (0,40%). Quando comparados, os resultados apresentaram-se concordantes em 80% dos casos e discordantes em 20%. Conclui-se que a citopatologia apresentou alta sensibilidade para rastreamento das lesões cervicais associadas ao HPV na clientela estudada.
PALAVRAS-CHAVE - Papiloma Vírus Humano (HPV), Colposcopia, Citopatologia, Lesões cervicais.

SUMMARY *- Cervical cancer is the second most common type in women around the world, present high rate of feminine mortality, had been demonstrated an involvement of Human Papillomavirus (HPV) in 99,7% of cervical lesions. It was made a retrospective study focusing on sensitivity evaluation of cytopathology in cervical lesions with HPV association, through comparative analysis with colposcopy, in women patients of a Private Clinic at Natal – RN, from April 2004 to April 2007. 504 cytopathological and colposcopical exams were analysed. The results shaw 4,96% of papillomavirus prevalence for both methods, mainly in patients older than 36 years. In cytopathology was evidenced events associated to squamous metaplasy (28%), Low-grade aquamous intraepithelial lesion – LSIL (4,37%), High-grade squamous intraepithelial lesion - HSIL (0,60%) and Atypical squamous cells of undetermined significance - ASC-US (0,40%). According the results, it was verified that 80% of cases were coincidents for cervical lesions by HPV with 20% of divergence. The present study concluded that cytopathology presented high sensitivity for cervical lesions associated to HPV investigation in studied customers.*
KEYWORDS *- Human Papillomavirus (HPV), Colposcopy, Cytopathology, Cervical Lesion.*

INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino é o segundo mais comum entre mulheres no mundo. A grande maioria dos casos novos ocorre em países em desenvolvimento, onde em algumas regiões é o tipo de câncer mais comum na população feminina[1].

Em vários estudos epidemiológicos, tem sido relatado que o Papilomavírus Humano (HPV) é o principal fator de risco para o câncer cervical. Alterações no equilíbrio citogenético ocorrem no momento da transformação do epitélio cervical normal em câncer[2].

Outros fatores de risco também podem estar associados ao desenvolvimento desse tipo de câncer como o início precoce da atividade sexual, alta paridade, curto intervalo interparto, número de parceiros sexuais, desnutrição em função da alimentação insuficiente e inadequada, hábitos de higiene e tabagismo[3].

Os HPV são um grupo heterogêneo de vírus. As análises de seqüências de DNA têm permitido identificar mais de 100 tipos virais[4].

Os HPV induzem proliferações epiteliais da pele ou mucosas, as quais mostram um crescimento limitado e freqüentemente regridem espontaneamente. É interessante observar que os diferentes tipos de HPV mostram uma preferência, muitas vezes exclusivas, pelo tecido que infectam. Assim os HPV de tipos 1 e 2 são encontrados preferencialmente em epitélio plantar e palmar, incluindo epitélios dos dedos, enquanto os HPV de tipos 16 e 18 infectam a mucosa genital e oral, não sendo encontrados na pele[5]. Os tipos 6 e 11 induzem ao condiloma comum do trato genital e estão associados com lesões benignas, ao passo que os tipos 16 e 18 agem como os assim chamados infecções de alto risco e podem causar carcinoma *in situ* e invasivo da cérvice[6]. Embora não haja evidências diretas, acredita-se que a infecção tenha lugar primeiramente nas camadas basais da epiderme, em decorrência de abrasão ou microlesões da pele ou mucosa.

Existe um consenso mundial de que o câncer invasor do colo uterino pode ser evitado através do diagnóstico precoce e do tratamento das suas lesões precursoras[7].

A necessidade de se fazer a detecção e o tratamento precoces em lesões pré-malignas causadas por HPV podem perfeitamente prevenir a progressão do câncer[8].

Recebido em 25/02/2008
Aprovado em 28/04/2009
*Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da UFRN.
[1]Prof. Adjunto IV de Citologia Clínica da UFRN.
[2]Aluna de Graduação do Curso de Farmácia da UFRN.
[3]Prof. Adjunto da disciplina de Imunologia Clínica da UFRN.
[4]Prof. Substituto de Citologia Clínica da UFRN.

O diagnóstico dessas lesões se baseia no tripé colposcopia, colpocitologia, anatomopatologia e, mais recentemente, na biologia molecular[9].
Para este fim, a citopatologia esfoliativa cervical corada pelo método de Papanicolaou é o instrumento ideal, pela sua alta sensibilidade, simplicidade e baixo custo[7].
O estudo detalhado da cérvice uterina através dos exames colposcópicos, citológicos e histológicos tem permitido o controle do carcinoma cervical[10].
O principal marcador citológico da presença desse vírus é a coilocitose, termo introduzido por KOSS E DURFEE, que o empregaram para designar as alterações perinucleares que resultariam do metabolismo celular alterado[11].
São três os aspectos mais característicos da infecção pelo HPV: halo coilocítico, presença de disqueratose e bimultinucleação. A coilocitose é o aspecto mais clássico. Os coilócitos são células profundas lesadas pelos vírus, mas são células vivas e infectantes; a sua esfoliação do local da infecção primária e o sucessivo contato com outras zonas do trato genital promove um "transporte metastático" da infecção[12].
A colposcopia é um método que visa avaliar a superfície e as terminações vasculares do colo do útero, vagina e vulva[13]. É um exame de extremo valor para a detecção das lesões causadas pelo HPV[8].
Considerando algumas divergências entre laudos citopatológicos e colposcópicos descritas na literatura, este trabalho teve por objetivo analisar a sensibilidade da citopatologia quando comparada a colposcopia em pacientes portadoras de lesões cervicais HPV induzidas, atendidas em clínica privada da cidade de Natal/RN, no período de abril de 2004 a abril de 2007.

MÉTODOS

Foram incluídas no estudo todas as mulheres sexualmente ativas portadoras de cervicopites e com faixa etária entre 17 e 60 anos de idade. Foram excluídas do estudo aquelas pacientes cujo exame de Papanicolaou foi considerado normal, ou seja, isenta de processos inflamatórios, e as que foram atendidas fora do período de exame proposto.
Os dados foram compilados a partir de 504 fichas de anamnese e de laudos citopatológicos e colposcópicos segundo a nomenclatura brasileira recomendada pelo Ministério da Saúde. As amostras foram obtidas por coleta ectocervical e endocervical do colo uterino, através da técnica de coleta abrasiva, sendo submetidas a processamento técnico de rotina e posterior análise. Todas as amostras foram submetidas a um rigoroso controle de qualidade (releitura de 100% das lâminas e conferência por mais de um observador), além do controle das etapas que vão desde o atendimento da paciente até os passos técnicos como supervisão das substâncias e corantes utilizados na bateria de coloração de Papanicolaou.
Os resultados foram expressos em gráficos e para análise estatística foi aplicado o método do Ki-quadrado de Pearson ($p<0,05$), obtido através do programa Ki-Pearson 02, fornecido gratuitamente via web pela Universidade de Georgetown (Virgínia, EUA).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 504 prontuários analisados, encontrou-se uma prevalência de 4,96% da papilomavirose (figura 1), equivalente a um total de 25 mulheres. Estudos epidemiológicos realizados pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA)[14], têm mostrado que, apesar da infecção pelo papilomavírus ser muito comum (de acordo com os últimos inquéritos de prevalência realizados em alguns grupos da população brasileira, estima-se que cerca de 25% das mulheres estejam infectadas pelo vírus), somente uma pequena fração das mulheres infectadas com um tipo de papilomavírus oncogênico eventualmente desenvolverá câncer do colo do útero (estima-se que esse número seja menor que 10% e em alguns casos inferior até a 3%).

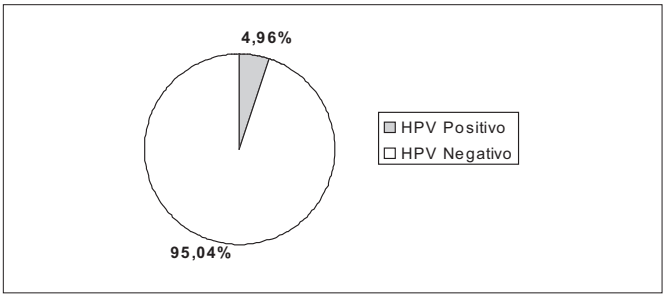


Figura 1 – Distribuição de Pacientes Portadoras de HPV em Clínica Privada - Natal-RN no Período de Abril de 2004 a Abril de 2007.

A idade das mulheres que apresentaram exames citopatológicos com células anormais variou de 17 a 60 anos, com idade média de 33,6 anos. A faixa etária com índice mais elevado de prevalência ficou acima de 36 anos. De acordo com Rodrigues Salvia (1999)[15], o câncer de colo incide mais a partir dos 35 anos e o risco cresce gradativamente até os 60 anos quando, então, tende a diminuir. O INCA[14], através de pesquisas realizadas até o ano de 2006, atesta que o pico de incidência ocorre entre 40 e 60 anos. Estes dados reforçam as estatísticas encontradas na pesquisa realizada em clínica privada da cidade de Natal/RN, conforme demonstrado na figura 2.

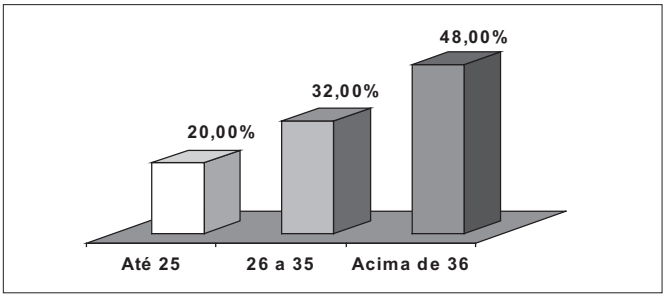


Figura 2 – Freqüência do HPV com Relação a Faixa Etária no Período de Abril de 2004 a Abril de 2007.

Entre as pacientes portadoras de HPV, foi encontrado um índice de 28% de associação com metaplasia escamosa, (figura 3). Não foi encontrado nenhum trabalho que pudesse subsidiar a discussão para a variável estudada.

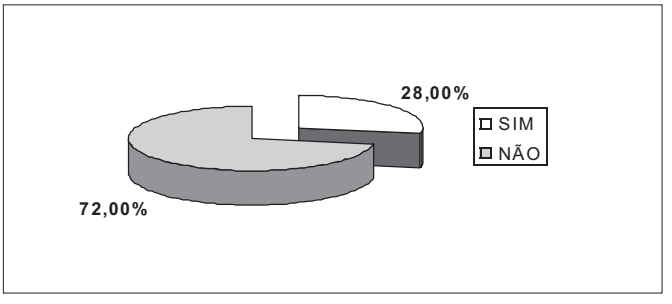


Figura 3 – Freqüência de Metaplasia Escamosa em Portadoras de HPV, no Período de Abril de 2004 a Abril de 2007.

As lesões epiteliais mais freqüentemente encontradas (Figura 4) em pacientes portadoras de HPV foram: lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau - LSIL (4,37%), lesões intra-epiteliais escamosas de alto grau - HSIL (0,60%) e células escamosas de significado indeterminado - ASC-US (0,40%).

É consenso que o diagnóstico não deve representar mais que 5%, com uma taxa média de 2,8% de todas as amostras citológicas encaminhadas a um serviço de citopatologia, sendo estabelecido ainda que estes casos não devam exceder duas a três vezes o volume de espécimes correspondentes à lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL)[16].

No presente trabalho, a taxa de ASC-US de 0,40% é condizente com o perfil exposto acima.

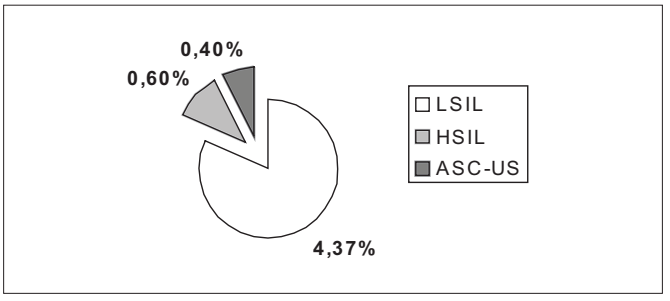


Figura 4 – Freqüência de Lesões Epiteliais Cervicais em Portadoras de HPV no Período de Abril de 2004 a Abril de 2007.

Analisando-se o grau de concordância entre a citopatologia e colposcopia, verificou-se positividade em 80% e discordância em 20% dos casos estudados (figura 5). Dessa forma, considera-se que a associação entre citopatologia e colposcopia é essencial para uma conduta adequada e melhor relação custo-benefício, devendo haver uma integração entre os dois métodos[17].

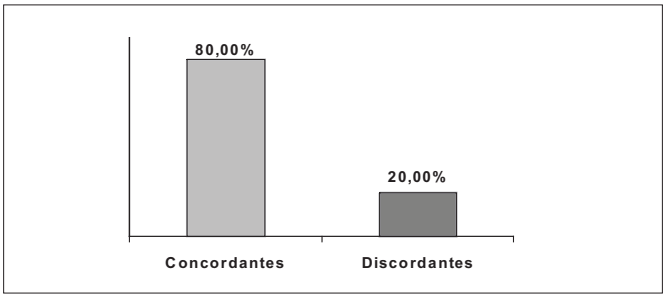


Figura 5 – Correlação entre Laudos Citopatológicos e Colposcópicos no Período de Abril de 2004 a Abril de 2007.

CONCLUSÃO

Muito se tem evoluído em estudos à procura de novas tecnologias para diagnóstico de lesões cervicais com potencial evolutivo para o carcinoma escamoso, tais como teste de DNA-HPV, sistemas computadorizados de rastreio, dentre outros, mas é ainda o Papanicolaou o exame de melhor custo-benefício para identificação de casos que necessitam de encaminhamento para colposcopia. Entrementes, considera-se também de suma importância a correlação com os achados da colposcopia, que se trata de método utilizado a nível de serviços secundários. Conclui-se deste trabalho que os métodos diagnósticos avaliados em portadoras de lesões cervicais induzidas pelo vírus Papiloma Humano apresentaram resultados similares, tendo sido destacada a alta sensibilidade da citopatologia como método de rastreio para essas lesões na clientela estudada.

REFERÊNCIAS

1- SILVA, D.W. et al. Cobertura e fatores associados com a realização do exame Papanicolaou em município do Sul do Brasil. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, Rio de Janeiro, v. 28, n. 1, p. 24-31, 2006.

2- RIVOIRE, W.A. et al. Biologia molecular do câncer cervical. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, Recife, v. 6, n. 4, p. 447-451, out./dez. 2006.

3- ALBRING, L.; BRENTANO, J.E.; VARGAS, V.R.A. O câncer do colo do útero, o Papilomavírus Humano (HPV) e seus fatores de risco e as mulheres indígenas Guarani: estudo de revisão. Revista Brasileira de Análises Clínicas, Rio de Janeiro, v. 38, n. 2, p. 87-90, 2006.

4- SOUTO, R.; FALHARI, J.P.B.; CRUZ, A.D. O Papilomavírus Humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias. Revista Brasileira de Cancerologia, Rio de Janeiro, v. 51, n. 2, p. 155-160, 2005.

5- HOSPITAL DO CÂNCER. Centro de Tratamento e Pesquisa. Papilomavírus Humano e Câncer do Colo do Útero. Disponível em: <http://www.hcanc.org.br/hpv1.html>. Acesso em: 28 set. 2007.

6- SCHNEIDER, M.L.; VOLKER, S. Atlas de Diagnóstico Diferencial em Citologia Ginecológica. Rio de Janeiro: Revinter, 1998.

7- MEDEIROS, V.C.R.D. et al. Câncer de Colo de Útero: Análise Epidemiológica e Citopatológica no Estado do Rio Grande do Norte. Revista Brasileira de Análises Clínicas, Rio de Janeiro, v. 37, n. 4, p. 227-231, 2005.

8- CAVALCANTI, S.M.B.; CARESTIATO, F.N. Infecções Causadas pelos Papilomavírus Humanos: Atualização sobre Aspectos Virológicos, Epidemiológicos e Diagnóstico. DST – Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis, Niterói, v. 18, n. 1, p. 73-79, 2006.

9- LIRA, J.B.N. Atlas de Citopatologia e Histopatologia do Colo Uterino. Rio de Janeiro: Ed. Medsi, 2000. p. 88.

10- SOUZA, O.G.M. et al. Infecção da cérvice uterina pelo papilomavírus humano: Estudo comparativo. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, Rio de Janeiro, v. 12, n. 5, p. 171-175, 1990.

11- HALBE, H.W. Tratado de Ginecologia. 3. ed. São Paulo: Roca, 2000. v. 2, p.1005.

12- DE PALO, G. Colposcopia e Patologia do Trato Genital Inferior. 2. ed. Rio de Janeiro: Ed. Medsi, 1996. p. 135.

13- DE LUCA, L.A. Ginecologia Semiologia Clínica e Laboratorial. São Paulo: Sarvier, 1981. p. 35.

14- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. HPV – Perguntas e respostas mais freqüentes. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acesso em: 09 out. 2007.

15- Salvia, R. Factores de riesco del cáncer de cerviz em el minucipio Cerro. Revista Cubana de Higiene y Epidemiologia, Ciudad de la Habana, v. 37, n. 1, p. 40-46, jan./abr. 1999.

16- LIMA, D.N.O. et al. Diagnóstico citológico de Ascus: sua importância na conduta clínica. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, Rio de Janeiro, v. 39, n. 1, p. 45-49, 2002.

17- JUNIOR, J.E. et al. Citologia Oncótica, Colposcopia e Histologia no Diagnóstico de Lesões Epiteliais do Colo Uterino. Newslab, São Paulo, 63. ed., p. 126-132, 2004.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:
Eleni Souto Nóbrega Ramos
Rua Vale de Miranda, 122
CEP. 59022-190 Natal - RN
Laboratório de Citologia Clínica da UFRN
E-mail: eleni@ufrnet.br

PRÊMIO SBAC

REGULAMENTO

I - DO PRÊMIO

1) O Prêmio SBAC é promovido pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas - SBAC;
2) O Prêmio será no valor correspondente a R$ 5.000,00 (cinco mil reais), além de diploma alusivo;
3) O Prêmio será entregue na solenidade programada pela SBAC nos Congressos Brasileiros de Análises Clínicas - CBAC.

II - DOS OBJETIVOS

O Prêmio SBAC tem por objetivos;
1) Estimular o desenvolvimento de pesquisas na área de Análises Clínicas no País; e
2) Premiar o melhor trabalho apresentado no Congresso Brasileiro de Análises Clínicas, com vistas a melhoria técnica do Laboratório Clínico.

III - DA PARTICIPAÇÃO

1) Poderão concorrer ao Prêmio, todos os trabalhos inscritos e apresentados no Congresso Brasileiro de Análises Clínicas;
2) Para concorrer ao Prêmio, os autores deverão remeter à Secretaria da SBAC, até 30 dias antes do Congresso, 05 (cinco) cópias em papel do trabalho original comple-to e uma cópia em disquete ou CD (linguagem Word for Windows), atendendo às normas de publicação da Revista Brasileira de Análises Clínicas, contendo: introdução (com objetivo defi-nido do trabalho) material e métodos, resultados, discussão, conclusão, bibliografia, resumo em português, summary em inglês, palavras chaves (unitermos) e key words (uniterms).
3) Os trabalhos concorrentes deverão ser escritos em português e ser originais, ainda não publicados nem comprometidos para publicação em qualquer Revista Científica da Especialidade;
4) O trabalho premiado será obrigatoriamente publicado, com exclusividade, na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
5) Os demais trabalhos selecionados pela Comissão Julgadora para concorrer ao Prêmio SBAC, poderão ser publicados na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
6) O não atendimento aos ítens 1 à 3 desqualifica o trabalho e/ou o recebimento do Prêmio.

IV - DA COMISSÃO JULGADORA

1) A Comissão Julgadora será composta de pelo menos 05 (cinco) membros nomeados pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, sendo um o Presidente;
2) A composição da Comissão Julgadora será divulgada pela SBAC nos Programas oficiais dos CBAC;
3) A Comissão Julgadora selecionará os 03 (três) melhores trabalhos apresentados,outorgando a um deles o Prêmio SBAC, e aos outros 02 (dois), será outorgado um diploma de Menção Honrosa;
4) A decisão da Comissão Julgadora é soberana e irrecorrível.

V - DISPOSIÇÕES GERAIS

1) O Prêmio SBAC é indivisível e será conferido a apenas um trabalho, ficando a inteiro critério dos autores seu eventual rateio;
2) O Trabalho concorrente ao Prêmio SBAC obrigatoriamente, deve ser apresentado na Sessão de Temas Livres por um dos autores regularmente inscrito no Congresso;
3) Caso a Comissão Julgadora dos Prêmios decidir não premiar nenhum dos trabalhos apresentados para concorrer ao prêmio em virtude de não atingir os objetivos de prêmios, o valor deste será revertido para pagamento dos anúncios da empresa promotora publicados na RBAC, no SBAC Jornal e divulgados no site da SBAC.
4) Os casos omissos serão resolvidos ela Diretoria da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, ouvida a Comissão Julgadora.

Rio de Janeiro, 30 de dezembro de 2004.
Dr. Ulisses Tuma
Presidente

Informações:
Sociedade Brasileira de Análises Clínicas
Prêmio SBAC
Rua Vicente Licínio, 95 • Tijuca • Rio de Janeiro • RJ • 20270-902

Sífilis em gestantes atendidas em uma unidade de saúde pública de Anápolis, Goiás, Brasil

Syphilis in pregnant women attending a public health unit in Anápolis, Goiás, Brazil

Keyla Caroline de Almeida[1], Ludmilla Costa Lindolfo[1] & Keila Correia de Alcântara[2]

RESUMO - A sífilis congênita, por ser considerada importante causa de morbimortalidade perinatal e resultar em seqüelas ao neonato, tornou-se uma doença de notificação compulsória no Brasil e meta de erradicação. Portanto, visando diagnosticar casos de sífilis entre gestantes da rede pública de Anápolis-Goiás e avaliar o perfil socioeconômico das mesmas, aplicou-se um questionário e coletou-se sangue para realização do VDRL nas gestantes da Unidade de Saúde do Progresso. A amostragem foi composta por 59 gestantes com idade média de 23 anos, casadas, com residência própria e considerável nível de instrução. Foram identificadas 44,1% de gestantes no primeiro trimestre gestacional, sendo que 49,2% não relatavam teste anterior para a infecção e 35,6% desconheciam sua sorologia para HIV/AIDS. A freqüência da utilização de preservativos e o conhecimento geral sobre a sífilis mostraram-se insatisfatórios. Apenas uma gestante foi soro-reagente puro no VDRL. Os dados da Secretaria Municipal de Saúde e do SINAN sobre a sífilis congênita apresentaram divergências ($p<0,05$). Portanto, torna-se evidente a necessidade de fortalecer a vigilância epidemiológica do município, através da implementação de medidas capazes de prevenir a sífilis congênita e erradicá-la.
PALAVRAS-CHAVE - Sífilis. Diagnóstico. VDRL. Prevenção.

SUMMARY *- The congenital syphilis, for being considered an important cause of newborn morbidity and mortality, became an illness of obligatory notification in Brazil and purpose of eradication of the Health department. Therefore, aiming at to diagnosis cases of gestational syphilis in women attended in a public unit at Anápolis city-Goiás and to evaluate the socioeconomic profile of them, it was applied a socioeconomic questionnaire to the pregnants and collected a blood sample to make the non-treponemic test (VDRL - Venereal Diseases Research Laboratory) for diagnosis of syphilis. The group of study was composed by 59 pregnant women with average age 23 years, married, with own residence, and a good educational level. 44.1% of pregnants were in the first trimester of gestational age, 49.2% of those ones had never carried through previous test for the infection and 35.6% were unaware of their HIV serology. Among them the frequency of use of condoms was very low, as well as the common knowledge of syphilis. A pregnant was identified as pure serum-reagent in test VDRL. The data gotten in the City department of Health on of notification of congenital syphilis had shown different when compared with the data of the referring SINAN. Therefore, becomes evident the necessity to improve the epidemiological vigilance through the implementation of capable measures to prevent congenital syphilis and to promote its eradication.*
KEYWORDS *- Syphilis. Diagnosis. VDRL. Prevention.*

INTRODUÇÃO

A sífilis é uma infecção crônica causada pela bactéria *Treponema pallidum*, habitualmente transmitida por contato sexual, podendo ainda ser transmitida por contato pessoal não-sexual, transfusão sangüínea e infecção intra-útero. A maior freqüência da doença é observada durante as idades de 20 a 24 anos, o que é preocupante por ser justamente o período de idade fértil das mulheres, o que pode acarretar a transmissão vertical da sífilis, resultando na sífilis congênita e seus agravos aos neonatos (9,17).

A sífilis em gestantes passou a ser de notificação compulsória em julho de 2005, mas a notificação da sífilis congênita já era um agravo de notificação compulsória no Brasil desde 1986 e meta de erradicação do Ministério da Saúde em 1993, por ser um agravo que admite prevenção e tratamento ainda no pré-natal. Porém, o baixo nível sócio-econômico, promiscuidade sexual, assistência pré-natal inadequada, baixa escolaridade e ainda o subregistro e a subnotificação desse agravo, estão entre os fatores de risco que favorecem a constante prevalência da sífilis congênita no país (2, 16, 3).

A taxa de prevalência para sífilis ativa em parturientes em 2004 era de aproximadamente 1,6% (e de 0,42% para HIV), com uma estimativa de cerca de 50 mil parturientes com sífilis ativa e de 12 mil nascidos vivos com sífilis congênita (considerando uma taxa de transmissão vertical de 25%). Essa prevalência variou de 1,9% na região Nordeste a 1,3% na região Centro-Oeste. No Brasil, calcula-se que 3,5% das gestantes tenham esta doença e que exista, ainda na atualidade, uma taxa média por ano de 1,9 casos de sífilis congênita por 1000 nascidos vivos e uma mortalidade perinatal de até 40% (2, 3). É possível notar um aumento na incidência de sífilis congênita que em 2000 era de 1,3 casos por mil nascidos vivos. Só em 2007, 1999 casos novos de sífilis em gestantes foram notificados ao Ministério da Saúde (3).

O diagnóstico precoce da infecção materna, através da identificação do *T. pallidum*, e o tratamento imediato com penicilina benzatina parenteral continua sendo a melhor forma de prevenção da sífilis congênita (12, 22, 6, 11, 7, 13, 4). O diagnóstico da doença pode ser realizado através dos testes treponêmicos (FTA-ABS, TPHA e MHA-TP) e não-treponêmicos (VDRL e RPR), sendo que o VDRL é utilizado como teste sorológico de primeira escolha na rede pública por ser altamente sensível, ter fácil manuseio e baixo custo (1, 11, 5). Portanto, o Ministério da Saúde recomenda a realização do VDRL no 1° e 3° trimestre de gestação, além de sua realização no momento do parto, se possível for, objetivando o diagnóstico eficaz da doença e a intervenção medicamentosa precisa para prevenir a transmissão vertical da sífilis e propiciar a redução das taxas de sífilis congênita no Brasil (2).

Apesar dessas medidas a sífilis congênita permanece sendo uma causa importante de morbidade e mortalidade perinatal e um agravo de saúde pública ainda distante da erradicação tanto no Brasil quanto em outros países (18).

Recebido em 03/06/2008
Aprovado em 27/04/2009
[1]Graduadas em Farmácia pela Universidade Estadual de Goiás
[2]Mestre em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Goiás

OBJETIVOS

Tendo em vista o grande número de gestantes com sífilis, a importância da doença no contexto na morbimortalidade perinatal, a necessidade de se conhecer a realidade de cada local e a proposta de erradicação da sífilis congênita proposta pelo Ministério da Saúde, este trabalho objetivou diagnosticar casos de sífilis entre gestantes atendidas na rede pública do município de Anápolis – Goiás, bem como analisar os aspectos socioeconômicos e comportamentais das mesmas, no intuito de contribuir de forma científica e social para a implementação de medidas de prevenção e conseqüente erradicação da sífilis congênita nesse município.

MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi avaliada e aprovada pelo comitê de ética associado ao SISNEP (CAAE 0052.0.168.000-06, DOC: 0362). Foram selecionadas para o estudo, 59 gestantes que estavam em atendimento pré-natal na Unidade Municipal de Saúde do Progresso (SUS) da cidade de Anápolis-Go, após o consentimento livre e esclarecido.

Essas pacientes foram submetidas a um questionário socioeconômico e uma coleta de 5,0mL do sangue venoso em tubo seco e devidamente identificado, para obtenção do soro. As amostras foram analisadas no Laboratório de Análises Clínicas da Universidade Estadual de Goiás (UnuCET), através da realização do teste VDRL para verificar a presença de reaginas sifilíticas no soro (11, 15).

A análise dos dados sobre a notificação de sífilis na gestação e de sífilis congênita no município de Anápolis foram obtidos através da Secretária Municipal de Saúde e do SINAN (20). Todos os dados passaram por análise estatística descritiva.

RESULTADOS

A faixa etária entre as gestantes inclusas no estudo variou de 15 a 38 anos, com média de 23 anos e uma maior freqüência da idade de 20 anos (11,9%). Aproximadamente 63% (n=37) das gestantes relataram serem casadas. Avaliando-se o perfil social dessas gestantes como dados relacionados ao grau de escolaridade, ao tipo de residência, à renda mensal familiar e à quantidade de filhos, constatou-se que 42,4% (n=25) das gestantes possuiam de 8-11 anos de estudo, 54,2% (n=32) possuiam renda mensal familiar entre 2 e 3 salários mínimos, sendo que 67,8% (n=40) possuiam residência própria e 50,8% (n=30) eram primíparas (Tabela 1).

A Tabela 2 traz os resultados obtidos quanto ao comportamento de risco para doenças sexualmente transmitidas e a idade gestacional no momento do estudo. Das gestantes selecionadas para o estudo, 44,1% (n=26) se encontravam no primeiro trimestre gestacional e 22,0% (n=13) no último trimestre; 50,8% (n=30) iniciaram a vida sexual entre 16 e 20 anos de idade; 79,7% (n=47) relatavam ter um único parceiro. Em torno de 90% das gestantes analisadas relataram não fazer parte de um grupo de exposição, pois não tinham contato com parceiros contaminados nem apresentavam tatuagens. No entanto, mais de 50% (n=34) das gestantes declararam nunca fazerem uso de preservativos, o que as coloca em um grupo de risco potencial para as doenças sexualmente transmissíveis.

Já em relação ao conhecimento sobre a sífilis e sua transmissão, 50,8% (n=30) desconhecem completamente o assunto. Ao serem questionadas sobre a existência de outras doenças, inclusive DSTs (Doenças Sexualmente Transmissíveis), 91,5% (n=54) das gestantes declararam-se saudáveis e 100% (n=59) afirmaram ausência total de DSTs.

Quando questionadas a respeito da realização de testes anteriores para sífilis, 49,2% (n=29) das gestantes relataram a não realização do mesmo em outro momento (Figura 1). Quanto à sorologia para HIV/AIDS, 64,4% (n=38) apresentaram resultado negativo, sendo que o restante, 35,6% (n=21) desconheciam a realização anterior do teste.

Na avaliação da sorologia não-treponêmica, através da realização do teste de VDRL, 1,7% (n=1) apresentou-se como soro-reagente puro, porém em diluições de 1:2, 1:4 e 1:8 o resultado foi negativo, demonstrando que pode ter sido decorrente do quadro de cicatriz sorológica, por exposição anterior à infecção, ou ainda pelo próprio estado gravídico que pode fornecer resultados falso-positivos em determinadas situações por causa ainda desconhecida (13).

Os dados relativos à notificação da sífilis congênita em Anápolis-GO obtidos através da Secretaria de Saúde e do SINAN demonstraram uma diferença estatisticamente significante quando conforntados, com exceção do ano de 2003 que apresentou a notificação em ambos os sistemas de 12 casos de sífilis congênita (Tabela 3).

Além disso, dados relativos à sífilis na gestação, não foram encontrados nos anos anteriores a 2006, e só nesse ano já tinham sido registrados 07 casos na Secretaria de Saúde de Anápolis. Em relação aos casos notificados de sífilis gestacional no município através do SINAN, não houve nenhum registro encontrado em todos os anos pesquisados.

TABELA I
Perfil socioeconômico das gestantes em estudo (n=59)

CARACTERÍSTICA		FREQÜÊNCIA	PERCENTAGEM (%)
Naturalidade	**Anápolis**	**30**	**50,8**
	Cidade Vizinha	**16**	**27,1**
	Outros Estados	**13**	**22,0**
Escolaridade	**1 - 3 anos**	**2**	**3,4**
	4 - 7 anos	**16**	**27,1**
	8 - 11 anos	**25**	**42,4**
	12 ou mais	**16**	**27,1**
Renda Mensal Familiar	**1 salário mínimo**	**20**	**33,9**
	2 - 3 mínimos	**32**	**54,2**
	4 - 5 mínimos	**6**	**10,2**
	Outros	**1**	**1,7**
Quantidade de filhos	**Nenhum**	**30**	**50,8**
	Um	**19**	**32,2**
	Dois	**6**	**10,2**
	Três ou mais	**4**	**6,8**

TABELA II
Avaliação do comportamento de risco para DST's (n=59).

COMPORTAMENTO DE RISCO		FREQÜÊNCIA	PERCENTAGEM (%)
Idade gestacional	Primeiro trimestre	28	47,5
	Segundo trimestre	18	30,5
	Terceiro trimestre	13	22,0
Início da vida sexual	12 a 15 anos	17	28,8
	16 a 20 anos	30	50,8
	Maior de 20 anos	12	20,3
Número de parceiros	Um	47	79,7
	Dois a três	9	15,3
	Quatro a cinco	2	3,4
Contato com parceiro contaminado por sífilis	Não	57	96,6
	Ignorado	2	3,40
Presença de tatuagens	Sim	6	10,2
	Não	53	89,8
Utilização de preservativos	Sempre	05	8,5
	Eventualmente	20	33,9
	nunca	34	57,6

TABELA III
Comparação entre os casos notificados de sífilis congênita na Secretaria Municipal de Saúde de Anápolis –GO e no SINAN.

LOCAL DE NOTIFICAÇÃO	ANO DE NOTIFICAÇÃO					
	2001	2002	2003	2004	2005	TOTAL
Secretaria de Saúde	**0**	**0**	**12**	**05**	**02**	**19**
SINAN	**03**	**13***	**12**	**06**	**03**	**37***

** p<0,05*

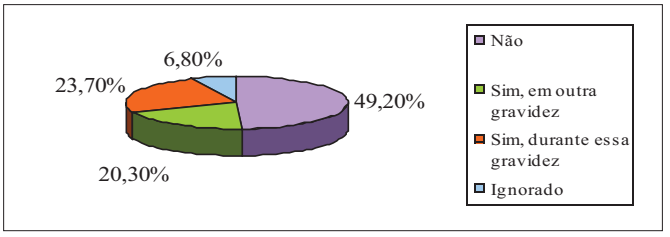


Figura 1 - Realização anterior de teste para diagnóstico da sífilis.

DISCUSSÃO

Este trabalho permitiu identificar um "novo" perfil de gestantes. Como exposto, seria de se esperar uma amostragem de adolescentes pertencentes a níveis sócio-econômicos menos favorecidos e de baixa escolaridade. No entanto, a maioria das gestantes era de jovens com idade média de 23 anos, com considerável grau de escolaridade, estando casadas e possuindo moradia própria.

Apesar dessa diferença de perfis ser positiva em primeira instância, esta não influenciou sobre outros fatores como conhecimento sobre DST's. O que se pode inferir que mesmo possuindo tal escolaridade, estas gestantes desconheciam a sífilis, sua sorologia para HIV/AIDS, e a real necessidade da utilização de preservativos.

A baixa percentagem de gestantes que havia realizado o teste de VDRL em gestações anteriores, e também a baixa percentagem de gestantes que realizaram o teste no primeiro trimestre da atual gestação permitem questionar as adoção das medidas preconizadas pelo Ministério da Saúde para a erradicação da infecção. Este fato mostra a necessidade de maior esforço por parte dos profissionais de saúde para incentivarem as gestantes a realizarem o teste durante o pré-natal e também de usarem preservativos durante as relações, deixando explícito o que a sífilis pode acarretar as mesmas, a seus parceiros e, principalmente, a seus bebês. Unidades de Saúde como a relatada, promovem palestras esclarecedoras, mas estas não são totalmente aceitas, evidenciando assim, a carência de incentivo profissional.

A sífilis congênita representa uma das maiores falhas no sistema de saúde de uma população, expondo a fragilidade da atenção básica de saúde na comunidade, quando a mesma está presente habitualmente (14).

Avaliando-se o que foi exposto, tornou-se evidente a subnotificação desse importante agravo no município de Anápolis-GO, o que não diverge de outras regiões do país, ficando claro que apesar da sífilis congênita ser uma doença de notificação compulsória, essa ação continua sendo negligenciada nos serviços públicos e privados de assistência à saúde (21), já que nem mesmo os casos de sífilis gestacional foram notificados.

A subnotificação dos casos contribui para a persistência dessa infecção, constituindo um agravante, principalmente no que se refere ao desenvolvimento de políticas de saúde e de vigilância epidemiológica para o monitoramento da sífilis materna e congênita no município. Apesar da importância da sífilis congênita, a quantidade de trabalhos publicados no Brasil enfocando estratégias para sua eliminação ainda é bastante pequena (19).

Portanto, com intuito de contribuir para controle e erradicação desse agravo, a realização de um pré-natal mais oportuno, com consultas de melhor qualidade, inclusive fornecendo informações detalhadas as gestantes sobre as DST´s e a importância do acompanhamento e do tratamento que se fizer necessário é de extrema importância, assim como: a descentralização dos locais de realização dos testes, em concordância com outros autores, o que permitiria um resultado mais rápido e conseqüentemente um tratamento mais precoce da infecção e a motivação e capacitação dos profissionais de saúde, no que se refere ao diagnóstico da doença, às medidas de conduta adotadas e à notificação da sífilis gestacional e congênita (8, 10).

Dessa forma, apenas assegurando um maior comprometimento de todos os participantes dos sistemas de saúde, esse agravo poderá ser controlado, almejando-se ainda, futuramente, a erradicação tão esperada da sífilis congênita, representando também uma melhoria na qualidade dos serviços de saúde oferecidos em prol do bem-estar da sociedade.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à enfermeira Rosângela Alves e aos colaboradores da Unidade de Saúde do Progresso e da OSEGO (Unidade de Saúde Jundiaí).

REFERÊNCIAS

1. BARSANTI, C. et al. Diagnóstico de sífilis congênita: comparação entre testes sorológicos na mãe e no recém-nascido. Revista da sociedade brasileira de medicina tropical. Uberaba, v. 32, n. 6, p. 1-10, nov./dez. 1999. Disponível em < www.scielo.com.br > Acesso em 03 de nov. de 2005.
2. BRASIL, Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. Projeto de eliminação de sífilis congênita. Manual de assistência e vigilância epidemiológica. Brasília. 1998.
3. BRASIL, Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico AIDST, Brasília, ano IV, n.1, p.38-44, jul/dez 2006 janeiro a junho. 2007.
4. BRASIL a. Ministério da Saúde. Definição de caso de sífilis congênita, 2005. Disponível em: < www.aids.gov.br > Acesso em: 03 de nov. de 2005.
5. BRASIL b. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Guia de vigilância epidemiológica, Brasília. ed. 6, p. 673-683, 2005.
6. BERMAN, S. M. Maternal syphilis: pathophysiology and treatment. Bulletin of the World Health Organization, Genebra. v. 82, n.6, p. 1-14, jun. 2004. Disponível em: < www.scielo.com.br > Acesso: em 22 de abr. de 2006.
7. CDC, CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Treatment guidelines. Sexually transmitted diseases. Atlanta. 2006. 30p. Disponível em: < www.cdc.gov > Acesso: em 15 de set. de 2006.
8. DEPERTHES, B. D. et al. Maternal and congenital syphilis programmes: case studies in Bolivia, Kenya and South Africa. Bulletin of the World Health Organization, Genebra. v. 82, n. 6, p. 410-416, jun. 2004. Disponível em: < www.scielo.com.br > Acesso: em 18 de jan. de 2006.
9. DUARTE, R. G. As mais comuns DST. In: _____. Sexo, sexualidade e DST. São Paulo: Moderna, 1995. p. 81-95.
10. FITZGERALD, D. W. et al. Decreased congenital syphilis incidence in Haiti's rural artibonite region following decentralized prenatal screening. American journal of public health, Washington. v. 93, n. 3, p. 444-446, mar. 2003. Disponível em: < www.pubmedcentral.gov > Acesso: em 22 de fev. de 2006.
11. LIMA, B.G.C. Mortalidade por sífilis nas regiões brasileiras, 1980-1995. Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial, Rio de Janeiro, v.39, n.4, p.1-10, 2002. Disponível em < www.scielo.com.br > Acesso em 05 de dez. de 2005.

12. OMS, WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. Geneva, 2003. 98p. Disponível em: < www.who.int/en > Acesso em: 10 de ago. de 2006.
13. OPAS, ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Eliminación de la sífilis congénita en América Latina y el Caribe. Marco de referência para su implementación. Washington: BIBLIOTECA SEDE, 2005. 66 p.
14. PASSOS, M. R. L. et al. Estudo de equivalência entre azitromicina e penicilina G benzatina no tratamento da sífilis. Jornal brasileiro de doenças sexualmente transmissíveis, [S.l.]. v. 16, n. 1, p. 52-66, 2004.
15. PAVIA, C. S.; DRUTZ, D. J. Doenças causadas por espiroquetas. In: STITES, D. P.; TERR, A. I.; PARSLOW, T. G. Imunologia médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. p. 570-576.
16. PAZ, L. C.et al. Vigilância epidemiológica da sífilis congênita no Brasil: definição de casos. Boletim epidemiológico AIDST, Brasília, ano 1, n.1, p. 12-17, jan./jun.2004.
17. RIVITTI, E. A. Sífilis adquirida. In: BELDA JÚNIOR, W. et al. Doenças sexualmente transmissíveis. São Paulo: Atheneu, 1999. p. 9-21.
18. SARACENI, V.; LEAL, M. C. Avaliação da efetividade das campanhas para eliminação da sífilis congênita na redução da morbi-mortalidade perinatal: município do Rio de Janeiro, 1999-2000. Caderno de saúde pública, Rio de Janeiro. v.19, n.6, p.1-17, set./ out. 2003. Disponível em: < www.scielo.com.br > Acesso: em 01 de nov. de 2005.
19. SARACENI, V.; LEAL, M. C.; HARTZ, Z. M. A. Avaliação de campanhas de saúde com ênfase na sífilis congênita: uma revisão sistemática. Revista brasileira de saúde materno infantil, Recife. v. 5, n. 3, p. 263-273, jul./ set. 2005. Disponível em: < www.scielo.com.br > Acesso: em 12 de abr. de 2006.
20. SMS. Secretaria Municipal de Saúde do município de Anápolis-GO. Vigilância epidemiológica de Anápolis - SINAN, 2006.
21. VIEIRA, A. A. Contribuição ao estudo epidemiológico de sífilis congênita no município de Carapicuíba-SP: ainda uma realidade em 2002. Jornal brasileiro de doenças sexualmente transmissíveis, [S.l.]. v. 17, n. 1, p. 10-17, 2005.
22. WOODS, C. R. Syphilis in children: congenital and acquired. Seminars in pediatric infectious diseases, [S.l.]. v. 16, n. 1, p. 245-257, jun. 2005.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:
Keila Correia de Alcântara
Rua J-60 Qd.137 LT.28. Setor Jaó
CEP 74674-260 Goiânia - Goiás
E-mail- keilalcantara yahoo com.br.

Credibilidade e Confiança.

PNCQ

33 anos contribuindo para o desenvolvimento dos laboratórios clínicos de todo o Brasil.

Diagnosticos precisos para os médicos

Credibilidade para seu laboratório

Confiança para a sociedade

Participe!

www.pncq.org.br
pncq@pncq.org.br
(21)2569-6867

PNCQ

Programa Nacional de Controle de Qualidade

Triagem neonatal e hemoglobinopatias em Santa Catarina, Brasil

Neonatal screening and hemoglobinopathies of Santa Catarina, Brazil

Graciele Martini[1], Beatriz Meneghetti Bastos[2], Nilsea Santos[3], Cecília de Oliveira[3], Léa Ruhland[3], Paulo Henrique da Silva[4] & Patrícia Haas[5]

RESUMO - O objetivo deste trabalho, foi, avaliar a incidência das hemoglobinopatias em recém-nascidos no Estado de Santa Catarina, Brasil, no período de novembro de 2001 a julho de 2007. Os dados das hemoglobinas variantes foram fornecidos pelo Laboratório Central de Santa Catarina – LACEN - SC, Brasil, o qual representa o Laboratório de Referência credenciado pelo Sistema Único de Saúde - SUS para a triagem neonatal neste Estado. O número total de nascimentos no período avaliado foi obtido através de dados do Sistema de Informações sobre Nascimentos – SINASC, disponibilizados pela Secretaria Estadual da Saúde de Santa Catarina, Brasil. Essas amostras foram submetidas a cromatografia liquida de alta performance (HPLC) e os resultados alterados confirmados por eletroforese. Do total das 441.000 amostras analisadas, em 4345 (0,98%) verificou-se algum tipo de alteração. A hemoglobina S foi detectada em 0,82%, hemoglobina C foi observada em 0,12% e, a Hemoglobina D foi caracterizada em 0,03%. Destas em 28 amostras (0,64% das amostras alteradas) foram observadas a presença de doença (homozigose). As outras hemoglobinas variantes, 4317 (99,35% das amostras alteradas) foram caracterizadas pela presença de traços. Os dados encontrados estão abaixo do estimado pelo Ministério da Saúde o que pode ser explicado pela descendência européia da população catarinense. Observando esta descendência da população seria de grande interesse o rastreamento das talassemias já que os heterozigotos para talassemia beta perfazem 1-6% dos euro-descendentes do Sul - Brasil e Sudeste - Brasil.
PALAVRAS-CHAVE - hemoglobinopatias, triagem neonatal, Santa Catarina/Brasil.

SUMMARY *- The objective of this work, was, assessing the impact of hemoglobinopathies in neonates in the State of Santa Catarina, Brazil, in the period November 2001 to July 2007. Data for hemoglobin variants were provided by the Central Laboratory of Santa Catarina - LACEN-SC, Brazil, which represents the Reference Laboratory accredited by the Single Health System SUS-for neonatal screening in this state. The total number of births in the period measured data was obtained through the System Information Births - SINASC, provided by the State Secretariat of Health of Santa Catarina, Brazil. These samples were subjected to net high-performance chromatography (HPLC) and the results changed confirmed by electrophoresis. Of the total of 441.000 samples tested in 4345 (0.98%) there was some kind of change. The hemoglobin S was detected at 0.82%, hemoglobin C was observed in 0.12%, and Hemoglobin D was characterized at 0.03%. Of these, 28 samples (0.64% of the samples changed) were observed the presence of disease (homozigose). The other hemoglobinas variants, 4.317 (99.35% of the samples changed) were characterized by the presence of traces. The data are found below the estimated by the Ministry of Health which can be explained by the descendants of the European population catarinense. Noting that descendants of the population would be of great interest crawling of talassemias since the heterozygotes for beta thalassemia make 1-6% of the euro-descendants of South and Southeast Brazil-Brazil.*
KEYWORDS *- hemoglobinopathies, neonatal screening, Santa Catarina / Brazil.*

INTRODUÇÃO

As Hemoglobinopatias são um grupo heterogêneo de distúrbios herdados que incluem as talassemias, as doenças falciformes e outras doenças que alteram a estrutura normal da molécula de hemoglobina. As alterações que envolvem genes estruturais promovem a formação de moléculas de hemoglobinas com características bioquímicas diferentes das hemoglobinas normais, por isso são denominadas variantes, em sua maioria originada por substituições de aminoácidos resultantes de mudanças nas seqüências de nucleotídeos (ORLANDO 2000).

Dentre as hemoglobinopatias, a doença falciforme é a patologia hereditária monogênica mais freqüente e a mais impactante, por sua alta prevalência e pela gravidade de suas manifestações clínicas (LOBO 2003). Estimativas sugerem que em todo o mundo nasçam 250 mil crianças por ano com anemia falciforme (SERJEANT, 1997). Este distúrbio resulta da substituição do aminoácido glutâmico por valina na posição 6 da cadeia ß da molécula da hemoglobina formando a Hb S (FATHALLAH *et al.*, 2006). Em condições de baixa concentração de oxigênio, a molécula Hb S forma fibras que torcem a membrana da hemácia, conferindo-lhe forma de foice. Esta modificação favorece a obstrução de vasos sangüíneos podendo causar necrose de tecidos e órgãos, além de destruição prematura das hemácias, levando à anemia. Não há tratamento específico, mas medidas profiláticas diminuem a gravidade do quadro clínico bem como a mortalidade em decorrência dessa doença. Quando o gene S é herdado em homozigose (SS), resulta numa doença severa, com profunda anemia e danos em múltiplos órgãos, incluindo eventos cerebrovasculares (BUCHANAN 2004), episódios dolorosos vaso-oclusivos (OKPALA 2002), retinopatia, e comprometimento renal. A hemoglobina S também pode coexistir com outras cadeias globínicas mutantes (C ou D) formando um estado de heterozigose (SC ou SD) (GUASCH *et al.*, 2006).

Os problemas clínicos mais freqüentes dos pacientes acometidos são as crises dolorosas vaso-oclusivas, síndrome torácica, e infecções bacterianas, as quais levam a internações hospitalares, morbidade e morte (LOUREIRO 2005). O tratamento das crises dolorosas provocadas pela vaso-oclusão é dependente da intensidade. No caso da dor aguda podem ser usadas doses de analgésicos com diferentes mecanismos de ação, como paracetamol ou diclofenaco. No caso da dor crônica, pode ser realizado um tratamento

Recebido em 14/02/2008
Aprovado em 27/04/2009
[1]Prefeitura Municipal de São Miguel do Oeste, São Miguel do Oeste, Santa Catarina, Brasil
[2]Laboratório Dona Helena, Joinvile, Santa Catarina, Brasil
[3]Laboratório Central de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil
[4]Professor da Disciplina de Hematologia da UFPR
[5]Professora da Universidade Federal de Santa Catarina-UFSC

multidisciplinar, incluindo drogas analgésicas potentes, bloqueadores nervosos, fisioterapia e intervenção ortopédica (OKPALA 2002). Outra opção de tratamento que permite uma melhor qualidade de vida aos pacientes falcêmicos consiste na reativação da sístese da hemoglobina fetal, o aumento desta hemoglobina tem demonstrado inibir a polimerização do eritrócito, a qual é responsável pela patofisiologia da doença. Múltiplas drogas incluindo 5-azacitidina, hidroxiuréia, butirato e eritropoietina têm demonstrado induzir a producão de Hb F. Porém estas drogas ainda apresentam mecanismos de ação complexos (FATHALLAH *et al.*, 2006). A vacinação contra *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, bem como a profilaxia com penicilina tem reduzido drasticamente as infecções e mortalidade em crianças em países como Estados Unidos e Jamaica (SHONG 2006).

O diagnóstico da anemia falciforme é usualmente simples, e consiste na caracterização da migração da hemoglobina S na eletroforese em acetato de celulose (ORLANDO 2000), também pode ser usada eletroforese de hemoglobina por cromatografia líquida de alta afinidade e focalização isoelétrica (HPLC) (SHONG 2006). O maior desafio no diagnóstico consiste em identificar a doença no período pré-natal, a qual hoje é feita por biologia molecular através de sangue de cordão umbilical (FRENETTE 2007).

A hemoglobina C é freqüente entre povos da África, onde a prevalência da heterozigose (Hb AC) para essa hemoglobina atinge 30% da população. Sua origem, tal como da hemoglobina S, é africana e sua propagação foi ampla na região do Mediterrâneo e Américas por meio do tráfico de escravos, em diferentes períodos da história da humanidade (BONINI-DOMINGOS 2003). Acredita-se que o gene mutante se propagou pelo mundo devido à proteção conferida pela Hb C frente ao *Plasmodium falciparum* (WHOO 2005; FAIRHURST 2003). Estudo realizado pelo Hospital das Clínicas em Porto Alegre (RS) demonstrou uma incidência de 0,4% de portadores do gene da doença de hemoglobina C em recém-nascidos (DAUDT 2002), esses valores sobem quando se analisa as regiões onde a colonização por negros foi mais intensa, como por exemplo o nordeste, onde observou-se a incidência de 2,5% em estudo realizado na região do Recôncavo Baiano (SILVA 2006). Os portadores heterozigotos são assintomáticos, enquanto o estado de homozigose (Hb CC) apresentam uma anemia hemolítica crônica e branda com frequente esplenomegalia e a presença de *target cells* e microesferócitos no sangue periférico (FAIRHURST 2003). Pode-se observar aumento da concentração corpuscular de hemoglobina como resultado da desidratação do eritrócito (BALLAS 1987). Quando em heterozigose com a Hb S leva a uma desordem falcêmica grave, apesar de mais leve que a anemia falciforme (SOMMER 2006).

A hemoglobina C é formada pela substituição do ácido glutâmico na posição 6 do N-terminal da cadeia ß da molécula de hemoglobina por uma lisina (ARAÚJO 1999). Os eritrócitos no estado oxigenados formam cristais de hemoglobina C. Esses cristais, os quais também podem ser vistos em pacientes em estado de heterozigose com a hemoglobina S, contribuem para as manifestações clínicas da doença (FEELING 2004).

Em análise de sangue periférico as hemoglobinopatias C e S revelam hemácias com morfologia de células em alvo e drepanócitos, respectivamente. O diagnóstico no LACEN-SC/Brasil é feito por eletroforese de hemoglobina e por cromatografia de alta performance (HPLC).

Em 2001 foi instituído o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) pelo Ministério da Saúde, Brasil, por meio da *Portaria n. 822/01* tornando obrigatória a triagem neonatal para as hemoglobinopatias. A triagem neonatal é uma ação preventiva que permite fazer o diagnóstico de diversas doenças congênitas ou infecciosas, assintomáticas no período neonatal. Dentre as doenças congênitas que o teste identifica se encontram as hemoglobinopatias. Estudos populacionais permitem o diagnóstico de heterozigotos e o aconselhamento genético fornecendo subsídios para que os indivíduos decidam conscientemente sobre sua prole, além da melhoria da qualidade de vida dos doentes (ORLANDO 2000). Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a incidência das hemoglobinopatias em recém-nascidos no Estado de Santa Catarina/Brasil, no período de novembro de 2001 a julho de 2007, período este que corresponde a totalidade das triagens realizadas para estas patologias.

MATERIAIS E MÉTODOS

A população estudada foi constituída pelos recém-natos do Estado de Santa Catarina, Brasil, no período de novembro de 2001 a agosto de 2007, os quais fizeram parte do Programa Nacional de Triagem Neonatal - PNTN. Os dados das hemoglobinas variantes foram fornecidos pelo Laboratório Central de Santa Catarina – LACEN – SC/Brasil, o qual representa o Laboratório de Referência credenciado pelo Sistema Único de Saúde - SUS para a triagem neonatal neste Estado. O número total de nascimentos no período avaliado foi obtido através de dados do Sistema de Informações sobre Nascimentos – SINASC, disponibilizados pela Secretaria Estadual da Saúde de Santa Catarina, Brasil (SINASC, 2007).

As amostras avaliadas foram coletadas preferencialmente entre o 3º e o 7º dia de vida através de punção calcanhar e coleta do sangue total em papel filtro nas unidades de saúde credenciadas pelo SUS. O exame colhido é encaminhado ao LACEN-SC onde será analisado. O resultado é encaminhado novamente ao posto de coleta onde a família poderá obtê-lo e apresentá-lo ao pediatra.

A metodologia adotada para análise das amostras é a cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) realizada no equipamento Variant (Bio-Rad). O programa Sickle Cell, nesse equipamento, utiliza o principio da troca catiônica para detecção das hemoglobinas F, A, S, D, C e E. As amostras são diluídas e mantidas a uma temperatura de 12º C em câmara de amostra automática. Cada amostra é seqüencialmente injetada para análise num tempo de três minutos cada. As eluições passam através do fotômetro e as alterações de absorbâncias são detectadas a 415 nm. Um filtro secundário (690 nm) corrige interferências na linha de base causadas pelo gradiente de concentração dos tampões. Cada hemoglobina tem um tempo de retenção característico. O cromatograma é produzido num gráfico de absorbância versus tempo. Todos os resultados alterados são confirmados por eletroforese.

O método utilizado para a eletroforese é de separação e identificação de hemoglobinas por Focalização Isoelétrica. Nesta técnica a preparação e separação de hemoglobina são conseguidas através da aplicação de uma amostra de hemoglobina em um gel de agarose contendo anfolitos em pH 6 a pH 8. Quando uma corrente elétrica é aplicada ao gel, estas moléculas migram através do gel para os seus pontos isoelétricos (PI) no gel, formando um gradiente de pH estável. As variantes de hemoglobina também migram através do gel até atingirem a área onde os seus PI individuais se igualam ao pH correspondente no gel. Neste ponto, as cargas nas variantes são iguais a zero e a migração

cessa. O campo elétrico age contra a difusão e a variante de hemoglobina forma uma banda delgada discreta. Para análises dos dados foi utilizada estatística descritiva.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período de novembro de 2001 a julho de 2007, foram analisadas 441.000 amostras de sangue total pelo LACEN-SC/Brasil, o que corresponde a 91% do total de nascimentos do estado, conforme pode ser observado na figura 1.

As amostras analisadas foram classificadas nos padrões hemoglobínicos AF (normal), SS (doente falciforme homozigoto), CC (homozigotos para hemoglobina C), SC (doente falciforme heterozigoto), AS (portador do traço falciforme), AC (portador da hemoglobina C), e AD (portador da hemoglobina D). Do total das 441.000 amostras, em 4.345 (0,98%) verificou-se algum tipo de alteração. A Hemoglobina S foi detectada em 3.628 amostras (0,82% do total de amostras avaliadas), a Hemoglobina C foi observada em 526 crianças (0,12%) e, a Hemoglobina D foi caracterizada em 143 recém-nascidos (0,03%). Destas, como pode ser visto na figura 2, em 28 amostras (0,64% das amostras alteradas) foram observadas a presença de doença (homozigose). As outras hemoglobinas variantes, 4.317 (99,35% das amostras alteradas) foram caracterizadas pela presença de traços, como observado na figura 3.

A Tabela 1 mostra a distribuição das crianças com as hemoglobinas variantes detectadas pelo PNTN em Santa Catarina. Como pode ser visto, os municípios de maior incidência foram Joinvile/Brasil (8,67%), Florianópolis/Brasil (8,17%), Itajaí/Brasil (5,06%), São José/Brasil (4,85%) e Lages/Brasil (3,72%).

Já foram descritas mais de 1.300 hemoglobinas variantes (GLOBIN, 2007). A prevalência mundial está estimada em 7% da população e a cada ano ocorrem entre 300 mil e 400 mil nascimentos de crianças homozigotas com a forma grave dessas patologias (WEATHERALL; CLEGG, 2001). Na população brasileira pode-se observar mais comumente alterações representadas pelas hemoglobinas: Hb S, Hb C, beta e alfa talassemias, nas suas formas heterozigotas, sendo que as homozigotas ou duplo heterozigotas, como Hb S/Hb C, Hb S/α-talassemia, Hb S/ β-talassemia e Hb C/ α-talassemia, não apresentam porcentagens expressivas (BERTHOLO, MOREIRA, 2006). Muitas destas desordens hemoglobínicas, se não tratadas resultam em morte nos primeiros anos de vida (WEATHERALL; CLEGG, 2001). A porcentagem de mortalidade entre crianças menores de 5 anos com anemia falciforme é de cerca de 25 a 30%, e a maioria das mortes neste grupo é secundária a infecções fatais, seqüestro esplênico e crises aplásticas (DI NUZZO; FONSECA, 2004). Como resultado do impacto destas doenças, e considerando que as complicações clínicas dos pacientes com enfermidade falciforme são freqüentes, principalmente nos primeiros 3 anos de vida, diversos países da Europa e América do Norte tem incluído a detecção das hemoglobinopatias nos programas de triagem neonatal (JULIÁN 2007).

Nos locais onde a triagem neonatal foi instituída, demonstrou-se que o acompanhamento de pacientes em centros especializados pode reduzir a mortalidade por infecções pneumocócicas de 40% para 10% e a mortalidade geral de 8% para 1,8% (SILVA *et al.*, 2006). Em outros locais como Estadas Unidos e Jamaica o diagnóstico precoce aliada à vacinação contra *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, bem como a profilaxia com penicilina tem reduzido drasticamente as infecções e mortalidade em crianças afetadas por estas desordens (PINHEIRO 2006).

A instituição da detecção das hemoglobinopatias no PNTN, através da Portaria n. 822/01, representou um importante passo para o Brasil, já que estas patologias passaram a ser reconhecidas como problema de saúde pública. Dentre os benefícios dessa Portaria, deve-se mencionar a restauração de um dos princípios fundamentais da ética médica, que é o da igualdade, garantindo acesso igual aos testes de triagem a todos recém-nascidos brasileiros, independentemente da origem geográfica, etnia e classe sócio-econômica (RAMALHO 2003).

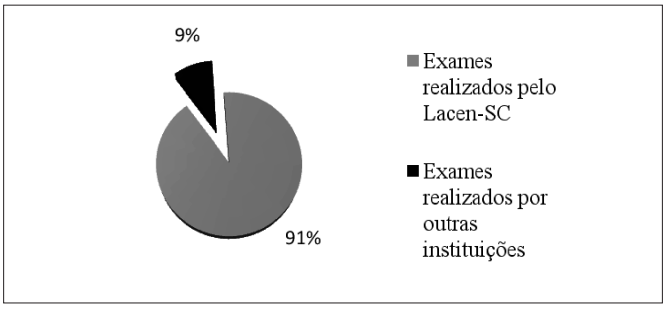
Um dos principais objetivos do Programa de Triagem Neonatal é a garantia de que todos os nascidos vivos no território nacional sejam testados para as doenças pré-definidas pelo programa de triagem neonatal (ALMEIDA 2003). No presente estudo observamos uma cobertura de 91% do total de nascidos vivos do Estado de Santa Catarina pelo LACEN, desde a implantação da referida Portaria, demonstrando a seriedade com que os profissionais da área de saúde das diversas regiões do Estado vêm trabalhando na orientação das gestantes para a importância do "Teste do Pezinho". O fato destes valores não terem atingido níveis maiores, pode ser explicado por terem sido analisados os dados referentes somente das crianças que foram triadas pelo Sistema Público de Saúde de Santa Catarina /Brasil, excluindo aquelas que tiveram as amostras de sangue encaminhadas para outros centros.

Ao analisar o perfil hemoglobínico predominante observamos um maior número de casos caracterizados pela presença de Hb S (0,82% das amostras analisadas), seguido pela presença da Hb C (0,2%) e Hb D (0,03%).

Na literatura relativa às hemoglobinopatias detectadas no PNTN podemos citar: no Rio Grande do Sul/Brasil, onde foi observada uma freqüência de 1,2% do gene falciforme e 0,4% para o gene da hemoglobina C através de estudo realizado no Hospital das Clínicas em Porto Alegre/Brasil, utilizando como metodologia eletroforese e focalização isoelétrica (DAUDT 2002); em Fortaleza/Brasil, no estudo realizado na Maternidade-Escola Assis Chateaubriand observou-se a presença de hemoglobina S em 4,1% de bebês através da analise de cordão umbilical (PINHEIRO 2006); em São José do Rio Preto (SP)/Brasil, estudo realizado em recém-nascidos do Hospital de Base de São José do Rio Preto revelou a presença de de Hb S em 3,72% e de Hb C em 0,11% nas amostras de cordão umbilical avaliadas (DUCATTI 2001). Já o Ministério da Saúde estima uma prevalência de 2% para a presença de Hb AS, valor que sobe à cerca de 6% a 10% entre afro-descendentes, e 1 a 3% para a Hb AC (RAMALHO 2003). Nossos dados, então, encontram-se abaixo dos valores nacionais, fato este que pode explicado pela colonização do Estado ser representada principalmente por descendentes europeus, os quais apresentam menor prevalência do gene para Hb S e Hb C.

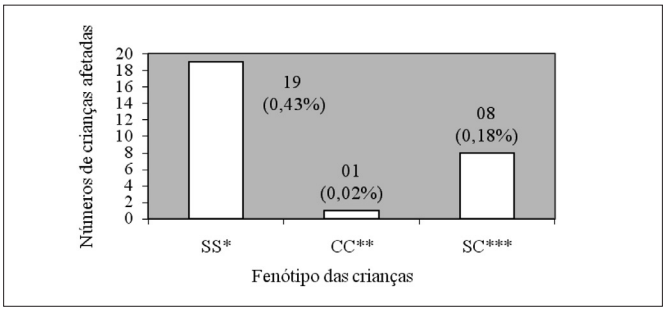
Quando foram avaliados os municípios de maior incidência observamos uma maior concentração de casos na região norte e litorânea, representada pelos municípios de Joinville/ Brasil, Florianópolis/Brasil, Itajaí/Brasil e São José/Brasil. Estes dados podem ser explicados por serem regiões de intensa colonização e migração de pessoas, e, sendo que, a distribuição das hemoglobinopatias e talassemias se relaciona com os diversos grupos raciais que participaram na formação da população brasileira (WAGNER 2005). Cabe ressaltar que a portaria n. 822/01 refere-se à triagem neonatal das doenças falciformes e de "outras hemoglobinopatias", sem especificar exatamente quais são elas. A talassemia maior, no entanto, que representa um

grande problema no Sul e no Sudeste do Brasil, tanto pela freqüência quanto pela gravidade clínica, é praticamente impossível de ser triada nos recém-nascidos pelas técnicas hematológicas usuais, exigindo procedimentos de Biologia Molecular (RAMALHO 2005).



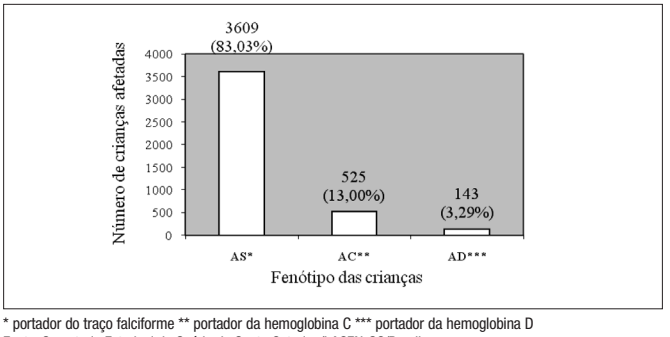
Fonte: Secretaria Estadual da Saúde de Santa Catarina/LACEN-SC

FIGURA1. Cobertura do PNTN pelo LACEN-SC no período de novembro de 2001 a julho de 2007, do total dos 484.546 nascimentos registrados.



*doente falciforme homozigoto ** homozigotos para hemoglobina C *** doente falciforme heterozigoto
Fonte: Secretaria Estadual da Saúde de Santa Catarina/LACEN-SC/Brasil

FIGURA 2. Distribuição das crianças homozigotas para Hemoglobinopatias no período de novembro de 2001 a julho de 2007, considerando as amostras alteradas.



* portador do traço falciforme ** portador da hemoglobina C *** portador da hemoglobina D
Fonte: Secretaria Estadual da Saúde de Santa Catarina/LACEN-SC/Brasil

FIGURA 3. Distribuição das crianças heterozigotas para Hemoglobinopatias no período de novembro de 2001 a julho de 2007, considerando as amostras alteradas.

TABELA I
Hemoglobinas alteradas por município no período de novembro de 2001 a julho de 2007, nos 441.000 exames realizados.

Município	SS	CC	SC	AC	AD	AS	TOTAL
Joinville	1	0	0	64	8	304	377
Florianópolis	3	0	3	61	4	284	355
Itajaí	1	0	1	19	3	196	220
São José	2	0	0	26	3	179	211
Lages	1	0	0	16	1	144	162
Blumenau	0	0	1	25	3	128	157
Criciúma	1	0	0	8	1	124	134
Chapecó	0	0	0	10	9	96	115
Palhoça	0	0	0	12	3	97	112
Brusque	0	0	0	12	1	69	82
Jaraguá do Sul	0	0	0	14	3	64	81
Caçador	3	0	0	11	2	59	75
Balneário Camboriú	1	0	0	17	1	51	70
Canoinhas	0	0	0	2	0	67	69
Tubarão	0	0	0	2	0	59	61
São Bento do Sul	0	0	0	8	1	51	60
Laguna	0	0	0	3	0	48	51
Outros municípios	6	1	2	255	100	1589	<45 casos por localidade

Fonte: Secretaria Estadual da Saúde de Santa Catarina/LACEN-SC /Brasil

CONCLUSÃO

Pode-se concluir que os dados encontrados no Estado de Santa Catarina/Brasil estão abaixo do estimado pelo Ministério da Saúde para as Hb AS e Hb AC. Isto pode ser explicado pela colonização européia do Estado. As cidades que maior índice tiveram foram Joinville, Florianópolis, Itajaí, São José e Lages, cidades as quais apresentam um maior índice de migração, devido ao desenvolvimento do setor industrial.

É conveniente lembrar que neste estudo não foi incluída a detecção das alterações quantitativas das cadeias hemoglobínicas, representadas pelas talassemias. E como relatado pela literatura, os heterozigotos para talassemia beta perfazem 1% a 6% dos euro-descendentes do Sul - Brasil e Sudeste - Brasil (PINHEIRO 2006), demonstrando a necessidade da inclusão de métodos adicionais para a detecção dessas alterações principalmente nas regiões onde a colonização por estes descendentes foi mais intensa.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A.M.; GODINHO, T.M.; TELES, M.S.; REHEM, A.P.P.; JALIL, H.M.; FUKUDA, T.G. Avaliação do Programa de Triagem Neonatal na Bahia no ano de 2003. Rev. Bras. Saude Mater. Infant., v.6, n.1, p.85-91, 2006.

ARAUJO, J.T., BATISSOCO, A.C.; BODEMEIER, L. “In vivo” and “In vitro” demonstration of hemoglobin C crystals innon-splenectomized patients. Rev. Inst. Med. Trop., v.41, n.4, p.235-8, 1999.

BALLAS, S.K.; LAMER, J.; SMITH, E.D.; SURREY, S.; SCHWARTZ, E.; RAPPAPORT, E.F. The Xerocytosis of Hb SC Disease. Blood, v. 69, n.1, p.124-130, 1987.

BERTHOLO, L.C.; MOREIRA, H.W. Amplificação gênica alelo-específica na caracterização das hemoglobinas S, C e D e as interações entre elas e talassemias beta. J. Bras. Patol. Méd. Lab., v.42, n.4, p. 245-51, 2006.

BONINI-DOMINGOS, C.R.; BONINI-DOMINGOS, A.C.; CHINELATO, A.R.; ZAMARO, P.J.A.; CALDERAN, P.H.O. Interação entre Hb C [beta6(A3)Glu>Lys] e IVS II-654 (C>T) beta-talassemia no Brasil. Rev. Bras. Hemato.l Hemoter., v.25, n.2. p.115-121, 2003.

BUCHANAN, G.R.; DEBAUM, M.R.; QUINN, C.T.; STEINBERG, M.H. Sickle Cell Disease. Hematology, v.1, p.35-40, 2004.

DAUDT, L.E.; ZECHMAISTER, D.; PORTA, L.; CAMARGO NETO, E.; ROCHA, S.L.M.; GIUGLIAN, R. Triagem neonatal para hemoglobinopatias: um estudo piloto em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. Cad. Saúde Pública., v.18, n.3, p. 833-841, 2002.

DI NUZZO, D.V.P.; FONSECA, S.F. Anemia falciforme e infecções. J. Pediatr.,

v.80, n.5, p.347-54,2004.

DUCATTI, R.P.; TEIXEIRA, A.E.A.; GALÃO, H.A.; BONINI-DOMINGOS, C.R.; FETT-CONTE, A.C. Investigação de hemoglobinopatias em sangue de cordão umbilical de recém-nascidos do Hospital de Base de São José do Rio Preto. Ver. Bras. hemato. hemoter., v.23, n.1, p.23-29, 2001.

FAIRHURST, R.M.; FUJIOKA, H.; HAYTON, K.; COLLINS, K.F.; WELLEMS, T.E. Aberrant development of Plasmodium falciparum in hemoglobin CC red cells: implications for the malaria protective effect of the homozygous state. Blood, v.101, n.8, p.3309-331, 2003.

FATHALLAH, H., ATWEH, G.F. Induction of Fetal Hemoglobin in the tratment of Sickle Cell Disease. Hematology., v.1, p.58- 62, 2006.

FEELING, A.R.T.; YAU, S.T.; PETSEV, D.N.; NAGEL, R.L.; HIRSCH, R.E.; VEKILOV, P.G.Y. Crystallization Mechanisms of Hemoglobin C in the R State. Bioph. Jour., v.87, p. 2621-9, 2004.

FRENETTE, P.S.; ATWEH, G.F. Sickle cell disease: old discoveries, new concepts, and future promise. J. Clin. Investigation., v.117, n.4, p.850-8, 2007.

GLOBIN Gene Server Home Page. Disponível em: Htpp://globin.cse.psu.edu/globin/hbvar/. Acesso: 22 de agosto de 2007.

GUASCH, A.; NAVARRETE, J.; NASS, K.; ZAYAS, C.F. Glomerular Involvement in Adults with Sickle Cell Hemoglobinopathies: Prevalence and Clinical Correlates of Progressive Renal Failure. J. Am. Soc. Nephrol., v.17, p.2228-35, 2006.

JULIÁN, E.C.; INIGUEZ, E.D.; SOLER, M.G.; LEIRADO, M.A.; GARCIA, P.G, BIELER, C.B. Evaluación en el tecer año de implantación Del cribado neonatal universal de anemia falciforme em la Comunidad de Madrid. Na Pediatr. (Barc)., v.66, n.4, p.382-6, 2007.

LOBO, C.L.C.; BUENO, L.M.; MOURA, P.; OGEDA, L.L.; CASTILHO, S.; CARVALHO, S.M.F. Triagem Neonatal para Hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil. Rev. Panam. Salud Publica., v.13, n.2/3, p.154-9, 2003.

LOUREIRO, M.M.; ROZENFELD, S. Epidemiologia de internações por doença falciforme no Brasil. Rev. de Saúde Pública, v.39, n.6, p. 943-9, 2005.

OKPALA, I.; TAWIL, A. Management of pain in sickle-cell disease. J. R. Soc. Med., v. 95, p.456–8, 2002.

ORLANDO, G.M.; NAUM, P.C.; SIQUEIRA, F.A.M.; BONINI-DOMINGOS, C.R. Laboratory diagnosis of Hemoglobinopathies in different population groups. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., v.22, n.2, p.111-21, 2000.

PINHEIRO, L.S.; GONÇALVES, R.P.; TOMÉ, C.A.S.; ALCÂNTARA, A.E.E.; MARQUES, A.R.C.; SILVA, M.M. Prevalência de hemoglobina S em recém-nascidos de Fortaleza: importância da investigação neonatal. Rev. Bras. Ginecol. Obstet., v.28, n.2, p.122-5, 2006.

RAMALHO, A.S.; MAGNA, L.A.; SILVA, R.B.P. A Portaria MS n.º 822/01 e a triagem neonatal das hemoglobinopatias. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., v.24, n.4, p.244-250, 2002.

RAMALHO, A.S; MAGNA, L.A; PAIVA, R.B.S. Government Directive MS 822/01: unique aspects of hemoglobinopathies for public health in Brazil. Cad. Saúde Pública, v.19, n.4, p.1195-9, 2003.

SERJEANT, G.R. Sickle-cell disease. Lancet, v.50, p.725-30, 1997.

SHONG, J.B.; DUITS, A.J.; MUSKIET, F.A.J.; CATE, H.; RPJER, R.A.; BRANDGES, D.P.M. Sickle cell disease: a general overview. J. of Medicine, v.62, n.19, p.364-74, 2006.

SILVA, W.S.; LASTRA, A.; OLIVEIRA, S.F.; GUIMARÃES, N.K.; GRISOLIA, C.K. Evaluation of coverage by a neonatal screening program for hemoglobinopathies in the Recôncavo region of Bahia, Brazil. Cad. Saúde Pública, v.22, n.12, p. 2561-6, 2006.

Sistema de Informações de Nascimentos (SINASC). Ministério da Saúde. Disponível em htt://portal.saude.gov.br , Acesso: 25de agosto de 2007.

SOMMER, C.K.; GOLDBECK, A.S.; WAGNER, S.C.; CASTRO, S.M. Neonatal screening for hemoglobinopathies: a one-year experience in the public health system in Rio Grande do Sul State, Brazil. Cad. Saúde Pública, v.22, n.8, p.1709-14, 2006.

WAGNER, S.C.; SILVESTRI, M.C.; BITTAR, C.M.; FRIEDRISCH, J.R.; SILLA, L.M.R. Prevalência de talassemias e hemoglobinas variantes em pacientes com anemia não ferropênica. Ver. Bras. Hematol. Hemoter., v.27, n.1, p.37-42, 2005.

WEATHERALL, D.J.; CLEGG, J.B. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. Bulletin of the World Health Organization, v.79, n.8, p.704-12, 2001.

WOOD, E.T.; STOVER, D.A.; SLATKIN, M.; NACHMAN, M.W.; HAMMER, M.F. The b-Globin Recombinational Hotspot Reduces the Effects of Strong Selection around HbC, a Recently Arisen Mutation Providing Resistance to Malaria. Am. J. Hum. Genet., v.77, p. 637-42, 2005.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:
Profª. Patrícia Haas
Rua Fernando Ferreira Mello, 172/501-B
CEP. 88025-260 Florianópolis - SC

Com o
SBAC E-Learning
é assim:

Qualquer local
é a sua sala de aula!

www.sbac.org.br

PRÊMIO NEWPROV

REGULAMENTO

I - DO PRÊMIO

1) O Prêmio NEWPROV é promovido pela **Sociedade Brasileira de Análises Clínicas - SBAC**, com o patrocínio da NEWPROV PRODUTOS PARA LABORATÓRIOS LTDA;
2) O Prêmio será no valor correspondente a R$ 2.000,00 dois mil reais, na data da outorga, além de diploma alusivo;
3) O Prêmio será entregue na solenidade programada pela SBAC nos Congressos Brasileiros de Análises Clínicas - CBAC.

II - DOS OBJETIVOS

O Prêmio NEWPROV tem por objetivos;

1) Estimular o desenvolvimento de pesquisas na área de Microbiologia no País; e
2) Premiar o melhor trabalho sobre Microbiologia inscrito e apresentado no Congresso Brasileiro de Análises Clínicas, com vistas a melhoria técnica do Laboratório Clínico.

III - DA PARTICIPAÇÃO

1) Poderão concorrer ao Prêmio, todos os trabalhos inscritos e apresentados no Congresso Brasileiro de Análises Clínicas;
2) Para concorrer ao Prêmio, os autores deverão remeter à Secretaria da SBAC, até 30 dias antes do Congresso, 05 (cinco) cópias em papel do trabalho original completo e uma cópia em disquete ou CD (linguagem Word for Windows), atendendo às normas de publicação da Revista Brasileira de Análises Clínicas contendo: introdução (com objetivo definido do trabalho) material e métodos, resultados, discussão, conclusão, bibliografia, resumo em português, summary em inglês, palavras chaves (unitermos) e key words (uniterms).
3) Os trabalhos concorrentes deverão ser escritos em português e ser originais, ainda não publicados nem comprometidos para publicação em qualquer Revista Científica da Especialidade;
4) O trabalho premiado será obrigatoriamente publicado, com exclusividade, na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
5) Os demais trabalhos selecionados pela Comissão Julgadora para concorrer ao Prêmio NEWPROV poderão ser publicados na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
6) O não atendimento aos itens 1 à 3 desqualifica o trabalho e/ou o recebimento do Prêmio.

IV - DA COMISSÃO JULGADORA

1) A Comissão Julgadora será composta de pelo menos 05 (cinco) membros nomeados pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, sendo um o Presidente;
2) A composição da Comissão Julgadora será divulgada pela SBAC nos Programas oficiais dos CBAC;
3) A Comissão Julgadora selecionará os 03 (três) melhores trabalhos apresentados, outorgando a um deles o Prêmio NEWPROV, e aos outros 02 (dois), será outorgado um diploma de Menção Honrosa;
4) A decisão da Comissão Julgadora é soberana e irrecorrível.

V - DISPOSIÇÕES GERAIS

1) O Prêmio NEWPROV é indivisível e será conferido a apenas um trabalho, ficando a inteiro critério dos autores seu eventual rateio;
2) O Trabalho concorrente ao Prêmio NEWPROV obrigatoriamente, deve ser apresentado na sessão de Temas livres por um dos autores regularmente inscrito no Congresso;
3) Caso a Comissão Julgadora dos Prêmios decidir não premiar nenhum dos trabalhos apresentados para concorrer ao prêmio em virtude de não atingir os objetivos de prêmios, o valor deste será revertido para pagamento dos anúncios da empresa promotora publicados na RBAC, no SBAC Jornal e divulgados no site da SBAC.
4) Os casos omissos serão resolvidos pela Diretoria da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, ouvida a Comissão Julgadora.

Rio de Janeiro, 30 de dezembro de 2004.
Dr. Ulisses Tuma
Presidente

Informações:
Sociedade Brasileira de Análises Clínicas
Prêmio NEWPROV
Rua Vicente Licínio, 95 • Tijuca • 20270-902 • Rio de Janeiro • RJ

Contribuição do LACEN-MS no diagnóstico da tuberculose e da resistência às drogas antituberculosas em Mato Grosso do Sul

The contribution of the Public Health Central Laboratory of Mato Grosso do Sul to the diagnosis of tuberculosis and identification of antituberculosis-drug resistance

Eunice Atsuko Totumi Cunha[1], Marli Marques[2], Clarice Queico Fugimura Leite[3], Cacilda Tezelli Junqueira[4], César Augusto Brandão Arão[1] & Izaias Pereira da Costa[5]

RESUMO - Com a disseminação da AIDS e o surgimento de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a quimioterápicos, a tuberculose tem recrudescido mundialmente. Avaliar a demanda ao Laboratório Central de Mato Grosso do Sul (LACEN-MS) por diagnóstico de *M. tuberculosis* e a prevalência da resistência a drogas antituberculose entre casos notificados ao SINAN em 2000-2006. Estudo descritivo de dados de cultivo e de testes de sensibilidade (com método das proporções) a rifampicina, isoniazida, estreptomicina e etambutol de casos notificados. Materiais biológicos (pulmonares e/ou extrapulmonares) de casos suspeitos foram semeados em meios Löwenstein–Jensen e Ogawa–Kudoh e no sistema automatizado Bactec MGIT 960. No período, 66 dos 78 municípios enviaram 18 392 amostras, sendo 2 009 (10,9%) positivas. Em 1 174 (58,4%) destas realizou-se TS. Selecionaram-se 783 (66,7%) para o levantamento de resistência, sendo 645 (82,4%) de casos nunca tratados e 138 (17,6%) com registro de tratamento. Constatou-se resistência primária, adquirida e combinada em 12,4%, 45,7% e 18,3% dos casos, respectivamente. O LACEN-MS atendeu 84,6% dos municípios. Entre os casos notificados ao SINAN verificou-se alta resistência, com tuberculose multirresistente adquirida em 20,3%, evidenciando o uso prévio de medicamentos como indicador de resistência.
PALAVRAS-CHAVE - tuberculose, resistência, sensibilidade, Mato Grosso do Sul, Brasil

SUMMARY *- With the spread of AIDS and the emergence of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains, tuberculosis has made a vigorous comeback worldwide. To evaluate the demands placed on the Public Health Central Laboratory of the State of Mato Grosso do Sul (LACEN-MS) for the diagnosis of M. tuberculosis and to determine the prevalence of antituberculosis drug resistance among cases notified to the Brazilian Information System of Notifiable Hazards (SINAN) in 2000-2006. A descriptive study of the results of culture tests and of sensitivity tests performed for rifampicin, isoniazid, streptomycin, and ethambutol (proportion method) on material from notified cases. Pulmonary and/or extrapulmonary materials from suspected cases were seeded on Löwenstein–Jensen and Ogawa–Kudoh. The Bactec MGIT 960 automated system was used. In the period investigated, 18 392 samples referred by 66 of the 78 counties in Mato Grosso do Sul were analyzed, 2 009 (10.9%) of which were positive. Sensitivity tests were performed on 1 174 (58.4%) of these. Resistance was investigated in 783 (66.7%) cases, of which 645 (82.4%) were naive to treatment and 138 (17.6%) had been previously treated. Primary, acquired, and combined resistance were found in 12.4%, 45.7%, and 18.3% of cases, respectively. LACEN-MS served 84.6% of Mato Grosso do Sul's counties. Acquired multidrug resistance was found in 20.3% of the notified cases, demonstrating that previous use of drug therapy can be viewed as an indicator of resistance.*
KEYWORDS *- tuberculosis, resistance, sensitivity, Mato Grosso do Sul, Brazil*

INTRODUÇÃO

A doença tuberculose é uma infecção crônica que aflige a humanidade há mais de cinco milênios. Seu agente etiológico, o bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, é provavelmente o patógeno responsável pelo maior número de mortes até o momento. Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), um terço da população mundial está infectada pelo bacilo e cerca de 8,8 milhões de casos novos de tuberculose foram registradas em 2005, com 1,6 milhão de mortes[1].

Segundo Cunha e Frota[2], o número de casos da doença recrudesceu em todo o mundo nos últimos anos, devido ao advento da pandemia de AIDS e ao incremento de cepas de *M. tuberculosis* resistentes a drogas.

A resistência bacteriana na tuberculose é tão antiga quanto sua quimioterapia. A resistência do bacilo a drogas está relacionada à existência de mutantes resistentes em cepas selvagens e à seleção de mutantes por ação do tratamento[3]. Com o avanço mundial da epidemia de tuberculose, cepas resistentes à isoniazida e à rifampicina têm emergido tanto em países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento, configurando um sério problema de Saúde Pública. No Brasil, considera-se multirresistente o bacilo que apresenta resistência *in vitro* à rifampicina, à isoniazida e a uma terceira droga dos esquemas padronizados, como pirazinamida, estreptomicina ou etambutol[4].

No presente estudo, adotou-se o critério internacional que considera como multirresistência a resistência *in vitro* à rifampicina e à isoniazida simultaneamente[5].

Estudos citados por Jardim *et al.*[6] mostram que no Brasil a resistência e a multirresistência às drogas geralmente decorrem de falhas do tratamento, tais como irregularidade, abandono e prescrições inadequadas. Fatores como troca de medicamentos devida a efeitos adversos, mudanças precipitadas nos esquemas em alguns momentos e não-disponibilidade de medicação devem ser também considerados.

Segundo Kritski *et al.*[7], os dados de um estudo nacional realizado em 1996 pelo Ministério da Saúde sobre resistência de cepas de *M. tuberculosis* em pacientes atendidos em postos de saúde revelam uma prevalência de 1% na multirresistência primária à rifampicina e à isoniazida, podendo

Recebido em 10/03/2008
Aprovado em 22/04/2009
Este trabalho foi agraciado com o Prêmio New Prov de 2008
[1]Setor de Micobactérias, Laboratório Central de Saúde Pública de Mato Grosso do Sul, Brasil. E-mail: euniceatsuko@uol.com.br
[2]Programa Estadual de Controle da Tuberculose, Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso do Sul, Brasil.
[3]Departamento de Microbiologia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP de Araraquara, São Paulo, Brasil.
[4]Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil.
[5]Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil.

esses níveis baixos de multirresistência advir de falhas metodológicas, uma vez que não se avaliou a prevalência de infecção por HIV, nem foram incluídas amostras clínicas de pacientes atendidos em hospitais gerais ou de referência.

O Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) estabeleceu como meta para o período 2001-2005 implantar o cultivo de micobactérias de amostras de escarro para os casos de suspeita de tuberculose com baciloscopia negativa, bem como realizar cultivo e teste de sensibilidade (TS) às drogas do esquema terapêutico nos casos de retratamento e nos co-infectados com HIV[8].

O Laboratório Central de Saúde Pública de Mato Grosso do Sul (LACEN-MS) realiza como rotina o cultivo de *M. tuberculosis* de todas as amostras recebidas, independente de solicitação desse exame. Esses materiais provêm de municípios em que não se realiza baciloscopia ou daqueles que optam pela realização do exame no LACEN-MS. Os cultivos contemplam unidades de saúde de referência para tratamento da tuberculose, unidades básicas de saúde, ambulatórios, hospitais gerais e unidades de referência para casos de co-infecção *M. tuberculosis*–HIV (TB-HIV). A coordenação estadual do Programa de Controle da Tuberculose (PCT) requer que se proceda ao registro adequado, de acordo com os resultados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), e monitora o tratamento dos casos, com atenção especial aos multidrogarresistentes. Tal integração possibilitou o presente estudo, cujo objetivo foi avaliar a demanda ao LACEN-MS de diagnóstico de *M. tuberculosis* e a prevalência da resistência a drogas antituberculose entre os notificados ao SINAN em Mato Grosso do Sul no período de 2000 a 2006.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo descritivo analisou dados secundários de casos de tuberculose com cultura positiva para *M. tuberculosis* e com teste de sensibilidade (TS) a drogas antituberculose notificados ao SINAN.

Os dados de laboratório referiam-se a amostras clínicas (escarro, líquor, secreções, urina, sangue e outras) provenientes de indivíduos residentes em Mato Grosso do Sul com suspeita de tuberculose pulmonar e/ou extrapulmonar e atendidos pela rede de saúde. O LACEN-MS utilizou os meios de Löwenstein–Jensen e Ogawa–Kudoh e o sistema Bactec MGIT 960. O TS para rifampicina, isoniazida, etambutol e estreptomicina foi realizado pelo método das proporções, com supervisão do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo.

O estudo obedeceu à seguinte seqüência:

1.º passo: Importação, da base de dados do LACEN-MS para o programa Excel, dos resultados de cultura e de TS processados de 2000 a 2006, abrangendo as seguintes informações: dados de identificação do paciente, natureza e procedência do material, resultado de cultura e de TS e data da liberação do resultado.

2.º passo: Seleção e consolidação dos resultados das culturas processadas, de acordo com ano de processamento, distribuição por município, tipo de resultado, procedência das culturas positivas por tipo de unidade e número de pacientes diagnosticados.

3.º passo: Exportação dos dados de casos de tuberculose notificados ao SINAN-Secretaria Estadual de Saúde para construção de uma base Excel referente ao período 2000-2006.

4.º passo: Confronto da base de dados do LACEN-MS com a do SINAN e seleção dos casos comuns aos dois sistemas.

5.º passo: Avaliação crítica da Ficha de Investigação Epidemiológica de Tuberculose (FIE-TB) do SINAN, confronto de dados de identificação dessa ficha com os resultados laboratoriais e construção de base de dados para o estudo da prevalência de resistência. Nos casos em que havia mais de um resultado de cultura e TS, selecionou-se aquele cuja data de coleta fosse compatível a da notificação ou próxima dela. Para casos com mais de uma entrada, por erro ou falta de vinculação de transferência intramunicipal ou intermunicipal, foi mantida apenas uma notificação, após ajustes.

6.º passo: Revisão do tipo de entrada dos casos novos, por análise de cada FIE-TB e busca de notificação em consulta ao SINAN. Consideraram-se casos novos aqueles sem notificações anteriores e/ou registro de tratamento de tuberculose por menos de 30 dias. Os casos que não se enquadraram nas condições descritas foram classificados como já tratados.

7.º passo: Consolidação dos dados, elaboração de tabelas, gráficos e figuras, utilizando-se as ferramentas do programa Excel.

Para avaliação da resistência, os casos foram classificados de acordo com critérios da OMS, sendo considerado tuberculose-resistentes aqueles com resistência a uma ou mais drogas e como tuberculose-multirresistentes (MDR) aqueles com resistência simultânea a rifampicina e isoniazida. Quanto ao perfil, definiu-se como resistência primária (RP) aquela desenvolvida contra uma ou mais drogas em pacientes virgens de tratamento e como resistência adquirida (RA) a desenvolvida contra uma ou mais drogas em pacientes tratados por período superior a 30 dias. A resistência combinada (RC) resultou da combinação de RP e RA.

RESULTADOS

O estado do Mato Grosso do Sul, composto de 78 municípios, contava em 2000 com uma população estimada de 2 078 001 habitantes, que se elevou para 2 265 813 em 2006. Até o último ano do período investigado, 10 municípios não realizavam baciloscopia para bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR), encaminhando amostras ao LACEN-MS. Nesse local, todas as amostras de casos suspeitos eram submetidas a baciloscopia, semeadura em meio de cultura e realização de TS de *M. tuberculosis* de toda amostra de caso suspeito, independente de solicitação. O LACEN-MS também finalizava a investigação das amostras já semeadas remetidas pelos municípios de Dourados, Amambai, Três Lagoas e Ponta Porã.

O número de amostras processadas anualmente oscilou de 1 400 a 1 600 nos três anos iniciais do período, passando para 2 700 em 2003 e superando 3 000 nos três últimos anos, totalizando 18 392 culturas em sete anos.

Até 2002 a demanda por culturas proveio de aproximadamente 30% dos municípios, e de mais de 40% em 2003, abrangendo ao final do período do estudo 85,9% dos municípios sul-mato-grossenses. Apenas 11 nunca chegaram a enviar material suspeito de tuberculose no período pesquisado. Das 2 009 culturas positivas, a maior demanda partiu da capital, Campo Grande, com 958 (47,7%), seguida de Dourados, com 252 (12,5%), Amambai, com 140 (7,0%), e Corumbá, com 61 (3,0%). As 598 culturas positivas restantes (29,8%) se distribuíram entre outros 62 municípios. Um total de 981 culturas positivas foi encaminhado por ambulatórios e hospitais (48,8%) e 1 028 por Unidades Básicas de Saúde (51,2%), incluindo Centros de Saúde, Postos de Saúde, Unidades de Saúde da Família e outras. O número de pacientes diagnosticados cresceu de forma progressiva, passando de 88 em 2000 para 283 em 2006, totalizando 1 340 pacientes no período. A Tabela 1 mostra as freqüências das amostras semeadas, a positividade das culturas, os

tipos de unidades responsáveis pelo envio de culturas positivas e os números de pacientes diagnosticados.

Entre as 2 009 culturas positivas para BAAR, realizou-se TS em 1 174 (58,4%). Dentre estas, 113 (9,6%) não foram incluídas no estudo por provirem de indivíduos não notificados ao SINAN e 278 (23,7%) por apresentarem uma ou mais das seguintes condições: amostras repetidas, amostras de doentes com MDR em acompanhamento e diagnóstico de micobactéria não-tuberculosa (MNT). O universo da pesquisa compreendeu, assim, 783 (66,7%) culturas com TS de casos notificados ao SINAN, que fizeram parte da avaliação de resistência (Figura 1).

Houve predomínio no sexo masculino (69,7%) e da faixa etária de 20 a 49 anos (70%), com 5,6% de casos de tuberculose extrapulmonar e 8,5% com sorologia positiva para HIV. Do total de casos, 645 (82,4%) não apresentaram registro de tratamento anterior. Entre os nunca tratados, 87,6% mostraram-se sensíveis às quatro drogas testadas e 12,4% apresentaram algum tipo de resistência. Dos casos antes tratados, 54,3% foram sensíveis às quatro drogas e 45,7% apresentaram algum tipo de resistência. Os percentuais de RC por grupo de drogas foram de 9,2% para monorresistência, 4,9% para MDR e 4,2% para outros padrões de associação, totalizando 18,3% dos casos.

A suscetibilidade às quatro drogas testadas, por grupo de drogas, e os padrões de resistência são mostrados na Tabela 2. Dentre os casos testados, 640 (81,7%) mostraram-se sensíveis às quatro drogas e 143 (18,3%) apresentaram algum tipo de resistência. Dentre os resistentes, 12,4% não dispunham de registro de tratamento anterior de tuberculose e 45,7% referiram-se a casos já tratados. A monorresistência combinada ocorreu em 9,2% e a MDR combinada em 4,9%. A RC a outros padrões de associação de drogas foi identificada em 4,2% dos casos. A resistência combinada por droga isolada foi maior à isoniazida (3,7%), seguida da estreptomicina (3,4%), do etambutol, (1,7%) e da rifampicina (0,4%). A MDR combinada de 4,9% deveu-se mais freqüente à associação rifampicina + isoniazida (2,2%), seguida da associação destas com estreptomicina (1,4%) e de rifampicina + isoniazida com etambutol (0,6%) ou da associação dessas quatro drogas (0,6%).

Outras associações de drogas perfizeram 4,2% dos casos, sendo isoniazida + estreptomicina a principal (1,3%), seguida da associação destas com etambutol (1,1%) e de outras associações (<1%).

A Figura 2 mostra a distribuição de RP e RA por droga isolada ou em associação. Nos três grupos (monorresistência, MDR e outros padrões de associação), a RA (14,5%, 20,3% e 10,9% dos casos, respectivamente) foi maior que a RP (8,1%, 1,6% e 2,8%, respectivamente). A única droga isolada com RP (1,7%) maior que RA (1,4%) foi o etambutol.

TABELA I
Culturas realizadas para BAAR, segundo positividade, procedência e pacientes diagnosticados. Mato Grosso do Sul, 2000-2006.

Ano	Culturas para BAAR			Procedência das culturas positivas				Pacientes diagnosticados
	Realizadas	Positivas	Positividade	Ambulatórios/hospitais	%	Outras unidades de saúde	%	
2000	1624	120	7,4%	69	57,5	53	44,2	88
2001	1471	140	9,5%	91	65,0	48	34,3	104
2002	1611	193	12,0%	107	55,4	86	44,6	128
2003	2767	264	9,5%	135	51,1	129	48,9	175
2004	3594	428	11,9%	229	53,5	199	46,5	275
2005	3958	441	11,1%	179	40,6	262	59,4	287
2006	3367	423	12,6%	171	40,4	251	59,3	283
Total	18392	2009	10,9%	981	48,8	1028	51,2	1340

TABELA II
Suscetibilidade de *Mycobacterium tuberculosis* a drogas e perfil de resistência, segundo tratamento anterior e associação de drogas. Mato Grosso do Sul, 2000-2006.

Padrão de suscetibilidade	Sem registro de tratamento anterior de tuberculose (n = 645)		Com registro de tratamento anterior de tuberculose (n = 138)		Total (n = 783)	
	número	%	número	%	número	%
Sensíveis	565	87,6	75	54,3	**640**	**81,7**
Perfil de resistência	Resistência primária		Resistência adquirida		**Resistência combinada**	
Resistentes						
Isoniazida (I)	19	2,9	10	7,2	**29**	**3,7**
Estreptomicina (S)	22	3,4	5	3,6	**27**	**3,4**
Etambutol (E)	11	1,7	2	1,4	**13**	**1,7**
Rifampicina (R)	0	0,0	3	2,2	**3**	**0,4**
Total de monorresistência	52	8,1	20	14,5	**72**	**9,2**
R + I	6	0,9	11	8,0	**17**	**2,2**
R + I + S	2	0,3	9	6,5	**11**	**1,4**
R + I + E	1	0,2	4	2,9	**5**	**0,6**
R + I + E + S	1	0,2	4	2,9	**5**	**0,6**
Total de multidrogarresistência	10	1,6	28	20,3	**38**	**4,9**
I + S	7	1,1	3	2,2	**10**	**1,3**
E + S	3	0,5	3	2,2	**6**	**0,8**
R + S	1	0,2	3	2,2	**4**	**0,5**
I + E	3	0,5	0	0,0	**3**	**0,4**
R + S+ E	1	0,2	0	0,0	**1**	**0,1**
I + S + E	3	0,5	6	4,3	**9**	**1,1**
Total de outros padrões	18	2,8	15	10,9	**33**	**4,2**
Total de resistentes	**80**	**12,4**	**63**	**45,7**	**143**	**18,3**

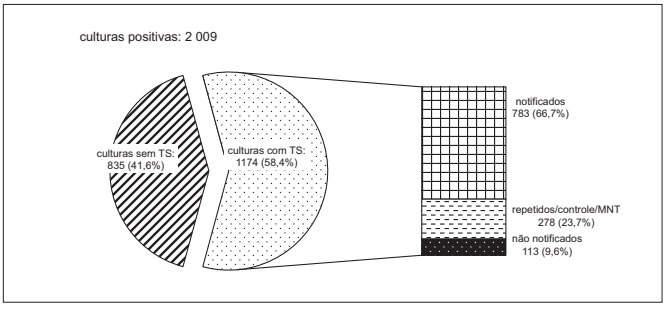


Figura 1 - Culturas positivas para BAAR, segundo realização do teste de sensibilidade e seleção da amostra. Mato Grosso do Sul, 2000-2006.

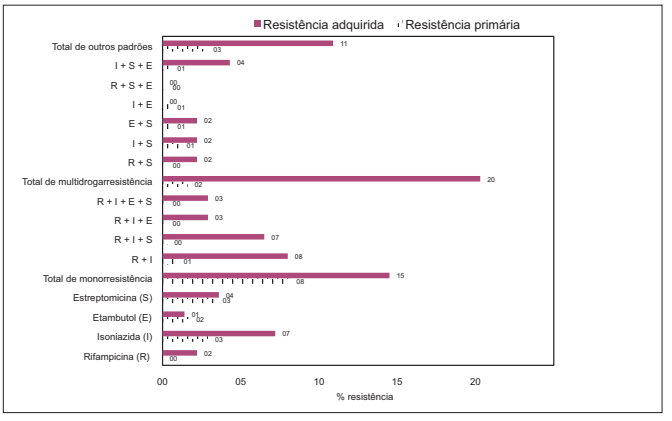


Figura 2 - Resistência de *M. tuberculosis* a drogas, segundo perfil de resistência e associação de drogas. Mato Grosso do Sul, 2000-2006.

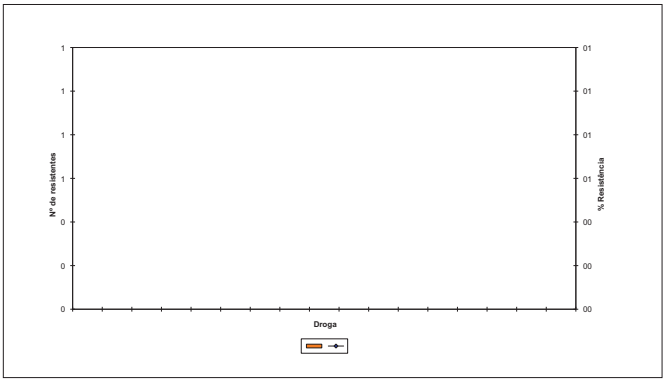


Figura 3 - Resistência ao *M. tuberculosis* segundo grupo e associação de drogas. Mato Grosso do Sul, 2000 a 2006.

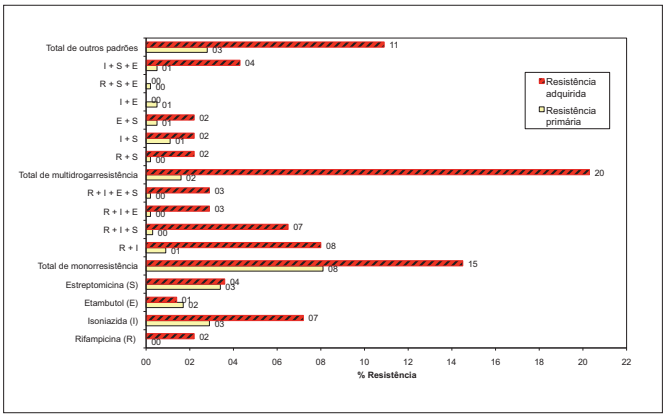


Figura 4 - Niveis de resistência do *M. tuberculosis* às drogas segundo perfil e associação. Mato Grosso do Sul, 2000 a 2006.

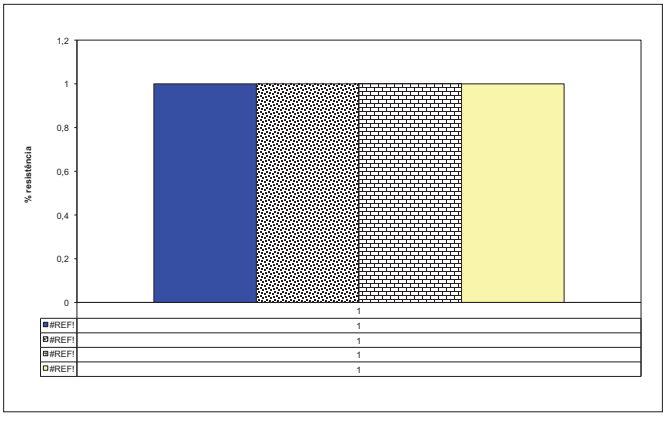


Figura 5 - Níveis de resistência do *M.tuberculosis* às drogas segundo padrão de associação. Mato Grosso do Sul, 2000 a 2006.

DISCUSSÃO

Atualmente, o diagnóstico de certeza da tuberculose é realizado por cultura de material, com isolamento e identificação do bacilo[9]. O TS a drogas antituberculose tem o propósito de proporcionar informações que permitam ajustar o esquema terapêutico de acordo com o padrão de sensibilidade[9,10], informações essas que se prestam a embasar o planejamento de estratégias de tratamento, além de constituírem um indicador da efetividade do PNCT.

Em 2004, o Plano Estratégico do PNCT estabeleceu como meta para 315 municípios prioritários a implantação da cultura de escarro com TS a drogas, visando conhecer e monitorar a situação e a tendência da tuberculose nessas áreas. Tais recomendações estão voltadas ao retratamento de tuberculose, a todos os suspeitos de tuberculose e infectados por HIV e a suspeitos de tuberculose negativos à baciloscopia[8]. Desde 1995 o LACEN-MS incorporou a rotina de processar cultura e TS para toda amostra de suspeitos de tuberculose recebida e em 1999 implantou a semeadura para cultura em um laboratório do município de Dourados. A partir de 2005, em atenção às recomendações nacionais, o LACEN-MS implantou a cultura em três dos seis municípios prioritários, que passaram a enviá-la ao LACEN-MS para prosseguimento da investigação.

O aumento na demanda de culturas foi expressivo a partir de 2004, provavelmente em decorrência da maior integração do LACEN-MS com a equipe da coordenação estadual do PCT alcançada por ocasião de supervisões, assessorias e treinamentos, que possibilitaram maior sensibilização dos profissionais quanto à importância da utilização desse recurso laboratorial, permitindo assim a ampliação do diagnóstico da doença e da detecção de suscetibilidade às drogas. Em 2005, a produção do LACEN-MS na realização de culturas foi cinco vezes maior que a do Laboratório Regional de Rio Claro, SP[11], que atende a uma área com população 24% menor que a de Mato Grosso do Sul. A demanda por cultura e TS foi o dobro da processada pelo Ceará[12] cuja população é 3,6 vezes maior que a de Mato Grosso do Sul. Quanto à positividade das culturas, os percentuais mostraram-se crescentes, passando de 7,4% em 2000 para 12,6% em 2006, mantendo-se acima de 10% nos últimos anos do período, com média semelhante à do Ceará, muito próxima dos percentuais encontrados em Rio Claro em 2004-2005 e superior à verificada no Espírito Santo[13]. Observa-se que a crescente demanda de culturas nos três últimos anos do presente estudo refletiu-se diretamente no aumento do número de pacientes diagnosticados, embora os percentuais de positividade tenham pouco oscilado.

Quanto ao perfil das unidades de saúde de onde provieram as amostras com culturas positivas, predominaram nos primeiros cinco anos ambulatórios e hospitais e, nos dois últimos anos, unidades básicas de saúde. Entre outros fatores, essa mudança no perfil das unidades pode decorrer da atenção dada à população indígena nas próprias aldeias, reduzindo assim a demanda por ambulatórios e hospitais de referência para os casos de tuberculose. Ela também pode ser atribuída ao maior empenho dos profissionais de laboratório no encaminhamento para cultura de amostras que se revelam negativas na baciloscopia.

A capital Campo Grande e os municípios de Dourados, Amambai e Corumbá totalizam uma população de um milhão de habitantes, onde anualmente se concentram cerca de 40% dos casos de tuberculose. Em Dourados e Amambai, a carga da doença é alta, determinando assim a representatividade desses dois municípios, além da capital e Corumbá, na demanda por exames e na carga da doença.

Os dados coletados compreendem predominantemente uma amostra de casos sem registro de tratamento prévio (82,4%) e de casos com registro de tratamento anterior (17,6%), o que difere das taxas obtidas no último inquérito nacional, de 72,5% e 27,5%, respectivamente.

Os achados quanto a RP, RA e RC foram superiores aos do último inquérito nacional, com destaque para RA, que alcançou o dobro no presente estudo. No entanto, os valores foram menores que os obtidos por Araújo *et al.*[12] no Ceará (24,9%) e que os encontrados no Complexo de Manguinhos, no Rio de Janeiro (21,4%)[14].

Kritski *et al.* assinalam que nos Estados Unidos a prevalência de resistência primária a pelo menos um dos fármacos antituberculose passou de 10% em 1984 para 23% em 1992. Em Nova York, microepidemias registradas em hospitais e prisões apontaram prevalência de 20% na multirresistência primária à isoniazida e à rifampicina em indivíduos HIV-positivos. Na América Latina, registrou-se elevada RP à estreptomicina e à isoniazida na Bolívia e à rifampicina e à isoniazida na Argentina. Em Buenos Aires, em unidades hospitalares, microepidemias por MDR similares às de Nova York foram registradas no início da década de 1990[7].

Dalcolmo *et al.*, ao analisarem os níveis de RP no Brasil com base em todas as resistências a pelo menos um fármaco, obtiveram taxas de resistência de 15,2% em 1986 e de 11,5% em 1989. Tais valores se assemelham aos de pesquisas rea-

lizadas na década de 1970. No presente estudo, os níveis de RP encontrados ficaram próximos aos nacionais de 1989[15].
Comparando-se a monorresistência primária com a monorresistência adquirida, constata-se predomínio desta última para três drogas, mas não para etambutol. Os percentuais apresentaram maior diferença para a isoniazida, seguida da rifampicina (nesta última, apenas em casos já tratados). O percentual de RP à isoniazida foi muito inferior àquele encontrado em estudos realizados no Brasil nas décadas de 1980 e 1990 e podem estar associados a mutações espontâneas do bacilo, além de relacionar-se com a carga bacilar. Os elevados percentuais para a estreptomicina podem se dever à reativação endógena resultante de infecções anteriores a 1980, quando a tuberculose era tratada com monoterapia e uma das drogas utilizadas era a estreptomicina. No entanto, a RA à estreptomicina entre casos novos sugere que cepas mais antigas continuam a circular em Mato Grosso do Sul, uma vez que o Esquema I, recomendado a pacientes não-tratados, não inclui estreptomicina.
O percentual de MDR adquirida revelou-se cerca de 12 vezes maior que o de MDR primária, com destaque para o esquema rifampicina + isoniazida, seguido de rifampicina + isoniazida + estreptomicina, drogas que, somadas, representaram 71% da resistência. Os percentuais de MDR a rifampicina + isoniazida ou a ambas incluindo estreptomicina ou etambutol mostraram-se duas a três vezes menores que os encontrados no Complexo de Manguinhos.
Considerando-se os diferentes fatores que influem no desenvolvimento de MDR, os níveis encontrados no presente estudo são indicativos de falhas nos sistemas de saúde e em seus programas de controle da doença, valendo destacar sua relação estreita com a detecção tardia, que favorece o desenvolvimento de formas cavitárias e *lócus* de surgimento de bacilos multirresistentes, além dos desfechos desfavoráveis, como abandono e falência[16,17,18].
Com outros padrões de associação de drogas, constatou-se que, proporcionalmente, a RA foi aproximadamente quatro vezes maior que a RP. A associação de drogas que mais contribuiu para essa diferença foi rifampicina + estreptomicina, que tornou a RA 11 vezes superior à RP.
A monorresistência combinada foi mais alta para isoniazida, seguida de estreptomicina, etambutol e rifampicina. No último inquérito nacional, o etambutol ocupou o último lugar, posto assumido no presente estudo pela rifampicina, com percentual idêntico ao do país. Para a MDR combinada, o percentual encontrado em Mato Grosso do Sul, de 4,9%, foi aproximadamente o dobro do obtido no último inquérito nacional. A MDR combinada encontrada no presente estudo mostrou-se 3,8 vezes maior que a do Espírito Santo e a metade da encontrada no Complexo de Manguinhos, sendo porém 3,6 vezes menor que a do Ceará.

CONCLUSÕES

Em Mato Grosso do Sul, a descentralização da cultura de *M. tuberculosis* se ampliou no período 2000-2006, passando a abranger 85,9% dos exames com incremento no diagnóstico de tuberculose e da suscetibilidade do agente infeccioso às drogas antituberculose. Grande parte das solicitações para realização de cultura e TS no estado passou, desse modo, a ser atendida. O diagnóstico de resistência a drogas oferece respaldo ao médico para proceder a ajustes do tratamento, com menor risco de falência e com menor exposição da comunidade a fontes bacilíferas resistentes.
A não-inclusão de 113 resultados de cultura e TS que não puderam ser localizados no SINAN revela a magnitude da subnotificação em Mato Grosso do Sul. Outros estudos tornam-se necessários para que se conheça o desfecho desses casos, a suscetibilidade desse grupo e a identificação de outras demandas.
A consolidação das informações incluídas no presente estudo, embora tenha constituído tarefa extremamente árdua, pode, ainda assim, encobrir vieses na classificação da resistência.
Embora em Mato Grosso do Sul a realização de cultura e TS tenha sido, no período investigado, realizada em toda amostra a adentrar o LACEN-MS, os níveis de resistência permaneceram desconhecidos à época, pela não-disponibilidade de sistemas informatizados que possibilitassem a consolidação de informações. Algumas iniciativas para avaliar e divulgar dados sobre resistência foram postas em prática, embora limitando-se a um pequeno universo de casos. Os dados nacionais consolidados disponíveis sobre a prevalência de resistência são, porém, de 1997, o que impôs dificuldades extras para a comparação com os achados do presente estudo. Publicações relacionadas à resistência em períodos mais recentes, embora disponíveis, dificultaram a realização de comparações, devido a diferenças de metodologia, a universos muito menores ou à restrição a um ou outro aspecto da resistência.
Apesar do tempo transcorrido desde o último inquérito, os achados do presente estudo mostram um crescimento nos percentuais de resistência nos três grupos de drogas (monorresistência, MDR e outros padrões de associação), tanto para RP e RA quanto para RC. Apenas cinco combinações de drogas, dentre os referidos grupos de resistência, apresentaram valores semelhantes aos do último inquérito nacional e outras quatro apresentaram redução em seus percentuais, destacando-se a monorresistência primária a isoniazida e rifampicina, a RA a isoniazida + estreptomicina e a isoniazida + etambutol, a monorresistência combinada a isoniazida e a MDR combinada a rifampicina + isoniazida.
O reduzido percentual de pacientes com MDR primária foi semelhante ao encontrado nos Estados Unidos e o de MDR adquirida se assemelhou ao encontrado na Bolívia, ambos obtidos no último inquérito mundial, realizado em 1997 pela OMS. A MDR primária e a MDR adquirida, por sua vez, foram 12 e quatro vezes menores, respectivamente, que as encontradas no Espírito Santo.
Os altos percentuais de resistência entre casos sem registro de tratamento prévio de tuberculose revelam um grave quadro epidemiológico, embora predomine a monorresistência a uma droga que não integra o Esquema I. Essa RP pode decorrer de contato com indivíduos infectados com cepas resistentes, de reinfecção endógena, de reinfecção em ambiente nosocomial entre co-infectados por HIV ou de classificação equivocada da resistência, dadas as dificuldades inerentes a sistemas de informação, como vivenciado na realização do presente estudo.
Este diagnóstico pôde ser empreendido graças à rotina de pesquisa microbiológica incorporada pelo LACEN-MS, evidenciando o valor do TS na identificação de RP, sem o que fracassaria o tratamento preconizado, aumentando o risco de exposição da comunidade a fontes bacilíferas resistentes. Esse achado sinaliza aos gestores do programa a qualidade da atenção dispensada às fontes de MDR, precocemente identificadas e acompanhadas. No entanto, os níveis de MDR adquirida evidenciam certa fragilidade da rede de serviços de saúde em tratar adequadamente as fon-

tes bacilíferas identificadas.
A abrangência do universo investigado no LACEN-MS não revela, no entanto, a real cobertura da realização de cultura e TS dos casos que ingressaram a cada ano no PCT, conforme preconizado pelo PNCT. Requerem-se, assim, ajustes no banco de dados do SINAN ou do LACEN-MS para tal diagnóstico.
A quimioterapia de curta duração é comprovadamente de alta eficácia, podendo levar a 95% de cura, e o sucesso no controle da tuberculose decorre principalmente da adesão ao tratamento, o que impõe a incorporação do tratamento supervisionado para que se alcance maior efetividade dos esquemas de curta duração.
A RC às drogas é alta em Mato Grosso do Sul, o que decorre em sua maior parte dos elevados níveis de RA, requerendo-se por isso maior atenção ao uso adequado de quimioterápicos, além de diagnóstico precoce, de modo a se interferir diretamente nas fontes bacilíferas e na cadeia de transmissão. Ressalta-se, quanto a isso, a implantação, no final de 2006, do procedimento de cultura em município sul-mato-grossense fronteiriço com a Bolívia, com o propósito de implementar o diagnóstico da tuberculose e identificar áreas e grupos vulneráveis.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Aleuyr Oliveira Lima, Ana Paula de Almeida, Helena Yoshie Matsuo Dias, Solange Latrônico Domingos e Paulo Ricardo Moraes, funcionários da Seção de Micobacteriologia do LACEN-MS; a Ednilso Santana, analista de sistemas de informação do LACEN-MS; à Coordenadora Estadual do PCT, Maria de Jesus Nasser Viana, pelo acesso ao banco de dados do SINAN; ao Instituto Adolfo Lutz, pelo controle de qualidade dos testes de sensibilidade; e à ONG alemã DAHW (Associação Alemã de Assistência aos Hanseniano e Tuberculosos), pelo apoio financeiro nas supervisões e treinamentos.
O estudo foi submetido ao Comitê de Ética da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sendo aprovado em 28/08/2008 sob o protocolo nº 1272/08.

REFERÊNCIAS

1. WHO – World Health Organization. Report 2007: Global tuberculosis control, surveillance, planning, financing. Geneva, Switzerland. 2007.
2. CUNHA, F. A.; FROTA, C. C. Bases Moleculares da Resistência do Mycobacterium tuberculosis As Drogas Usadas no Tratamento da Tuberculose – Revisão, Rev. Bras. Anál. Clin., 37 (3): 157-161, 2005.
3. CAMPOS, H. S. Mycobacterium tuberculosis resistente: de onde vem a resistência? Bol. Pneumol. Sanit, 7, (1): 51-64, 999.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Controle da Tuberculose: uma proposta de Integração Ensino-Serviço. 5ª ed. Rio de Janeiro: FUNASA/CRPHF/SBPT; 236 p, 2002.
5. PABLOS-MÉNDEZ A.; RAVIGLIONE M. C.; LASZLO, A.; BINKIN N.; RIEDER, H. L.; BUSTREO, F. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997. World Health Organization – Internacional Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-tuberculosis Drug Resistence Surveillance. N. Engl. J. Med., 338 (23): 1641-1649, 1998.
6. JARDIM, P. C. R. ; ZAMARIOLI, L. A. ; COELHO, A. G. V.; FIGUEIREDO, T. R.; ROZMAN, M. A. Resistência do Mycobacterium tuberculosis às drogas no município de São Vicente. Rev. Inst. Adolfo Lutz, 60 (2): 119-123, 2001.
7. KRITSKI, A. I. ; CONDE M. B.; SOUZA, G.R.M. Tuberculose: do ambulatório à enfermaria. 3ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 259p, 2005.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Área Técnica de Pneumologia Sanitária. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Plano de Ação do Programa Nacional de Controle da Tuberculose - 2004, Brasília, DF.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Manual de Bacteriologia da Tuberculose. Rio de Janeiro, 3ed. 2005
10. CREDIDIO R. A.; MARTINS, M. C.; GIAMPLAGIA, C. M. R.; UEKI, S. Y. M.; FERRAZOLLI, L.; TELLES, M. A. S. Tuberculose e Micobactérias : Situação dos últimos anos. Boletim do Instituto Adolfo Lutz, 13 (1): 8-9, 2003.
11. AILY, D. C. G.; BACETTI, L. B.; MARRACH, D. F.; TALANI, M. C. G.; GRACIANI, C. S. Avaliação Laboratorial da Tuberculose Pulmonar em amostras analisadas pelo Laboratório Regional de Rio Claro – 2004/2005. Bol. Inst. Adolfo Lutz, 16 (1): 29-31, 2006.
12. ARAUJO, A. K.; MENEZES, E. A.; SANTOS, C. D.; CUNHA, F. A.; CAMPELO, C. L. Avaliação da resistência de drogas antituberculosas no estado do Ceará, no período de 2000-2002. Rev. Bras. Anal. Clín., 37 (1):15-18, 2005.
13. VIEIRA, R. C. A.; FREGONA, G.; PALACI, M; DIETZ, R.; MACIEL, E. L. N. Perfil epidemiológico dos casos de tuberculose multirresistente do Espírito Santo. Rev. Bras. Epidemiol., 10 (1): 56-65, 2007.
14. MENDES, J. M.; LOURENÇO, M.C.; FERREIRA, R. M. C.; FONSECA, L. S.; SAAD, M. H. F. Resistência a drogas em cepa de Mycobacterium isoladas de amostra de escarro de pacientes ambulatoriais sintomáticos – Complexo de Manguinhos, Rio de Janeiro, Brasil. J. Bras. Pneumol., 33(5): 579-582,2007.
15. DALCOLMO, P.D.; ANDRADE, M. K. N.; PINOC, D. P. Tuberculose multirresistente no Brasil: histórico e medidas de controle. Rev. Saúde Pública, 41(1): 34-42, 2007.
16. FIÚZA DE MELO, F. A.; AFIUNE, J. B.; NETO, J. I., ALMEIDA, E. A.; SPADA, D. T. A.; ANTELMO, A. N. L.; CRUZ, M. L. Aspectos epidemiológicos da tuberculose multirresistente em serviços de referência na cidade de São Paulo. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 36(1): 27-34, 2003.
17. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde/Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Projeto MSH.Tuberculose Multirresistente. Guia de Vigilância Epidemiológica – versão preliminar. Rio de Janeiro, 2006, 120 p.
18. BRAGA, J. U. BARRETO, A. M. W.; HIJJAR, M. A.; Inquérito epidemiológico da resistência às drogas usadas no tratamento da tuberculose no Brasil 1995-97, IERDTB. Parte III: Principais resultados. Bol. Pneumol. Sanit. 11 (1): 76-81, 2003.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:
Eunice Atsuko Totumi Cunha
Av. Filinto Müller, 1666
CEP. 79074-460 Campo Grande, MS
Tel. (67)3345-1311, 3345-1300
euniceatsuki@uol.com.br

Detecção de metalo-β-lactamases em amostras de pseudomonas aeruginosa isoladas em Porto Alegre, Rio Grande do Sul*

Detection of metallo-β-lactamase producing pseudomonas aeruginosa isolated in Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil*

Rafael Silvio Remus Pulcinelli[1], Éder Moraes[2] Saucedo, Renata Pereira[2], Marcelo Pilonetto[3], Alzira Rezende do Carmo Aquino[4] & Roberto Christ Vianna Santos[5]

RESUMO - As metalo-β-lactamases (MBLs) pertencem ao grupo 3 de β-lactamases de espectro estendido, fazendo parte de uma classe funcional de metaloenzimas classificadas com base na sua capacidade de hidrolisar os carbapenêmicos como o Imipenem e em suas características de serem inibidas por agentes quelantes como o ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) e ácido 2-mercaptopropiônico (2-MPA). Este estudo objetivou a detecção de MBLs em amostras nosocomiais de *P. aeruginosa* resistentes à Ceftazidima, provenientes de um hospital de médio porte de Porto Alegre-RS. Foram analisados 113 isolados clínicos através de testes fenotípicos, sendo: 80 (70,7%) do trato respiratório inferior, 24 (21,2%) urina, 3 (2,7%) hemocultura, 3 (2,7%) ponta de cateter, 2 (1,8%) coleção de cavidades e 1 (0,9%) líquor. Com relação à produção de MBLs, detectou-se 35 amostras (31,0%) como sendo produtoras.
PALAVRAS-CHAVE - metalo-β-lactamase, resistência, *Pseudomonas aeruginosa*

SUMMARY *- Metallo- β-lactamases belongs to the group 3 of extended spectrum β-lactamases, making part of a common functional class of metal enzymes classified based in their ability to hydrolyze Imipenem and in your characteristics of been inhibited by ions of chelating metals, like EDTA and 2-MPA. The aim of this study was detect MBLs in samples of P. aeruginosa resistant to ceftazidime in the patients of PortoAlegre- RS Brazil. The samples was provided of different clinical specimens like: 80 (70,7%) respiratory tract, 24 (21,2%) urine, blood 3 (2,7%), catheter 3 (2,7%), 2 (1,8%) corporeal secretions and 1 (0,9%) liquor. With regard to the MBLs production, we detect 35 (31%) as being producing.*
KEYWORDS *- metalo-β-lactamase, resistance, Pseudomonas aeruginosa*

INTRODUÇÃO

Na década de 80, com o lançamento das cefalosporinas de amplo espectro aliado à baixa resistência bacteriana, a indústria farmacêutica direcionou suas pesquisas para outras áreas, em face do surgimento e rápida disseminação do *Enterococcus* resistente à Vancomicina (VRE), fazendo com que os esforços da industria farmacêutica voltassem para o desenvolvimento de novos quimioterápicos com ação a esses microrganismos (ARAKAWA, 2000).

Atualmente, o aumento da resistência aos antimicrobianos por microrganismos Gram-negativos é um tema crescente em nosso meio. Entre estes, a *Pseudomonas aeruginosa* vem adquirindo resistência gradativa aos antimicrobianos de amplo espectro como as cefalosporinas e carbapenêmicos, agentes largamente utilizados em ambientes hospitalares, já que possuem grande estabilidade à betalactamases, incluindo as de amplo espectro (ESBL) e as cromossômicas (Amp C) (MENDES, 2006).

Devido ao aumento da utilização destes fármacos, há uma seleção na microbiota nosocomial, tornando-se freqüente o isolamento de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* com sensibilidade apenas à Polimixina B. Na América latina, em especial, um estudo longitudinal de 5 anos, realizado pelo SENTRY (*Antimicrobial Surveillance Program*), evidencia que, no Brasil, em 2001, aproximadamente, 35% das cepas de *Pseudomonas aeruginosa* apresentaram multirresistência, com um crescimento anual de 5,4% (SADER, 2003). Devido à sua grande plasticidade genética, são capazes de produzir diversas betalactamases: algumas são cromossômicas, induzíveis, responsáveis pela resistência intrínseca aos betalactamicos, e outras móveis ou adquiridas como as metalo-β-lactamases (MBLs).

MBLs são betalactamases de espectro estendido pertencentes à classe 3 de Bush-Jacoby-Medeiros ou classe B de Amber; caracterizam-se por possuírem capacidade de hidrolisar os carbapenêmicos como o Imipenem (IPM). São inibidas por agentes quelantes como o ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) ou ácido 2-mercaptopropiônico (2-MPA) e utilizam zinco como co-fator (WALSH, 2005).

Atualmente, foram classificadas cinco subclasses de MBLs adquiridas: IMP (Imipenemase), VIM (Verona imipenemase), GIM (German imipenemase), SIM (Seul imipenemase) e SPM (São Paulo metalo-β-lactamese). São codificadas por cassetes gênicos localizados no cromossomo bacteriano com exceção da ultima (SPM) que é codificada por gene localizado em plasmídio (MENDES,2006).

A fim de contribuir com algumas condutas terapêuticas como isolamento e prescrição de antimicrobianos que, quando otimizados podem diminuir o tempo de internação e os custos do tratamento (SRATTON, 2002), bem como evitar a disseminação desses microrganismos multirresistentes; esse trabalho teve o objetivo de detectar *Pseudomonas aeruginosa* produtora de MBLs em pacientes internados em um hospital de médio porte, através de um método de detecção fenotípica das MBLs, com baixo custo quando comparado com técnicas biomoleculares, podendo, assim, ser adotada na rotina laboratorial.

Recebido em 08/10/2007
Aprovado em 22/04/2009
*Trabalho desenvolvido no Laboratório Unidos de Pesquisas Clínicas -UNILAB- Porto Alegre, RS e Laboratório de Microbiologia Clínica do Centro Universitário Franciscano –UNIFRA- Santa Maria, RS.
[1]Farmacêutico Bioquímico –UNILAB- Aluno do Curso de Especialização em Microbiologia–PUCPR.
[2]Alunos do Curso de Farmácia - UNIFRA
[3]Farmacêutico Bioquímico- Coordenador e Professor do Curso de Especialização em Microbiologia -PUCPR.
[3]Farmacêutico Bioquímico- Professor do Curso de Farmácia e do Curso de Biomedicina –UNIFRA.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram colhidas 113 amostras de *Pseudomonas aeruginosa*, no período de março de 2006 a março de 2007. A identificação bacteriana foi realizada através de painéis ID32E, utilizando o equipamento Mini API (Bio Merieux), conforme as instruções preconizadas pelo fabricante.
Os isolados clínicos passaram por uma triagem preliminar, onde as cepas resistentes à Ceftazidima (CAZ) foram armazenadas em *swab*, com meio de transporte STUART, para posterior determinação fenotípica da produção de MBLs.
Os *swabs* contendo as *Pseudomonas aeruginosa* resistentes à CAZ foram semeados em ágar MacConkey e incubados a 37°C por 24 horas. Após este período, colônias isoladas foram selecionadas e suspendidas em solução fisiológica estéril até atingir a turbidez de 0,5 na escala de McFarland. Com o auxilio de um *swab* estéril, uma placa de ágar Mueller-Hinton foi coberta com a solução e ficou em repouso por até 15 minutos até a realização do teste de detecção fenotípica.
A detecção fenotípica da produção de MBLs foi realizada conforme técnica de disco aproximação preconizada por MENDES e colaboradores, onde dois discos contendo os substratos CAZ e IPM são posicionados na placa semeada com o microrganismo a ser testado, ao lado uma solução de agente quelante EDTA e 2-MPA no centro da placa. Após incubação a 37ºC por 24 horas, em amostras positivas para produção de MBLs, observa-se uma distorção e/ou amplificação do halo de inibição de crescimento do microrganismo teste na região do ágar onde houve a difusão do agente quelante. Já, em testes negativos não se observa a alteração do halo de inibição de crescimento do microrganismo teste (MENDES 2006).
O controle da qualidade utilizado neste estudo serviu como base para visualização da reação positiva de produção das MBLs pelas cepas testadas. Para tal, foi utilizada uma cepa padrão de *Pseudomonas putida* nº. 48-12346, gentilmente cedida pelo Dr. Rodrigo Mendes, do Laboratório Especial de Microbiologia Clinica (LEMC) da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Aspectos éticos
Os materiais que restaram de outros procedimentos e que habitualmente seriam descartados mas, ainda, podendo ser utilizados na pesquisa são de uso permitido desde que o pesquisador não tenha acesso a qualquer forma de identificação do indivíduo doador, sendo assim possível a utilização do material sem o consentimento informado (FRANCISCONI, 2003). As amostras apenas foram utilizadas para os objetivos do trabalho e, após análise, foram imediatamente desprezadas. Houve o comprometimento ao sigilo através da assinatura de um Termo de Confidencialidade, atendendo às Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução CNS 196/96) e a Diretriz 9 das Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos.

RESULTADOS

De um total de 113 isolados com *Pseudomonas aeruginosa*, foi detectado um percentual de resistência de 52,2% para Gentamicina, 47,8% para Amicacina, 52,2% para Ciprofloxacina, 38,1% para Ceftazidima, 47,8% para Cefepima, 54,9% para Aztreonama, 31,0% para Piperacilina Tazobactam, 32,8% para Imipenem, 32,8% para Meropenem, sendo que nenhum isolado apresentou resistência a Polimixina B, conforme pode ser visualizado na Figura 1.

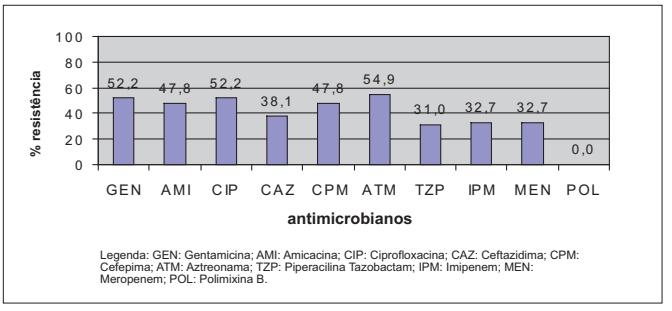


Figura 1- Perfil de resistência dos 113 isolados.

Entre os espécimes clínicos, o trato respiratório inferior (TRI) apresentou maior número de isolados com *Pseudomonas aeruginosa*, representando 80 (70,7%) das cepas, seguido por urina com 24 (21,2%), hemocultura 3 (2,7%), ponta de cateter 3 (2,7%) coleção de cavidade 2 (1,8%) e líquor com 1 (0,9%) isolado, como visto na Tabela 1.

TABELA I
Freqüência e porcentagem de espécimes clínicos com *Pseudomonas aeruginosa*

Espécime Clínico	Freqüência	%
Trato respiratório inferior	80	70,7
Urina	24	21,2
Hemocultura	3	2,7
Ponta de cateter	3	2,7
Coleção de cavidade	2	1,8
Líquor	1	0,9
TOTAL	113	100

Dos 113 isolamentos, 43 (38,1%) foram resistentes a Ceftazidima e estas submetidas ao teste de detecção fenotípica para produção de MBLs. Das 43 amostras testadas 35 isolados foram caracterizados como sendo produtores de MBLs, representando 31,0% do total de isolados de *Pseudomonas Aeruginosa*.

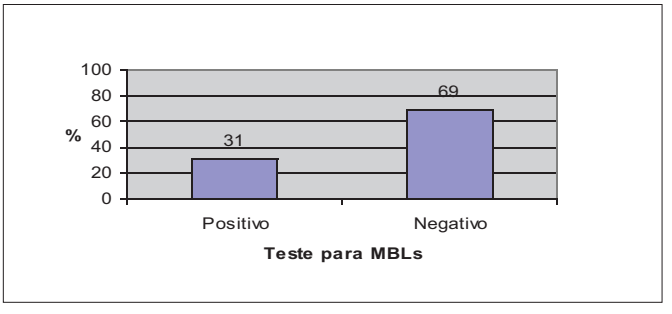


Figura 2- Percentagem total de amostras produtoras e não produtoras de MBLs.

DISCUSSÃO

O perfil de resistência aos antimicrobianos evidenciado neste estudo é semelhante a outros já descritos em trabalhos anteriores na América Latina (SANTOS, 2002; LOUREIRO, 2002; PELLEGRINO, 2002; SADER, 2003; SADER, 2005)
A maior freqüência dos isolados foi no trato respiratório inferior (70,7%), dados dos Estados Unidos da América, mostram que a *Pseudomonas aeruginosa* é o primeiro patógeno responsável por pneumonias hospitalares em pacientes de terapia intensiva (MENDES,2005).

A resistência aos Carbapenêmicos revelou ser um bom indicador para a produção de MBLs, uma vez que apresentaram percentual de resistência de 32,7%, próximo ao valor encontrado para cepas caracterizadas como produtoras de MBLs, que foi de 31%. Contudo o teste de sensibilidade aos antimicrobianos é uma boa ferramenta para detecção deste e outros mecanismos de resistência, não sendo necessário adotar o teste para detecção fenotípica de MBLs na rotina laboratorial. Este teste deve ser realizado com fins epidemiológicos, auxiliando os serviços de controle de infecção e impedir a disseminação destes clones no ambiente nosocomial (MENDES, 2005).

Os resultados deste estudo mostram uma prevalência significativa de produção de MBLs (31%), dado alarmante, uma vez que a produção desta enzima está diretamente relacionada à alta mortalidade dos pacientes (ZAVASCKI, 2006), a qual justifica que medidas de racionalização do uso de antimicrobianos devem ser adotadas para minimizar o surgimento de resistência a estas através da produção de MBLs por cepas de microrganismos.

REFERÊNCIAS

1. ARAKAWA, Y.; Shibata, N.; Shibayama, K.; Kurokawa, H.; Yagi, T.; Fujiwara, H.; Goto, M. Convenient test for screening metallo-beta-lactamase: producing gram-negative bacteria by using thiol compounds. J. Clin. Microbiol., 38: 40-3, 2000.
2. FRANCISCONI, Carlos Fernando; Goldim, José Roberto. Termo de Consentimento Informado para Pesquisa Auxilio para a sua Estruturação . Porto Alegre (RS): UFRGS, 2003.
3. LOUREIRO, M. M.; Moraes B. A.; Quadra M.R.R.; Pinheiro, G.S.; Asensi, M.D. Study of multi-drug resistant microorganisms isolated from Blood cultures of hospitalized newborns in Rio de Janeiro city, Brazil. Brazilian Journal of Microbiology n° 33, p. 73-78, 2002.
4. MENDES, R. E. Caracterização dos elementos genéticos móveis responsáveis pela disseminação de genes associados à resistência bacteriana em Pseudomonas SP. isoladas na América Latina. Tese de Doutorado – Universidade Federal de São Paulo.Escola Paulista de Medicina. São Paulo. xv, 77f, 2005
5. MENDES, Caio Márcio F. Microbiologia Clínica 156 perguntas e respostas. 1ª Edição; São Paulo (SP); Sarvier; Pg.218-220; 2005
6. MENDES, R. E; Castanheira, M.; Pignatari, A.C.C.; Gales, A.C. Metalo-ß-lactamases. J Bras de Patol Med Lab. V. 42, n. 2, p. 103-113, abril de 2006.
7. PELLEGRINO, F. L. P. et al. Teixeira, L. M.; Carvalho M. G. S.; Nouér, S. A.; Oliveira, M. P.; Sampaio, J. L. M.; Freitas A. D.; Ferreira, A. L. P. Amorim, E. L. T.; Riley, L. W. Moreira, B. M. Occurence of a multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa clone in different hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. Journal of Clinical Microbiology, vol 40, n° 7, p. 2420-2424, July, 2002.
8. SADER, Helio; GALES, Ana C.; PFALLER, Michael A.; MENDES, Rodrigo E.; ZOCCOLI, Cássia; BARTH, Afonso; JONES, Ronald N. Pathogen Frequency and Resistance in Brazilian Hospitals: Summary of Results from Three Years of SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. BJID, 5(4): 200-214, 2001.
9. SADER, Helio; GALES, Ana C.;JONES, Ronald N.; ANDRADE, Soraya S. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among Pseudomonas aeruginosa isolates in Latin American medical centers: 5 years report f SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. JAC, 52, 140-141, 2003.
10. SADER, Helio; GALES, Ana C.; JONES, Ronald N. SENTRY Antimicrobial Surveillance Program Report: Latin American and Brazilian Results for 1997 through 2001. BJID, 8(1):25-79, 2004.
11. SADER, Helio; JONES, Ronald N; CASTANHEIRA, Mariana; MENDES, Rodrigo E.; TOLEMAN, Mark; WALSH, Timothy R.. Dissemination and diversity of metallo-,-lactamases in Latin America: report from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. International Journal of Antimicrobiotical Agents, 25: 57-61, 2005.
12. SANTOS, Lauro Filho; ASSIS, Alexandro M. L.; XAVIER, Danilo Elias. Determinação da produção de metalo-,-lactamases em amostras de Pseudomonas aeruginosa isoladas em João Pessoa, Paraíba. Rio de Janeiro: Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial, v.38, n 4, p. 291,296, 2002.
13. STRATTON, Charles W. The Cost of Microbiotical Resistance. Antimicrobiotical and Infectious Diseases Newsletter 18 (12), 2002.
14. WALSH, Timothy R.; TOLEMAN, Mark A.; POIREL, Laurent; NORDMANN, Patrice. Metallo-,-lactamases: the Quiet berofe the Storm? Clinical Microbiology Reviews, p. 306-325, 2005.
15. Zavascki, A. P.; Barth, A. L.; Gonçalves, A. L. S.; Moro, A. L.; Fernandes, J.; Martins, A.; Ramos, F.; Goldani, F. Zubaran, L. The influence of metalo-,-lactamase production on mortality in nosocomial Pseudomonas aeruginosa infections. JAC, 10.1093, 2006

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:
Professor Roberto Christ Vianna Santos
Centro Universitário Franciscano – UNIFRA
Laboratório de Microbiologia Clínica
Rua dos Andradas, 1614 Prédio 4 – Sala 115-B
Cep:97010-032 Santa Maria - RS
Fone: (55)3220-1200

Com o
SBAC E-Learning
é assim:

Qualquer local
é a sua sala de aula!

www.sbac.org.br

PRÊMIO CFF

REGULAMENTO

I - DO PRÊMIO

1) O Prêmio Conselho Federal de Farmácia - CFF é promovido pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas – SBAC, com o patrocínio do Conselho Federal de Farmácia;
2) O Prêmio será no valor de R$ 5.000,00, além de diploma alusivo;
3) O Prêmio será entregue na solenidade programada pela SBAC nos Congressos Brasileiros de Análises Clínicas - CBAC.

II - DOS OBJETIVOS

O Prêmio Conselho Federal de Farmácia - CFF tem por objetivos;

1) Estimular o desenvolvimento de pesquisas de Farmacêuticos-bioquímicos na área de Citologia no País; e
2) Premiar o melhor trabalho de Farmacêutico-bioquímicio sobre Citologia inscrito e apresentado no Congresso Brasileiro de Análises Clínicas, com vistas a melhoria técnica do Laboratório Clínico.

III - DA PARTICIPAÇÃO

1) Poderão concorrer ao Prêmio, os trabalhos inscritos e apresentados no Congresso Brasileiro de Análises Clínicas;
2) Para concorrer ao Prêmio, os autores Farmacêuticos-bioquímicos deverão remeter à Secretaria da SBAC, até 30 dias antes do Congresso, 05 (cinco) cópias em papel do trabalho original completo e uma cópia em disquete ou CD (linguagem Word for Windows), atendendo às normas de publicação da Revista Brasileira de Análises Clínicas, contendo: introdução (com objetivo definido do trabalho) material e métodos, resultados, discussão, conclusão, bibliografia, resumo em português, summary em inglês, palavras chaves (unitermos) e key words (uniterms).
3) Os trabalhos concorrentes deverão ser escritos em português e ser originais, ainda não publicados nem comprometidos para publicação em qualquer Revista Científica da Especialidade;
4) O trabalho premiado será obrigatoriamente publicado na íntegra, com exclusividade, na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
5) Os demais trabalhos selecionados pela Comissão Julgadora para concorrer ao Prêmio CFF, poderão ser publicados na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
6) O não atendimento aos ítens 1 à 3 desqualifica o trabalho e/ou o recebimento do Prêmio.

IV - DA COMISSÃO JULGADORA

1) A Comissão Julgadora será composta de pelo menos 05 (cinco) membros nomeados pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, sendo um o Presidente;
2) A composição da Comissão Julgadora será divulgada pela SBAC nos Programas oficiais dos CBAC;
3) A Comissão Julgadora selecionará os 03 (três) melhores trabalhos apresentados, outorgando a um deles o Prêmio CFF, e aos outros 02 (dois), será outorgado um diploma de Menção Honrosa;
4) A decisão da Comissão Julgadora é soberana e irrecorrível.

V - DISPOSIÇÕES GERAIS

1) O Prêmio do CFF é indivisível e será conferido a apenas um trabalho, ficando a inteiro critério dos autores seu eventual rateio;
2) O Trabalho concorrente ao Prêmio CFF, obrigatoriamente, deve ser apresentado na sessão de Temas Livres por um dos autores regularmente inscrito no Congresso;
3) Caso a Comissão Julgadora dos Prêmios decidir não premiar nenhum dos trabalhos apresentados para concorrer ao prêmio em virtude de não atingir os objetivos de prêmios, o valor deste será revertido para pagamento dos anúncios da empresa promotora publicados na RBAC, no SBAC Jornal e divulgados no site da SBAC.
4) Os casos omissos serão resolvidos pela Diretoria da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, ouvida a Comissão Julgadora.

Rio de Janeiro, 30 de dezembro de 2004.
Dr. Ulisses Tuma
Presidente

Informações:
Sociedade Brasileira de Análises Clínicas
Prêmio CEF
Rua Vicente Licínio, 95 • Tijuca • Rio de Janeiro • RJ • 20270-902

Leucemia linfóide aguda: a importância do laboratório de líquor para o sucesso do tratamento

Acute lymphoblastic leukemia: the importance of cerebrospinal fluid laboratory for successful treatament

Ecker, CS[1,2], Laghi, FV[1], Shinzato, F1, Shinzato, LM[1] & Costa Neto, JB[1]

RESUMO - A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é uma doença caracterizada pelo acúmulo de linfoblastos em numerosos órgãos e tecidos, notadamente na medula óssea. Entretanto as células malignas da LLA têm uma predisposição de infiltrar o Sistema Nervoso Central (SNC) e os testículos, sendo estes, considerados "santuários". A importância ao diagnóstico da avaliação citológica do líquido cefalorraqueano (Liquor) tornou-se fundamental para adequação do tratamento, prognóstico e para o monitoramento de eventuais recaídas. Citológicamente pode-se determinar um "STATUS", sendo que a avaliação mais aceita atualmente ao diagnóstico deve seguir os seguintes critérios: Status 1: punção não traumática com ausência de blastos após citocentrifugação. Status 2: punção não traumática com presença de blastos após citocentrifugação e leucócitos ≤ 5/mm³. Status 3: punção não traumática com presença de blastos após citocentrifugação e leucócitos ≥ 5/mm³ . A punção traumática deve ser classificada como risco, pois pode haver a infiltração na hora da punção.

O objetivo deste trabalho é definir criteriosamente a importância da atuação do Farmacêutico Bioquímico no Laboratório de Líquor auxiliando o clínico na avaliação de conduta terapêutica baseado na avaliação citológica do líquido cefalorraqueano.

PALAVRAS-CHAVE - LLA, Leucemia Linfoblástica, Líquor, Líquido Cefalorraqueano, LCR, CSF, pesquisa de células neoplásicas.

SUMMARY *- Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is an illness characterized for the accumulation of blasts in numerous organ and tissue, essential in the blone marrow. However the malignant cells of the ALL have a predisposition to infiltrate central nervous system (CNS) and the testicules, being been these, considered "sanctuaries". The importance to the diagnosis of the cytological evaluation of the cerebrospinal fluid (CSF), became basic for adequacy of the treatment, prognostic and for the involvement of eventual fallen again. Cytologically a "STATUS" can be determined, being most accepted currently to the diagnosis must follow the following criteria: CNS1 (puncture nontraumatic without leukemic blasts after cytocentrifugation), CNS2 (puncture nontraumatic, ≤ 5 WBC/mm³ CSF with identifiable blasts after cytocentrifugation), CNS3 (puncture nontraumatic, ≥ 5 WBC/mm³ CSF with identifiable blasts after cytocentrifugation). TLP(+) – puncture traumatic with blasts, and TLP(-) – puncture traumatic without blasts. The traumatic puncture must be classified as risk therefore it can have infiltration in the hour puncture.*

The objective of this work is reintensification to define the importance of the performance of the Pharmaceutical Biochemist in the Cerebrospinal Fluid Laboratory assisting the physician in the based evaluation of therapeutical behavior in the cytological evaluation of the Cerebrospinal Fluid.

KEYWORDS *- ALL, Acute Lymphoblastic Leukemia, Cerebrospinal Fluid, CSF, Malignant Cells Research.*

ARTIGO DE REVISÃO

A leucemia linfóide aguda (LLA) é uma neoplasia maligna do sistema hematopoético caracterizado pela alteração do crescimento e proliferação das células linfóides na medula óssea (MO), com conseqüente acúmulo de células jovens indiferenciadas, denominadas blastos. É a neoplasia maligna mais freqüente (70%) entre as crianças menores de 15 anos, com um pico de incidência de 2 e 5 anos. Nos Estados Unidos a incidência é de 30 casos por milhão de crianças abaixo de 15 anos de idade. Contudo, a LLA tem uma distribuição bimodal, com um segundo pico em torno de 50 anos de idade. A incidência da LLA no adulto é 1/3 da incidência em crianças. É mais observada em brancos (1,8:1) e do sexo masculino (1,2;1)[3].

Os sintomas clínicos são devidos à supressão da hematopoese na medula óssea. O sintoma mais comum é a anemia, que se manifesta com palidez, fraqueza e cansaço excessivo. Hemorragias assim como petéquias, equimoses e epistaxes ocorrem em 2/3 dos pacientes. Neutropenias, devido à infiltração da M.O., podem levar a uma maior predisposição à infecções bacterianas. Linfoadenopatia e esplenomegalia podem ser vistas em 3/4 dos pacientes e hepatoesplenomegalia em 1/2 dos casos.

A sobrevida livre de doença pode ser conseguida em 80% das crianças e 30 a 40% dos adultos.

A LLA é uma leucemia com proliferação de linfoblastos envolvendo a medula óssea e o sangue periférico. O diagnóstico da LLA é confirmado quando se encontra 25% ou mais de linfoblastos em medula óssea. Os linfoblastos podem não ser encontrados no sangue periférico. Em 1/3 dos pacientes a leucometria pode ser menor que 5000 por milímetro cúbico[3].

A manutenção das respostas positivas na Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) envolve prevenção de comprometimento do Sistema Nervoso Central (SNC) (Figuras 1, 2, 3, 4). O tratamento deve ser feito através de Radioterapia (RDT) e/ou Quimioterapia (QT), sendo que a primeira é o paradigma de comparação de eficiência dos recursos usados com tal finalidade. A toxicidade potencial desses métodos e suas possíveis repercussões neuropsicológicas explicam a grande concentração de estudos na área[2].

Em 1985, em Roma, em um Workshop foi definido pela primeira vez o critério da presença de blastos do líquor e a determinação do "*cut off*" da quantidade; 5 células por microlitro para a neuroleucemia[5].

A correta valorização da avaliação do Líquor ao diagnóstico depende da análise quimiocitológica em um Laboratório de Líquor especializado.

A punção liquórica ao diagnóstico com a avaliação citológica é obrigatória[1], e deve seguir os seguintes critérios laboratoriais de avaliação:

- Status 1: punção não traumática com ausência de blastos após citocentrifugação;

Recebido em 07/12/2007
Aprovado em 04/02/2009
[1]CELULA DIAGNOSTICOS CITOLÓGICOS – LIQUOR
[2]Acadêmica de Farmácia da Faculdade Estácio de Sá de Campo Grande/MS

- Status 2: punção não traumática com presença de blastos após citocentrifugação e leucócitos ≤ 5/mm³ ;
- Status 3: punção não traumática com presença de blastos após citocentrifugação e leucócitos ≥ 5/mm³ (associados a esses achados estão também inclusos nesta classificação pacientes que apresentam massa tumoral e paralisia parcial de nervo craniano).

A punção traumática é considerada quando há a presença de mais de 10 hemácias na contagem global e sendo valorizado a sua positividade para a presença ou não de blastos[2].

Em um estudo multicêntrico, do Departamento de Onco-Hematologia Pediátrica da Faculdade de Medicina de Hannover, na Alemanha, em 2001, com 2021 pacientes com LLA, foram observados, no líquor, que em 79,77% se enquadravam no Status 1, 5,12% no Status 2, 2,88% no Status 3, 6,71% com punção traumática e a presença de blastos e 5,51% com punção traumática e a ausência de blastos[2]. Resultados foram similares aos encontrados pelo *St Jude Children´s Hospital* (*Memphis, Tenesse*)[6].

Para este serviço os critérios de Status 2, Status 3 e punção traumática com a presença de blastos englobam os pacientes considerados com maior risco de recaída se não tratados, possuindo assim um protocolo diferenciado de tratamento, ou seja, mais agressivo para combater a doença.

Entretanto, em outro estudo multicêntrico, do Departamento de Onco-Hematologia Pediátrica da Faculdade de Medicina de Groningen, na Holanda, em 2006, com 526 pacientes com LLA revelaram os seguintes dados: Status 1: 58%, Status 2: 21%, Status 3: 2%, Punção traumática com presença de blastos: 12% e sem blastos 7%.

Já neste serviço os pacientes enquadrados nos Status 1 e com punção traumática sem a presença de blastos obtiveram um prognóstico mais favorável do que os pacientes que foram determinados como Status 2, Status 3 e com punção traumática com a presença de blastos. Determinando que a partir da sua avaliação a presença de um baixo número de blastos no líquor sem pleocitose, não representa significado de prognóstico[4].

CONCLUSÃO

A avaliação da conduta do tratamento baseia-se na predisposição de infiltração no Sistema Nervoso Central, com a pesquisa de células neoplásicas no líquor – padrão ouro.

Muitos estudos foram realizados, desde 1985, quando estabeleceram pela primeira vez o critério de acima de 5 células por microlitro no líquor para diagnóstico da neuroleucemia, contudo, exige-se ainda uma avaliação mais profunda sobre este tema com uma discussão da valorização da quantidade associado à presença de blastos com qualquer contagem.

Para alguns serviços a quantidade inferior a 5 células por microlitro não representa significado de prognóstico, contudo, em outros serviços a presença por menor quantidade de células que haja, na presença de blastos, já tornam-se suficiente para mudança de conduta, tratamento e avaliação de risco de sobrevida sem a doença.

A experiência de cada centro de referência é que determinará que tipo de conduta a seguir preconizando-se cada vez mais a importância do laboratório de líquor no auxílio para este tipo de avaliação.

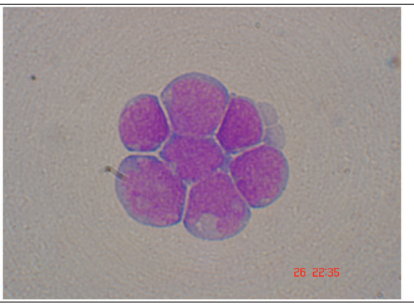


Figura 1 – Linfoblastos, com nucléolos proeminentes, observados no Líquido Cefalorraqueano de paciente com LLA.

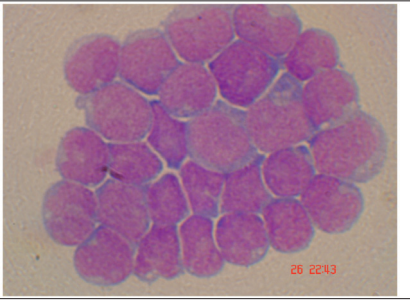


Figura 2 – Linfoblastos, com nucléolos proeminentes, observados no Líquido Cefalorraqueano de um paciente com LLA.

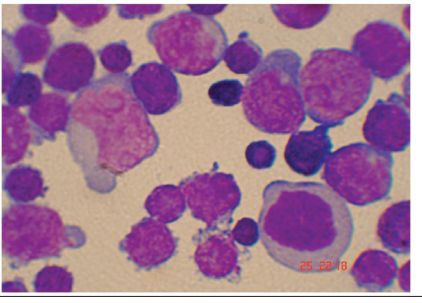


Figura 3 – Linfoblastos, com nucléolos proeminentes, acentuado pleomorfismo, anaplasia com a presença de mitoses atípicas observados no Líquido Cefalorraqueano de um paciente com LLA.

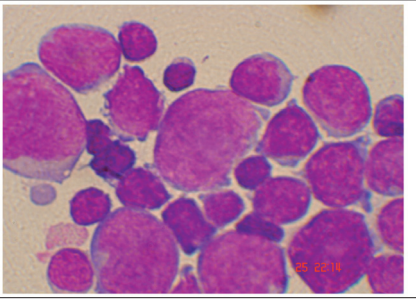


Figura 4 – Linfoblastos, com nucléolos proeminentes, acentuado pleomorfismo, anaplasia observados no Líquido Cefalorraqueano de um paciente com LLA.

REFERÊNCIAS

1 - Condutas do INCA/MS. Leucemias Agudas na Infância e Adolescência. Revista Brasileira de Cancerologia, 47(3): 245-57, 2001.

2 – B. Bürger, Zimmermann M, Mann G, Kühl J, Löning L, Riehm H, Reiter A, Scharappe M. Diagnostic Cerebrospinal Fluid Examination in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. Journal of Clinical Oncology, No. 2 (January 15), Vol 21, 2003.

3 - Oliveira BM, Viana MB, Arruda LM, Ybarra MI, Romanha AJ. Avaliação da adesão ao tratamento através de questionários: estudo prospectivo de 73 crianças portadoras de leucemia linfoblástica aguda. J Pediatr (Rio J). 81:245-50, 2005.

4 - D. Maroeska W. M. te Loo, Willem A. Kapms, Anna van der Does-van den Berg, Elizabeth R. van Wering, and Siebold S. N. de Graaf. Prognostic Significance of Blasts in the Cerebrospinal Fluid Without Pleiocytosis or a Traumatic Lumbar Puncture in Chlindren With Acute Lymphoblastic Leukemia: Experience of the Dutch Childhood Oncologt Group. Journal of Clinical Oncology, No. 15, (May 20), Vol 24, 2006.

5 – Mastrangelo R, Poplack D, Bleyer A, Riccardi R, Sather H, D´Angio G. Report and recommendations of the Rome workshop concerning poor-prognosis acute lymphoblastic leukemia in children: Biologic bases for stating stratification, and tratament. Med Pediatr Oncol 14:191-194, 1986.

6 – Mahmoud HH, Rivera GK, Hancock ML, Krance RA, Kun LE, Behm FG, Ribeiro RC, Sandlund JT, Crist WM, Pui CH. Low leukocytes counts witch blstas cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. New England Journal of Medicine 329:325-319, 1993.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:
Autor principal: Dr. João Batista Costa Neto
Laboratório Célula Líquor
Rua Abrão Júlio Rahe, 87 Centro
CEP: 79010-010 Campo Grande – MS
www.celuladiagnosticos.com.br

Faça como os melhores:
Acredite o seu laboratório.

Sistema Nacional de Acreditação

DICQ

Patrocinado pela
Sociedade Brasileira de Análises Clínicas
SBAC

Instituição Acreditadora da
ONA
Organização Nacional de Acreditação

Acreditação de Sistema de Qualidade de Laboratórios Clínicos e de Organizações Prestadoras de Serviços de Saúde.

O mais completo organismo de acreditação de laboratórios clínicos da América Latina

Saiba mais. Acesse: www.dicq.org.br ou entre em contato conosco pelo telefone 21 2187-0822
acreditacao@dicq.org.br e acreditacaodicqona@dicq.org.br

Revista Brasileira de Análises Clínicas

AOS COLABORADORES

A REVISTA BRASILEIRA DE ANÁLISES CLÍNICAS tem por finalidade a divulgação de trabalhos relacionados com as atividades em laboratórios de análises clínicas.

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

INSTRUÇÕES INICIAIS: A Revista Brasileira de Análises Clínicas (RBAC) é uma publicação trimestral da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC) indexada no ISSN 0370 – 369 x.

LILACS – www.bireme.br
http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online
Portão periódicos – www.periodicos.capes.gov.br
Classificação CAPES: Internacional A – Farmácia,
Nacional B – Medicina I e II, Multidisciplinar e Saúde Coletiva
www.capes.gov.br http://www.qualis.capes.gov.br/webqualis/ConsultaPeriodicos.faces

Ao submeter o original do trabalho, os autores assumem a responsabilidade do trabalho não ter sido previamente publicado e nem estar sendo analisado por outra revista. Todas as contribuições científicas são avaliadas pelos Editores da Revista. Só serão encaminhados aos consultores científicos os artigos que estejam rigorosamente de acordo com as normas especificadas. A aceitação será feita em função da sua originalidade, importância e contribuição científica para o conhecimento da área.

Os artigos para publicação enquadram-se nas seguintes categorias:

Artigos Originais: : A Revista Brasileira de Análises Clínicas aceita todos os tipos de pesquisa original nas diferentes áreas de atividade em análises clínicas, incluindo pesquisas em seres humanos e pesquisa experimental. Todos os artigos são avaliados para publicação no menor prazo possível; porém, se você acredita que seu trabalho merece uma avaliação especial para publicação imediata ("fasttrack"), indique isso na sua carta aos Editores. Se os Editores concordarem com sua solicitação, todos os esforços serão realizados para revisar o trabalho em menos de 30 dias, e publicar no volume próximo da Revista.

O artigo científico deverá conter os seguintes tópicos: Título (Português e Inglês); Resumo; Palavras-chave; Summary; Keywords; Introdução com Revisão de Literatura; Material e Métodos; Resultados, Discussão, Conclusão; Agradecimento(s); Fontes de Aquisição, quando houver, e Referências Bibliográficas. Antes das referências deverá também ser descrito quando apropriado que o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética e Biossegurança da instituição e que os estudos em animais realizados de acordo com normas éticas.

Artigos de Revisão ou Bibliográficos: Os Editores formulam convites para a maioria das revisões. No entanto, trabalhos de alto nível, realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área serão bem-vindos.

Editoriais: Os Editoriais da Revista Brasileira de Análises Clínicas são feitos através de convite. Os editoriais enviados espontaneamente, serão analisados pelos editores sobre a importância do seu conteúdo e pertinência de sua publicação.

Comunicações Breves: Experiências originais, cuja relevância para o conhecimento do tema justifique a apresentação de dados iniciais de pequenas séries, ou dados parciais de pesquisas ou ensaios laboratoriais, serão aceitos para avaliação.

Envio do Trabalho: Os originais do trabalho deverão ser enviados via internet seguindo as instruções disponíveis no endereço: http://www.sbac.org.br/conteudos/rbac/index.htm do portal da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas. Os textos deverão ser editados em "Word", tamanho de fonte 12, letras Arial ou Times New Roman, espaçamento simples. As figuras, fotos, tabelas e ilustrações devem vir após o texto, ou em arquivos separados. Figuras devem ter extensão JPEG e resolução mínima de 300 DPI. Todos os artigos devem vir acompanhados por uma carta de submissão ao Editor, indicando a seção em que o artigo deva ser incluído (vide lista acima), declaração do autor de que todos os co-autores estão de acordo com o conteúdo expresso no trabalho, explicitando ou não conflitos de interesse* e a inexistência de problemas éticos relacionados.

SEÇÕES DOS ARTIGOS PARA PUBLICAÇÃO:

Titulo* (Em português e inglês)
Nome do autor ou autores (dados pessoais no rodapé)
Resumo em português – Palavras – chave
Resumo em inglês – summary / Keywords)
Introdução
Material e métodos
Resultados
Discussão
Conclusões
Agradecimentos
Referências bibliografias

* Um asterisco após o título, é colocado com o objetivo de mencionar o local (Universidade, Departamento, Laboratório, etc.) em que se realizou a pesquisa e, se for o caso as fontes financiadoras.

TÍTULO – Deverá ser breve e indicativo da exata finalidade do trabalho (em português e inglês).

RESUMO – Deverão ser concisos e claros, pondo em relevo de forma precisa os fatos essenciais encontrados e as conclusões obtidas; serem redigidos de forma impessoal e conterem no máximo 200 palavras.

INTRODUÇÃO – Deverá estabelecer com clareza o objetivo do trabalho e sua relação com outros trabalhos do mesmo setor. Extensas revisões da literatura devem ser evitadas, devendo ser substituídas por referências aos trabalhos ou fontes mais recentes, onde tais revisões tenham sido apresentadas.

MATERIAL E MÉTODOS – Deverão ser descritos de modo breve, porém o suficiente para possibilitar a repetição do trabalho; métodos e técnicas já publicados, a menos que tenham sido modificados substancialmente, deverão ser apenas referidos por citação.

RESULTADOS – Deverão ser apresentados com o mínimo possível de discussão ou interpretação pessoal e acompanhados de gráficos, tabelas, etc. simples e ilustrativos.

DISCUSSÃO – Deve ficar restrita ao significado dos dados obtidos e resultados alcançados, evitando-se hipóteses não baseadas nos mesmos.

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

AGRADECIMENTOS – Devem ser inseridos no final do trabalho, antes das referências bibliográficas.

INFORMAÇÕES GERAIS

O estilo editorial da Revista segue, em linhas gerais, o " Style Manual for Biological Journals" (Conference of Biological Editors, Committee on form and Style. Style manual of Biological Journals, 2. ed. Washington, American Institute of Biological Sciences, 1974).

As nomeclaturas, abreviações e unidades bioquímicas e físico-química devem seguir as adotadas pelo "Handbook of Biochemistry (Sober, H. A – Handbook of Biochemistry. 2. ed. Cleveland, Chemical Rubber Co., 1997, Sec.A4 – A100); "Handbook of Chemistry Physics" (West, R.

C. – Handbook of Chemistry and Physics. 53. ed. Cleveland Chemical Rubber Co., 1972 – 1973), e, essencialmente, o recomendado pela WHO através da: "Resolution WHA 30.30 adopted by thirtieth World Heath Assembly, May 1977). Systeme International d'Unites; use of SI units in medicine", e da publicação: "The SI for Health Profesions. WHO, 1977".

As atividades enzimáticas devem ser expressas em unidades internacionais e seguir o adotado em "Enzime Nomenclature" (Enzime Nomenclature, Elsevier Publishing Co., 1965).

A nomenclatura dos microorganismos devem obedecer os critérios adotados pelo Manual de Bergey (Breed, R. S.; Murray, E. G. D & Smith, N. R. – Bergey's Manual of Determinative Bacteriology. Baltimore, Williams & Wilkins Co., última edição).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS – Deverão ser apresentados somente os trabalhos consultados ligados ao assunto e citados no texto. Citações de "resumo", "dados não publicados", "comunicações pessoais" ou "no prelo" poderão ser adequadamente mencionados no texto, mas não serão aceitos como referências bibliográficas.

No texto – As referências no texto devem ser citadas assim:

VALLADA [1] ou (1); Correspondente ao número da lista de referência bibliográfica.
MENDES & CARVALHO (2)
SOUZA, CABRAL & MACHADO (3)
GONTIJO, FILHO *al.* (4) ou GONTIJO FILHO & cols (4)
VALLADA; MENDES & CARVALHO [1,2] ou (1,2)

Na bibliografia - A relação das referencias bibliográficas deve ser numerada e colocada em ordem alfabética dos sobrenomes dos autores, e seguir o disposto abaixo para artigos ou livros.

a) Para artigos – SOBRENOME(S) DO(S) AUTOR(ES), SEGUIDO DO(S) PRENOME(S) (abreviado ou não desde que haja padronização deste procedimento, separados entre si por ponto e vírgula seguidos de espaço, segundo NBR 6023) – Título do trabalho (em itálico ou negrito). Título do periódico (abreviaturas de acordo com o "Word Scientific Periodicals"), volume e número do volume: número da página inicial e final, ano de publicação.

Exemplos:

1 – VALLADA. E . P. – Cultura de urina. Ver. Bras. Anál. Clín., 1 (1): 21-23, 1969.
2 – MENDES, M. Q. & CARVALHO, M. A. – Padrão múltiplo para dosagem de lipides séricos, triglicerídeos lipides totais e colesterol ('Trilicol'). Rev. Brás. Anál. Clín., 9 (1): 1-3, 1977.
3- SOUZA, M. M.; CABRAL, M.C. & MACHADO, R. D. – Técnica de fixação de complemento aplicado ao estudo da raiva. Rev. Bras. Anál. Clín., 8 (2): 17-24, 1976.
4- Colocar todos os autores

b) Para livros – SOBRENOME(S) DO(S) AUTOR(ES), SEGUIDO DO(S) PRENOME(S) (abreviado ou não desde que haja padronização deste procedimento, separadas entre si por ponto e virgula seguidos de espaço, segundo NBR 6023). Título do livro (em itálico ou negrito): subtítulo (se houver). Número da edição (tradução se for o caso). Local de publicação: Editor, ano de publicação. Número de páginas ou volume. Se particulares páginas são conspurcadas, então cita-las.

1 – MENDES, M. Q & LOPES, H. J .J. – Atualização em bioquímica clínica. 1 ed. Belo Horizonte, Mal Editora S.ª, 1973, 305 p.
2- HENRY, R. J. – Química clínica. Bases e princípios. 1. ed. Espanhola. Barcelona, Editorial Jims, 1969, 2 v.
3- BURNET, G. W.; SCHERP, H. W. & SCHUSTER, G. S – Microbiologia Oral e Doenças Infecciosas. 4. ed. (1. ed. Brasileira). Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S. A., 1978, 756 p.
4- VERONESI, R. – Doenças Infecciosas e parasitárias. 4. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S. A., 1095 p.
5- CARVALHO, I. – Antibióticos e antibioticoterapia. In: VERONESI, R. – Doenças Infecciosas e parasitárias, 4. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S.A., 1969, pt. 9. p. 1017 – 1072.

c) Para Tese: NOME DO AUTOR, SEGUIDO DO PRENOME (abreviado ou não). Título da Tese (em itálico): subtítulo (se houver). Ano de apresentação. Número de folhas. Categoria (grau e área de concentração) – Instituição, local.

CIRIBELLI GUIMARÃES, J. – Febre Amarela Silvestre. 1975. 80 p. Tese de Docência Livre – Instituto de Microbiologia da UFRJ. Rio de Janeiro.

d) Para Norma: NOME DO ÓRGÃO NORMALIZADOR. Título: subtítulo (em itálico ou negrito), Número da norma. Local, ano, volume ou páginas.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. Informação e Documentação. Referências – Elaboração, NBR 6023. Rio de janeiro, 2002. 24p.

ILUSTRAÇÕES – ILUSTRAÇÕES – Deverão ser citadas no texto como "Fig.", numeradas e vir acompanhadas de legendas explicativas após o texto ou em arquivos separados. Os desenhos, fotos e ilustrações devem ter extensão JPEG e resolução mínima de 300 dpi.

QUADROS E TABELAS TABELAS – Deverão vir numerados em algarismo arábico e apresentados após o texto ou em arquivos separados. Cabeçalhos e legendas devem ser suficientemente claros e compreensíveis, sem necessidade de consultas ao texto. São permitidas notas explicativas de rodapé indicadas por asteriscos, mas não descrições das experiências. Seguir, o quanto possível, as normas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Nenhuma casa, em quadros ou tabelas, deverá ficar vazia; a ausência de dados será representada por:

- quando o fenômeno não existe;

0;0,0 quando o fenômeno existe, não atingindo o seu valor, porém, o adotado no quadro;
... quando o dado não foi apurado, não implicando, porém, afirmar ou não a existência do fenômeno.

Quando o fenômeno for mensurável, deverá ser expresso de maneira a somente figurarem os algarismos significativos.

DA PUBLICAÇÃO

1. A publicação de artigos na Revista está condicionada à aprovação dos Consultores Científicos.
2. Os originais de trabalhos aceitos para publicação não serão devolvidos aos autores.
3. No caso de mais de um autor deverão ser expressamente indicados os responsáveis pela publicação. Na ausência dessa informação, o primeiro será considerado o responsável.
4. Os trabalhos em língua estrangeira serão submetidos a um revisor competente (pelo que será cobrada uma taxa dos autores) e devolvidos se a redação for inadequada.
5. Para correspondência, os autores responsáveis devem fornecer os seus endereços.
6. A reprodução dos trabalhos publicados na Revista será permitida quando citada a origem da publicação:

REVISTA BRASILEIRA DE ANÁLISES CLÍNICAS

Rua Vicente Licínio, 99 – Tijuca - Rio de Janeiro - RJ - 20270.902.
Tel.: 0xx (21) 2187-0800 / Fax: 0xx (21) 2187-0805
Home page: http://www.sbac.org.br
e-mail: teac@sbac.org.br

Lactococcus garvieae: isolamento e caracterização fenotípica*

Lactococcus garvieae: isolation and phenotypic characterization

Camilla Dellatorre Teixeira[1]; Felipe Piedade Gonçalves Neves[2]; Filomena Soares Pereira da Rocha[3] & Silvia Susana Bona de Mondino[4]

RESUMO - Os microrganismos do gênero *Lactococcus* apresentam características fenotípicas semelhantes às do gênero *Enterococcus* podendo ser erroneamente identificados como tal no laboratório clínico. Durante um estudo epidemiológico visando à detecção de enterococos resistentes à vancomicina, foram avaliadas 155 amostras, inicialmente suspeitas de pertencerem ao gênero *Enterococcus*, isoladas da microbiota intestinal e de diversos materiais clínicos oriundos de pacientes atendidos em Instituições de Saúde do Município de Niterói, no período entre janeiro de 2005 e janeiro de 2006. Duas amostras, que apresentaram características fisiológicas não totalmente compatíveis com o gênero *Enterococcus*, foram identificadas como *Lactococcus garvieae* através da utilização de testes adicionais como a análise do perfil protéico total através de eletroforese em gel de poliacrilamida contendo dodecil sulfato de sódio. Esta metodologia pode ser uma alternativa para identificar corretamente *L. garvieae* visto que é uma técnica relativamente simples e de menor custo, quando comparada aos testes baseados na análise do DNA.
PALAVRAS-CHAVE - *Lactococcus, Lactococcus garvieae, Enterococcus.*

SUMMARY *- The members of the genus Lactococcus have phenotypic characteristics that resemble those of the genus Enterococcus and therefore can be erroneously identified in the clinical laboratory. During an epidemiological study aiming the detection of vancomycin-resistant enterococci, were evaluated 155 isolates, initially suspected of belonging to the genus Enterococcus, recovery from the intestinal microflora and different clinical materials obtained from patients at Health Institutions of Niteroi city, in the period between January 2005 and January 2006. Two isolates, which showed physiological characteristics not fully compatible with the genus Enterococcus, 2006. Two isolates, which showed physiological characteristics not fully compatible with the genus Enterococcus, were identified as Lactococcus garvieae by using additional physiological tests and analysis of total protein profiles by polyacrylamide gel electrophoresis, containing sodium dodecyl sulfate. This is an alternative methodology to correctly identify L. garvieae provided it is relatively easy to perform and of lower cost when compared to DNA based tests.*
KEYWORDS *- Lactococcus, Lactococcus garvieae, Enterococcus.*

INTRODUÇÃO

O gênero *Lactococcus* foi criado em 1985 para acomodar microrganismos até então incluídos no gênero *Streptococcus* e que eram conhecidos como "estreptococos do grupo do ácido lático", devido à capacidade de produzirem tal ácido a partir da fermentação de carboidratos (18).

Os microrganismos deste gênero apresentam características fenotípicas semelhantes às do gênero *Enterococcus*, o que pode contribuir para que sejam erroneamente identificados como tal e, conseqüentemente, para que os dados encontrados na literatura referentes à sua importância clínica sejam escassos (19).

Dentre as espécies que compõem este gênero, *Lactococcus garvieae* representa a principal espécie responsável por infecções em seres humanos, seguida pelas espécies *Lactococcus lactis* subespécie lactis e *Lactococcus lactis* subespécie *cremoris* (2, 11, 12, 14, 17, 22, 23, 25).

Atualmente, a espécie *L. garvieae* tem sido considerada um patógeno emergente e oportunista de crescente importância clínica na medicina humana, havendo relatos do seu envolvimento como agente etiológico de infecções em pacientes portadores de alguma imunodeficiência e/ou em uso de drogas imunossupressoras e terapia antimicrobiana (1,10,17).

As primeiras evidências da associação desse gênero com infecções datam de 1985, quando WOOD, JACOBS & McCARTY (25) relataram, pela primeira vez, o isolamento de uma amostra de *L. lactis* subespécie *lactis* a partir da hemocultura de um paciente com endocardite bacteriana subaguda. A partir da década de 90, houve um aumento de relatos de infecções provocadas por *L. garvieae*, tanto de endocardite como de outros processos infecciosos, como infecções do trato urinário, de feridas, osteomielite e abscesso hepático (4,11,12,17, 22, 23, 24, 26). Em adição, na medicina veterinária há relatos do seu envolvimento como agente etiológico de mastite em vacas e búfalas (13, 19, 22).

Existem dificuldades na diferenciação dos gêneros *Enterococcus* e *Lactococcus* através de testes fenotípicos, uma vez que ambos se apresentam como cocos Gram-positivos isolados, aos pares ou em cadeias; são catalase negativos, hidrolisam a esculina na presença de bile, crescem em caldo contendo 6,5% de cloreto de sódio, são PYR positivos (hidrólise de L-pirroglutamil-β-naftilamida) e LAP positivos (hidrólise da L-leucina-β- naftilamida); dessa maneira são necessários testes complementares para a identificação precisa (19).

Em relação à diferenciação entre *L. lactis* e *L. garvieae*, pode ser utilizado o teste de susceptibilidade à clindamicina, um teste simples, rápido e barato; A espécie *L. garvieae* é resistente a este antimicrobiano enquanto a espécie *L. lactis*, é sensível (7).

O objetivo deste trabalho é descrever o isolamento e a caracterização de duas amostras de *L. garvieae*, durante um estudo epidemiológico visando à detecção de enterococos resistentes à vancomicina, em pacientes atendidos em quatro Instituições de Saúde do Município de Niterói, RJ.

Recebido em 14/05/2008
Aprovado em 27/07/2009
*Trabalho realizado no Laboratório de Microbiologia do Departamento de Patologia do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP) - Universidade Federal Fluminense (UFF) e no Laboratório de Apoio Biotecnológico do Departamento de Microbiologia Médica do Instituto de Microbiologia Professor Paulo de Goés - Universidade Federal do Rio Janeiro (UFRJ)
[1]Farmacêutica Industrial. Mestranda em Patologia pela UFF.
[2]Pós-doutorando do Laboratório de Apoio Biotecnológico do Departamento de Microbiologia Médica do Instituto de Microbiologia Professor Paulo de Góes - UFRJ
[3]Técnica do Laboratório de Apoio Biotecnológico do Departamento de Microbiologia Médica do Instituto de Microbiologia Professor Paulo de Góes - UFRJ
[4]Professora Adjunta do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina – UFF. Autora responsável: smondino@huap.uff.br

MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliadas 155 amostras, inicialmente suspeitas de pertencerem ao gênero *Enterococcus*, isoladas da microbiota intestinal e de diversos materiais clínicos, oriundos de pacientes atendidos em Instituições de Saúde do Município de Niterói, no período entre janeiro de 2005 e janeiro de 2006. A identificação fenotípica foi realizada através de testes fisiológicos convencionais (7, 9, 20).

Para a caracterização precisa das espécies entre amostras apresentando perfis fisiológicos incomuns ou atípicos, foi utilizada a análise do perfil protéico total, através de eletroforese em gel de poliacrilamida contendo dodecil sulfato de sódio, segundo procedimento descrito anteriormente (16).

A avaliação da susceptibilidade aos antimicrobianos entre as amostras de origem clínica foi realizada através da utilização de testes de difusão em ágar conforme as recomendações do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2006) (3). Foram testados os seguintes antibióticos: ampicilina (10µg); eritromicina (15µg); ciprofloxacina (5µg); cloranfenicol (30µg); gentamicina (10µg); imipenem (10µg); penicilina (10U); nitrofurantoína (300µg); norfloxacina (10µg); rifampicina (5µg); teicoplanina (30µg); tetraciclina (30µg) e vancomicina (30µg) (Oxoid Brasil Ltda, São Paulo /SP).

RESULTADOS

As amostras analisadas apresentaram características fenotípicas compatíveis com as das espécies do gênero *Enterococcus* mais freqüentemente isoladas a partir de seres humanos, com exceção de duas, uma obtida a partir da microbiota intestinal de uma criança (CS 490) e a outra da urinocultura de um paciente internado (CS 672). As características fenotípicas das duas amostras são apresentadas na Tabela 1. Exceto pelo crescimento fracamente positivo em caldo contendo NaCl na concentração de 6,5% e a sorologia negativa para o carboidrato do grupo D de Lancefield, o perfil fisiológico foi compatível com o da espécie *Enterococcus sanguinicola*, recentemente descrita (20). Entretanto, através da análise dos perfis protéicos totais por eletroforese em gel de poliacrilamida foi possível identificar ambas as amostras como pertencentes à espécie *L. garvieae* (Fig. 1).

Em relação à susceptibilidade aos antimicrobianos, ambas as amostras foram resistentes à rifampicina e às quinolonas avaliadas, ciprofloxacina e norfloxacina.

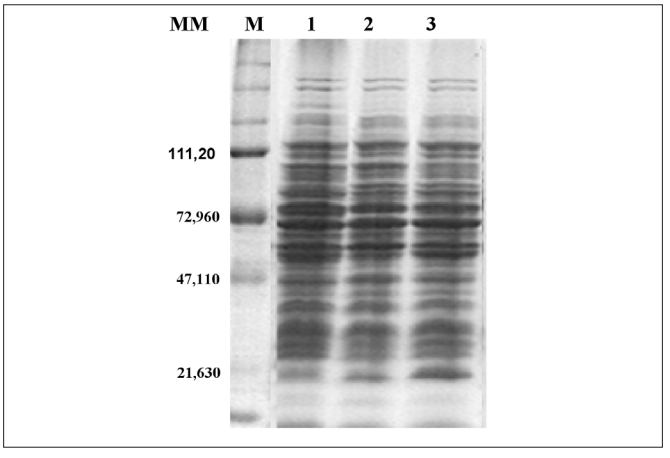


Figura 1. Perfis de proteínas totais de amostras obtidas através de eletroforese em gel de poliacrilamida. M: padrão de massa molecular (em kiloDaltons); Linha 1: Amostra padrão SS 1270 (Lactococcus garvieae); Linha 2: Amostra CS 490; Linha 3: Amostra CS 672.

TABELA I
Características fenotípicas das amostras de *Lactococcus garvieae*

Características fenotípicas	Resultados
Tipo de hemólise	Não hemolítica
Coloração de Gram	Cocos Gram + aos pares e em cadeias
Teste da catalase	-
Hidrólise da esculina na presença de bile	+
Crescimento em caldo com 6,5% de NaCl	fr +
Hidrólise do L-pirroglutamil-β-naftilamida (teste de PYR)	+
Hidrólise da leucina-β-naftilamida (teste LAP)	+
Fermentação de carboidratos:	
Arabinose	-
Manitol	+
Rafinose	-
Sacarose	+
Sorbitol	-
Sorbose	-
Metil-β-D-glicopranosídeo (MGP)	-
Hidrólise da arginina	+
Utilização do piruvato	-
Produção de pigmento	-
Motilidade	-
Resistência a clindamicina	+
Reatividade com soro anti grupo D de Lancefield	-

+, positivo; -, negativo; fr +, fracamente positivo

DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os microrganismos pertencentes ao gênero *Lactococcus* são raramente identificados nos laboratórios de microbiologia, acreditando-se que, entre os fatores que contribuem para isso, esteja o fato de apresentarem características semelhantes às do gênero *Enterococcus* frente aos testes fenotípicos utilizados habitualmente para identificação dos gêneros de cocos Gram positivos catalase negativos (19).

As duas amostras de *L. garvieae* isoladas neste estudo foram inicialmente identificadas como enterococos tendo como base os resultados das provas utilizadas de rotina que incluem o teste da hidrólise da esculina na presença de bile e hidrólise do L-pirroglutamil-β-naftilamida (teste de PYR). Cabe ressaltar que o crescimento em caldo contendo 6,5% de cloreto de sódio foi discreto, mesmo após um período de incubação de 48 horas, quando comparado ao crescimento com as amostras padrão *Enterococcus faecalis* SS1273 e *Enterococcus faecium* SS1274. Embora a maioria das espécies do gênero Enterococcus apresente um bom crescimento nestas condições, existem algumas exceções tais como *Enterococus cecorum, Enterococcus columbae, Enterococcus asini* e *Enterococcus pallens*; estas espécies são também PYR negativas e raramente isoladas como agentes etiológicos de infecções em humanos (5, 6, 21).

Nenhuma das amostras de *L. garvieae* reagiu com o antisoro do grupo D de Lancefield (15). Este resultado está de acordo com a literatura, já que a maioria dos *Lactococcus* apresenta o carboidrato do grupo N. Entretanto este sorogrupo não é avaliado nos laboratórios de rotina bacteriológica quando são utilizados "kits" comerciais para sorogrupagem. Uma sorologia negativa para o grupo D em amostras identificadas presuntivamente como pertencentes ao gênero *Enterococcus*, deve chamar a atenção no sentido de se procurar a utilização de outros recursos para identificação precisa do microrganismo. Entretanto, é importante destacar que algumas espécies de enterococos como *Enterococcus avium, Enterococcus raffinosus* e uma espécie nova, *Enterococcus hawaiiensis*, recentemente caracterizada, podem apresentar resultados negativos em testes de detecção do antígeno do grupo D (5, 9, 20).

A identificação definitiva destas amostras foi realizada através do perfil eletroforético de proteínas totais; estes resultados reforçam a relevância desta metodologia para confirmar a identificação de amostras de *Enterococcus* e gêneros

relacionados, como apontado por vários autores (8,16,19).
Os Laboratórios que dispuserem dos recursos necessários, podem utilizar essa metodologia para identificar corretamente as espécies mais comuns de *Enterococcus* e *Lactococcus*, visto que é uma técnica de menor custo quando comparada às de análise genética como a utilização de sonda genética para identificação de *Enterococcus* ou a reação da Polimerase em Cadeia (PCR), baseada na detecção das regiões que carreiam os genes 16S do RNAr (19, 27).
Embora o CLSI não tenha uma proposta de padronização para os testes de susceptibilidade para *Lactococcus*, empregou-se, tentativamente, as recomendações propostas para o gênero *Enterococcus*. No caso específico das amostras que foram consideradas resistentes às quinolonas, estas não apresentaram halos de inibição em torno dos discos correspondentes.
É importante ressaltar a resistência à norfloxacina apresentada pelas duas amostras, resultado este particularmente relevante no caso da amostra CS 672, isolada a partir de urina, por tratar-se de um dos antimicrobianos mais utilizados no tratamento de infecções do trato urinário.

AGRADECIMENTOS

Às instituições que contribuíram para a realização deste trabalho: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), ao Ministério da Ciência e Tecnologia (MCT/PRONEX), ao Programa de Pós-Graduação em Patologia do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense e ao Laboratório de Apoio Biotecnológico do Departamento de Microbiologia Médica do Instituto de Microbiologia Professor Paulo de Goés da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

REFERÊNCIAS

1. AGUIRRE, M. & COLLINS, D. - Lactic acid bacteria and human clinical infection. J. Appl. Bacteriol., 75: 95-107, 1993.
2. AKHADDAR, A.; MOSTARCHID, B.; GAZZAZ, M. & BOUCETTA, M. R. - Cerebellar abscess due to Lactococcus lactis. A new pathogen. Acta Neurochir., 144: 305-306, 2002.
3. CLINICAL AND LABORATORY STANDARD INSTITUTE (CLSI). 2006. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Approved Standard M2 – A9, vol. 20, nº 1. Clinical and Laboratory Standard Institute. Wayne, Pa, USA.
4. D'AZEVEDO, P. A.; PERIN, C.; BECKER, F. L. & RAMOS, G. Z. - Isolamento e caracterização de Lactococcus garvieae. Revista AMRIGS, 44: 81-84, 2000.
5. DEVRIESE, L. A.; CEYSSENS, K.; RODRIGUES, U. M. & COLLINS, M. D. - Enterococcus columbae, a species from pigeon intestines. FEMS Microbiol. Lett. 71: 247-252, 1990.
6. DEVRIESE, L. A.; POT, B. & COLLINS M. D. - Phenotypic identification of the genus Enterococcus and differentiation of phylogenetically distint enterococcal species and species groups. J. Appl. Bacteriol., 75: 399-408, 1993.
7. ELLIOTT, J. A. & FACKLAM, R. R. - Antimicrobial susceptibilities of Lactococcus lactis and Lactococcus garvieae and a proposed method to discriminate between them. J. Clin. Microbiol., 34: 1296-1298, 1996.
8. ELLIOTT, J. A.; COLLINS, M. D.; PIGOTT, N. E. & FACKLAM, R. R. - Differentiation of Lactococcus lactis and Lactococcus garvieae from humans by comparison of whole-cell protein patterns. J. Clin. Microbiol., 29: 2731-2734, 1991.
9. FACKLAM, R. R. & COLLINS, M. D. - Identification of Enterococcus species isolated from human infections by a conventional test scheme. J. Clin. Microbiol., 27: 731-734, 1989.
10. FACKLAM, R. R. & ELLIOTT, J. A. - Identification, classification and clinical relevance of catalase-negative, gram-positive cocci, excluding the streptococci and enterococci. Clin. Microbiol. Rev., 8: 479-495, 1995.
11. FEFER, J. J., RATZAN, K. R., SHARP, S. E. & SAIZ, E. - Lactococcus garvieae endocarditis: report of a case and review of the literature. Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 29: 2731-2734, 1998.
12. FIHMAN, V.; RASKINE, L.; BARRON, Z.; KIFFEL, C.; RIAHI, J.; BERCOT, B. & SANSON-LE PORS, M. J. - Lactococcus garvieae endocarditis: identification by 16S rRNA and sonda sequence analysis. J. Infect., 52: 3-6, 2006.
13. GOYACHE, J.; VELA, A. I.; GIBELLO, A.; BLANCO, M. M.; BRIONES, V.; GONZÁLEZ, S.; TELLES, S.; BALLESTEROS, C.; DOMINGUEZ, L. & FERNÁNDEZ-GARAYZÁBAL, J. F. - Lactococcus lactis subsp. lactis infection in waterfowl: first confirmation in animals. Emerg. Infect. Dis., 7:884-886, 2001.
14. JAMES, P. R.; HARDMAN, S. M. C. & PATTERSON, D. L. H. - Osteomyelitis and possible endocarditis secondary to Lactococcus garvieae: a first case report. Postgrad Med. J., 76: 301-303, 2000.
15. LANCEFIELD, R. C. A. - Serological differenciation of human and other groups of hemolytic streptococci. J. Exp. Med., 57: 571-595, 1933.
16. MERQUIOR, V. L. C.; PERALTA, J. M.; FACKLAM, R. R. & TEIXEIRA, L. M. - Analysis of electrophoretic whole-cell protein profiles as a tool for characterization of Enterococcus species. Curr. Microbiol., 28: 149-153, 1994.
17. MOFREDJ, A.; BARAKA, D.; CADRANEL, J. F.; LeMAITRE, P.; KLOETI, G. & DUMONT, J. L. - Lactococcus garvieae septicemia with liver abscess in an imunosuppressed patient. Am. J. Med., 109: 513-514, 2000.
18. SCHLEIFER, K. H.; KRAUS, J.; DVORAK, C.; KILPPER-BAELZ, R.; COLLINS, M. D. & FISCHER, W. - Transfer of Streptococcus lactis and related streptococci to the genus Lactococcus gen. nov. Syst. Appl. Microbiol., 6: 183-195, 1985.
19. TEIXEIRA, L. M.; MERQUIOR, V. L. C.; VIANNI, M. C. E.; CARVALHO, M. G. S.; FRACALANZZA, S. E. L.; STEIGERWALT, A. G.; BRENNER, D. J. & FACKLAM, R. R. - Phenotipic and genotypic characterization of atypical Lactococcus garvieae strains isolated from water buffalos with subclinical mastitis and confirmation of L. garvieae as a senior subjective synonym of Enterococcus seriolicida. Int. J. Syst. Bacteriol., 46: 664-668, 1996.
20. TEIXEIRA, L. M.; CARVALHO, G. M. S. & FACKLAM, R. R.- Enterococcus. In: MURRAY, P. R.; BARON, J. E.; JORGENSEN, J. H.; LANDRY, L. M.; PFALLER, M. A. (eds.). -Manual of Clinical Microbiology: 9th ed. - American Society for Microbiology, Washington DC, ASM Press. 2007, p. 430-442.
21. TYRRELL, G. J.; TURNBULL, L.; TEIXEIRA, L. M.; LEFEBVRE, J.; CARVALHO, M. G. S.; FACKLAM, R. R. & LOVGREN, M. - Enterococcus gilvus sp. nov. and Enterococcus pallens sp. nov. isolated from human clinical specimens. J. Clin. Microbiol., 40: 1140-1145, 2002.
22. VELA, A. I.; VÁZQUEZ, A.; GIBELLO, A.; BLANCO, M. M.; MORENO, M. A.; LIÉBANA, P.; ALBENDEA, C.; ALCALÁ, B.; MENDEZ, A.; DOMÍNGUEZ, L. & FERNANDÉZ-GRAYZÁBAL, J. F. - Phenotypic and genetic characterization of Lactococcus garvieae isolated in Spain from Lactococcus outbreaks and comparison with isolates of other countries and sources. J. Clin. Microbiol., 38 : 3791-3795, 2000.
23. VINH, D. C.; NICHOL, K. A.; RAND, F. & EMBLL, J. M. - Native-valve bacterial endocarditis caused by Lactococcus garvieae. Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 56: 91-94, 2006.
24. WANG, C-Y. C.; SHIE, H-S.; CHEN, S-C.; HUANG, J-P.; HSIEH, I-C.; WEN, M-S.; LIN, F-C. & WU, D. - Lactococcus garvieae infections in humans: possible association with aquaculture outbreaks. Intern J. Clin. Pract., 61: 68-73, 2007.
25. WOOD, H. F.; JACOBS, K. & McCARTY, M. - Streptococcus lactis isolated from a patient with subacute bacterial endocarditis. Am. J. Med., 18: 345-347, 1985.
26. YIU, K. H.; SIU, C. W.; TO, K. K.; JIM, M. H.; LEE, K. L.; LAU, C. P. & TSE, H. F. - A rare cause of infective endocarditis; Lactococcus garvieae. Int. J. Cardiol., 114: 286-287, 2007.
27. ZLOTKIN, A.; ELDAR, A.; GHITTINO, C. & BERCOVIER, H. - Identification of Lactococcus garvieae by PCR. J. Clin. Microbiol., 36: 983-985, 1998.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:
Profª. Silvia Susana B. Mondino
Rua Marquês do Paraná, 303/4º
CEP. 24030-210 Niterói - RJ
E-mail: silvia.mondino@gmail.com

PRÊMIO HOTSOFT INFORMÁTICA

REGULAMENTO

I - DO PRÊMIO

1) O "*Prêmio Hotsoft Informática*" - é promovido pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, com o patrocínio da Hotsoft Informática Ltda;
2) O Prêmio será no valor de R$ 3.000,00, além de diploma alusivo;
3) O Prêmio será entregue na solenidade programada pela SBAC, nos Congressos Brasileiros de Análises Clínicas.

II - DOS OBJETIVOS

O *"Prêmio Hotsoft Informática"* tem por objetivos;

1) Estimular o desenvolvimento de soluções que atendam às necessidades dos Laboratórios de Análises Clínicas em qualquer de suas especialidades na área de informática; e
2) Premiar o melhor Programa (Software) inscrito e apresentado no Congresso Brasileiro de Análises Clínicas.

III - DA PARTICIPAÇÃO

1) Poderão concorrer ao Prêmio, todos os Programas (Softwares) inscritos e apresentados no Congresso Brasileiro de Análises Clínicas;
2) Para concorrer ao Prêmio Hotsoft Informática, os autores deverão remeter à Secretaria da SBAC, até 30 dias antes do Congresso, 05 (cinco) cópias do programa original completo em disquete ou CD, com o seu respectivo manual de utilização;
3) Os Programas concorrentes deverão ser originais no país e no estrangeiro, não publicados ou comprometidos para publicação em qualquer Revista Científica da Especialidade, e nem tão pouco já comercializados;
4) O Programa premiado será obrigatoriamente divulgado na íntegra, com exclusividade, na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
5) Os demais Programas selecionados pela Comissão Julgadora para concorrer ao Prêmio, poderão ser divulgados na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
6) O não atendimento aos ítens 1 à 3 desqualifica o programa e/ou e/ou o recebimento do Prêmio.

IV - DA COMISSÃO JULGADORA

1) A Comissão Julgadora será composta de pelo menos 05 (cinco) membros nomeados pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, sendo um o Presidente;
2) A composição da Comissão Julgadora será escolhida antecipadamente e publicada no programa oficial do Congresso;
3) A Comissão Julgadora selecionará os 03 (três) melhores Programas apresentados, outorgando a um deles o Prêmio Hotsoft Informática, e aos outros 02 (dois) será outorgado um diploma de Menção Honrosa;
4) A Comissão Julgadora anunciará a sua decisão final após avaliar todos os Programas apresentados;
5) A decisão da Comissão Julgadora é soberana e irrecorrível.

V - DISPOSIÇÕES GERAIS

1) O Prêmio é indivisível e será conferido a apenas um programa, ficando a inteiro critério dos autores seu eventual rateio;
2) O Programa concorrente ao prêmio, obrigatoriamente, deve ser apresentado na sessão de Temas Livres por um dos autores do Programa regularmente inscrito no Congresso;
3) Caso a Comissão Julgadora dos Prêmios decidir não premiar nenhum dos trabalhos apresentados para concorrer ao prêmio em virtude de não atingir os objetivos de prêmios, o valor deste será revertido para pagamento dos anúncios da empresa promotora publicados na RBAC, no SBAC Jornal e divulgados no site da SBAC.
4) A Hotsoft manterá seção permanente em seu site na internet para divulgar o resumo dos trabalhos inscritos e uma versão demonstrativa dos programas vencedores nas diversas edições do Prêmio;
5) Os casos omissos serão resolvidos pela Diretoria da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, ouvida a Comissão Julgadora.

Rio de Janeiro, 30 de dezembro de 2004.
Dr. Ulisses Tuma
Presidente

Informações:

Sociedade Brasileira de Análises Clínicas
Prêmio Hotsoft Informática
Rua Vicente Licínio, 95 • Tijuca • 20270-902 • Rio de Janeiro • RJ

A coinfecção tuberculose e HIV: um importante desafio - Artigo de revisão

The coinfection HIV/tuberculosis: a important challenge - A review

*Josie da Silva Santos & Sandra Trevisan Beck **

RESUMO - A imunodeficiência adquirida (SIDA) levou ao ressurgimento da tuberculose. A infecção pelo vírus da imunodeficiência (HIV) e o *Mycobacterium tuberculosis* tem interação sinérgica, um acentuando a progressão do outro. Em indivíduos com estágio avançado de imunodeficiência a tuberculose pode se apresentar de forma atípica, dificultando seu diagnóstico, aumentando sua incidência, agravando o panorama desta infecção na saúde pública. O tratamento da tuberculose é complicado devido interação medicamentosa com a terapia antirretroviral. Todos estes fatores ressaltam a importância desta revisão da literatura.
PALAVRAS-CHAVE - Tuberculose, HIV, coinfecção

SUMMARY *- The acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) causes the resurgence of tuberculosis. The HIV and Mycobacterium tuberculosis have a synergistic interaction; each accentuates progression of the other. In late HIV infection, tuberculosis is often atypical in presentation, with difficult diagnosis. These features enhance the incidence rates of TB, with catastrophic impact on public health. Antituberculosis treatment is complicated by frequent drug-interactions with highly active antirretroviral therapy. All this factors increase the importance of a literature review.*
KEYWORDS *- HIV, tuberculosis, co-infection*

INTRODUÇÃO

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é um retrovírus da família *Lentiviridae* responsável pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA/AIDS).

São conhecidos dois tipos do HIV: o HIV-1 que é prevalente no Brasil e no mundo, e o HIV-2 com maior prevalência na África. Tal vírus penetra no organismo do hospedeiro e por características muito particulares incorpora-se ao seu DNA. Ele infecta particularmente linfócitos T auxiliares, os quais expressam em sua superfície a molécula $CD4^+$ que atua como molécula receptora [50] e outros co-receptores como a molécula CCR5 e CXCR4 [3]. Por intermédio destes receptores de superfície, o HIV também infecta macrófagos, células dendríticas, células do aparelho respiratório, sistema nervoso central e células epiteliais entre outras [2], perpetuando, dessa forma, seu ciclo biológico. Segue-se a esse evento, um longo e silencioso período em que ocorre depleção de linfócitos auxiliares $CD4^+$ que, em indivíduos normais ou recém infectados, estão em torno de 800-1.000 células/mm^3. A diminuição efetiva destas células é um marcador de progressão da infecção [55]. Esse declínio de linfócitos ao longo dos anos determina estágios imunologicamente distintos nos indivíduos com infecção pelo HIV, até o desenvolvimento da AIDS, situação que pode levar um maior tempo para ocorrer nos indivíduos classificados como progressores lentos [68].

No momento em que o sistema imunológico começa a ficar comprometido, surgem as doenças oportunistas, entre as quais está a tuberculose como a mais importante entre os pacientes com AIDS [46]. Segundo Garcia *et al.* (1994), por sua característica de alta patogenicidade, o *Mycobacterium tuberculosis* (agente etiológico da tuberculose, também chamado bacilo de Koch) se ativa antes de outros agentes oportunistas como o *Pneumocystis carinii* e o *Toxoplasma gondii*. A AIDS está sendo um fator determinante nas mudanças epidemiológicas da tuberculose, modificando o caráter da doença, de uma evolução crônica para aguda, podendo levar os pacientes ao óbito em poucas semanas. A conseqüência mais alarmante da coinfecção é a capacidade do HIV tornar o paciente tuberculoso resistente a múltiplas drogas, ou seja, sem tratamento quimioterápico [58,59]. Estes fatores tornam de grande interesse uma revisão dos artigos científicos publicados sobre o problema nos últimos anos. Com este objetivo foram revisados artigos publicados entre 2000 e 2007 junto a base de dados Scielo, PubMed, Medline.

EPIDEMIOLOGIA HIV/TB

A distribuição dos casos de coinfecção HIV/TB pelo mundo tem relação com a prevalência de tuberculose. De tal forma, que o número de co-infectados é proporcionalmente maior nas regiões geográficas particularmente afetadas pela tuberculose que por sua vez, também é desigualmente distribuída e atinge principalmente os segmentos da sociedade mais marginalizados e empobrecidos, ou seja, os mais receptivos e vulneráveis à doença. O dado que segue ilustra bem essa disparidade: quando existiam nos Estados Unidos e Canadá cerca de um milhão de infectados pelo HIV, o número de co-infectados desses países era de 110.000. Em contraposição, nesta mesma época, na América Latina com 1,5 milhão de infectados pelo HIV o número de co-infectados era quatro vezes maior, ou seja, o risco relativo três vezes maior [46,47].

O Brasil apresenta o maior número de casos de tuberculose na América Latina, estima-se 130.000 casos novos anuais, ocupando a 16ª posição entre os 22 países que são responsáveis por 80% dos casos mundiais. [31,72].

Hoje, a tuberculose ocupa mundialmente o sétimo lugar entre as doenças causadoras de morte, sendo que uma nova pessoa é infectada pelo *M. tuberculosis* a cada segundo diariamente. Este indivíduo com tuberculose ativa, se não tratada, irá infectar aproximadamente 10 a 15 outras pessoas a cada ano [25].

O aumento da incidência de tuberculose está fortemente relacionado com a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Atualmente cerca de 11 milhões de pessoas no mundo estão co-infectadas pelo *M. tuberculosis* e HIV [73,18]. No Brasil, cerca de 8% dos pacientes com tuberculose também têm AIDS. [71].

A análise da evolução da AIDS permite considerar que esta pandemia produziu um grande impacto na epidemiolo-

Recebido em 11/06/2008
Aprovado em 02/07/2009
[1]Aluna do último semestre do Curso de Farmácia– UFSM-RS
[2]Profª Drª Adjunta de imunologia Clínica. Departamento de Análise Clínicas e Toxicológicas. Curso de Farmácia e Bioquímica da Universidade Federal de Santa Maria-RS*

gia da tuberculose, tendo sido este, mais intenso nos países desenvolvidos onde esta endemia se encontra sob controle e menos nos países em desenvolvimento. O impacto da epidemia de AIDS sobre a evolução e tendência da tuberculose deve-se ao fato da infecção pelo HIV comprometer o sistema imunológico, favorecendo a multiplicação do bacilo de Koch e o surgimento da doença em decorrência de uma exposição primária e/ou secundária ao bacilo de Koch, ou ainda pela reativação de infecção latente [46].
Devido o incremento da prevalência entre os pacientes com tuberculose em todo o mundo, a infecção pelo HIV passou a ser considerada um dos fatores de risco mais importantes dentre os que determinam o desenvolvimento da tuberculose ativa nos indivíduos portadores da infecção tuberculosa [33].

PATOGENIA DA COINFECÇÃO

O *Mycobacterium tuberculosis* é o patógeno causador da tuberculose que pode provocar tanto uma doença progressiva quanto uma infecção latente, sendo o homem seu principal reservatório. Comumente, a fonte de infecção é um indivíduo com a forma pulmonar da doença, eliminando bacilos para o exterior. A transmissão é plena enquanto o tratamento não for iniciado. Assim que o esquema terapêutico recomendado é iniciado, a transmissão é reduzida gradativamente, alcançando níveis insignificantes ao fim de poucos dias ou semanas. A forma mais comum de infecção se dá por via aérea, pela inalação de gotículas contendo *M. tuberculosis*, quando o infectado espirra ou tosse. Esta forma de transmissão é a mais importante, pois propaga rapidamente a doença. Estima-se que uma pessoa infectada, antes do tratamento da doença, pode transmiti-la para mais cinco pessoas [60].
Nem todas as pessoas que têm o bacilo de Koch no organismo desenvolvem a doença. Em pessoas com o sistema imunológico eficiente, o bacilo acaba aprisionado dentro de uma célula de defesa, o macrófago, podendo permanecer latente por toda a vida, sem manifestar a doença. A disseminação linfática e hematogênica ocorrem antes do desenvolvimento de uma resposta imune efetiva, produzindo novos focos no organismo. Esta infecção denomina-se tuberculose primária e é, geralmente, assintomática. Nos casos em que a resposta imune é inadequada, a doença se desenvolve acompanhada de sintomas pulmonares. Nas infecções primárias, encontram-se lesões mínimas dos tecidos pulmonares e uma adenopatia hilar, constituindo o Complexo de Gohn [5]. A tuberculose pós-primária ocorre quando os mecanismos de defesa do organismo tornam-se comprometidos, reativando os sítios com bacilos viáveis que estavam em latência.
O risco anual estimado de reativação entre os indivíduos com HIV/TB é aproximadamente 5% a 8 % com um risco cumulativo durante a vida de 30%, comparado com um risco cumulativo de 5 a 10% em indivíduos HIV negativos [18].
A infecção por HIV também aumenta o risco de episódios subseqüentes de tuberculose por reinfecção exógena [62].
A forma pulmonar é predominante principalmente em pacientes maiores de 15 anos, onde trinta por cento dos casos não são detectados pela baciloscopia. Nos pacientes portadores de HIV/AIDS a incidência da tuberculose chega a ser 170 vezes maior que na população geral, com a forma extra pulmonar da doença freqüentemente presente [39].
Isto se deve ao fato da resposta imunológica celular ser crucial para a defesa contra o *M. tuberculosis* [57]. Como a infecção pelo HIV afeta os componentes da resposta imune celular, isto favorece a reativação da tuberculose, favorecendo a disseminação, causando a doença extra pulmonar [27]. Isto justifica porque em indivíduos co-infectados, mas com sistema imune relativamente intacto ($CD4^+ > 200/mm^3$) a forma pulmonar é mais freqüente que a extra pulmonar [74].
A interação entre HIV/TB em pessoas co-infectadas é bidirecional e sinérgica. O HIV promove a progressão da infecção latente pelo bacilo da tuberculose e em contrapartida, o *M. tuberculosis* aumenta a replicação do HIV acelerando a evolução natural da infecção pelo vírus da imunodeficiência. [54].
Tem sido demonstrada diminuição da sobrevida de pacientes com AIDS após o desenvolvimento de TB ativa, principalmente em pacientes com contagens de linfócitos T $CD4^+$ maiores que $200/mm^3$, parcialmente atribuída a imuno ativação presente nos indivíduos co-infectados [69,7].
Apesar dos esforços desenvolvidos a nível mundial para o controle da tuberculose, com mais de 80% dos casos identificados sendo tratados com sucesso, apenas 45% dos casos são detectados, permanecendo como fonte de infecção, os quais ocasionam os casos novos [72].

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COINFECÇÃO HIV/TB

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da TB em indivíduos infectados com HIV é freqüentemente difícil devido diversas razões: pesquisa de bacilo no escarro negativa, encontros radiográficos atípicos, alta prevalência de tuberculose extra pulmonar, especialmente em sítios de difícil acesso e associação com outras doenças pulmonares oportunistas. Contudo o diagnóstico de suspeita de tuberculose em indivíduo HIV positivo é semelhante ao paciente imunocompetente [58]. Um aspecto importante na dinâmica da associação entre as duas doenças é o fato de que nos pacientes com AIDS, o diagnóstico e tratamento específico da infecção pelo *M. tuberculosis* tornam-se mais complexos.

Métodos Diagnósticos
Os métodos de diagnóstico atualmente usado, como a baciloscopia, a cultura microbiológica, a radiografia de tórax e o teste intradérmico com o derivado protéico purificado (*purified protein derivative*, PPD, em inglês), não têm tido o sucesso desejado para diminuir a incidência da TB de forma significativa. Outros métodos como tomografia computadorizada (TC), testes sorológicos, bioquímicos e de biologia molecular tem sido aplicados na tentativa de realizar um diagnóstico mais precoce [30].

Teste intradérmico: O teste intradérmico existe a mais de 100 anos e permanece inalterado por aproximadamente 60 anos. O teste intradérmico utilizando PPD (teste tuberculínico) tem sido utilizado como método auxiliar no diagnóstico da TB devido a sua alta positividade nos indivíduos com a doença. Contudo uma reação positiva não é suficiente para diagnóstico da TB como doença. Todas as pessoas com infecção anterior pelo *M. tuberculosis* podem apresentar resposta imune às proteínas contidas no bacilo. [19].
Esse método se baseia na reação celular (acúmulo de células inflamatórias), também conhecida como reação de Mantoux, desenvolvida na pele 24 a 72 horas após a inoculação intradérmica de PPD. Apesar de sua importância, o teste com PPD não tem 100% de sensibilidade (porcentagem de indivíduos doentes com teste positivo) ou especificidade (porcentagem de indivíduos sadios que apresentam teste negativo). Como as proteínas contidas no PPD são

compartilhadas com as proteínas presentes na vacina BCG (*M. bovis*) e outras micobactérias ambientais, o teste intradérmico pode apresentar frequentemente resultados falso-positivos [4]. Estima-se que aproximadamente um terço dos indivíduos positivos para o teste intradérmico na realidade não foram infectados pelo *M. tuberculosis*. O teste com PPD detecta aproximadamente 70% dos casos de TB ativa, sensibilidade esta que se apresenta 30% menor quando o teste é realizado em indivíduos imunocomprometidos (26). Um avanço no diagnóstico da tuberculose, baseado na resposta celular específica, foi a determinação de interferon-gama (IFN-γ) de indivíduos sensibilizados com antígenos do M. tuberculosis [65]. Publicações recentes mostram que a produção de IFN- γ, após estímulo de células de indivíduos infectados, com antígeno ESAT-6, e CPF-10 mostram vantagem em relação ao teste tuberculínico [6, 44]. Isto porque estes antígenos estão apenas presentes no *M. tuberculosis*, e ausentes no *M. bovis* (BCG) e na maioria das micobactérias ambientais. [1] (ver imunodiagnótico).

Baciloscopia: Na TB pulmonar, a tosse não produtiva é o sintoma mais comum no início da doença. Com o desenvolvimento da infecção, o escarro começa a ser produzido quando aumenta a inflamação e a necrose do tecido pulmonar. Devido a isso, a baciloscopia é o método prioritário de diagnóstico e controle durante o tratamento da TB. Porém a baciloscopia tem como principal desvantagem o fato de ser negativa em 30 a 50% dos casos de TB, em parte devido à necessidade da presença de pelo menos 5000 bacilos/mL de escarro [61].
O principal método para a pesquisa de bacilos no escarro é a técnica de coloração específica Ziehl-Neelsen (ZN). Este é um método barato, que se baseia na coloração à quente com fucsina fenicada, seguida de descoloramento com álcool-ácido, fazendo com que somente as micobactérias mantenham a coloração vermelha, por serem ácido-resistentes. A técnica de fluorescência com auramina apresenta a mesma acurácia do ZN, sendo aproximadamente 10% mais sensível que o método convencional. A vantagem maior do método fluorescente está no diagnóstico de pacientes paucibacilares. Embora existam poucos estudos publicados comparando os dois métodos, alguns estudos relatam maior sensibilidade do método fluorescente quando estudados pacientes co-infectados com HIV. [43,53]. O maior problema no emprego desta metodologia seria a necessidade de um microscópio de fluorescência e estabilidade dos reagentes.

Cultura: A cultura microbiológica, considerada o padrão-ouro, geralmente empregada em casos pulmonares suspeitos e negativos à baciloscopia, tem a vantagem de permitir a detecção e o isolamento da micobactéria, a identificação da espécie e/ou do complexo isolado através de testes bioquímicos diferenciais, e a determinação da sensibilidade do micro-organismo aos quimioterápicos para TB. Os principais meios de cultura utilizados são o de Löwenstein-Jensen (meio sólido à base de ovo), e o Middlebrook (sólido ou líquido, à base de Ágar). Apesar de sua importância, a cultura do *M. tuberculosis* é um processo demorado, pois o bacilo tem um crescimento lento (15-20 dias), e o teste nem sempre apresenta 100% de positividade. [30]. Além do escarro, a baciloscopia e a cultura para micobactérias podem ser feitas no aspirado gástrico, lavado broncoalveolar, biópsia transbronquial, urina, sangue, líquor, líquido pleural e peritoneal. [61; 24]. Alguns estudos mostram que a utilização de o escarro induzido por nebulização pode aumentar o número de casos diagnosticados tanto pela baciloscopia quanto pela cultura. Em um estudo com pacientes co-infectados por HIV/TB, negativos pela baciloscopia, 72% apresentaram cultura positiva para *M. tuberculosis*, incluindo 56% de casos que não apresentavam infiltrados pulmonares no exame radiológico, quando realizado a indução da expectoração. [70]. Contudo, é importante salientar que devido ao risco de transmissão nosocomial, a indução de escarro deve ser feita apenas em sala adequada, com ventilação de exaustão e uso de máscaras respiratórias protetoras.
Atualmente, as culturas para *M. tuberculosis* podem ser realizadas em sistemas automatizados baseados em detecção por fluorescência (BACTEC 9000 - Becton Dickinson) ou colorimetria os quais utilizam um sensor de CO2 (MB/BacT - BioMerieux). O sistema BACTEC 9000 tem disponível ainda um meio para cultivo de micobactérias no sangue (MYCO/F lytic medium), o qual pode ser utilizado nos casos em que ocorre disseminação da micobactéria no sangue de pacientes HIV [67].
Na maioria dos sistemas a cultura torna-se positiva dentro de 21 dias de incubação, embora nos casos de baciloscopia positiva possa apresentar crescimento em aproximadamente 14 dias.[38].

Exames de imagem: A radiografia do tórax é indicada como método auxiliar no diagnóstico da TB em pacientes sintomáticos e negativos à baciloscopia, em familiares de pacientes bacilíferos, e mesmo em suspeitos de TB extra pulmonar. O método se baseia na presença de opacidades radiológicas características, tendo utilidade no diagnóstico da TB pulmonar primária (opacidade mais homogênea e aumento no volume dos linfonodos regionais) e TB pulmonar secundária (opacidade heterogênea, presença de cavidades e nódulos) [61].
A apresentação radiológica atípica, com presença de infiltrados que também estão presentes em outras patologias pulmonares, torna o diagnóstico da tuberculose mais difícil, aumentando o risco de transmissão e conseqüentemente agravando o quadro de morbidade e mortalidade a ela associadas [41].
As alterações radiológicas dos pacientes com coinfecção HIV/TB dependem da contagem de células $TCD4^+$. No início da infecção pelo HIV, ou seja, quando a contagem de células $TCD4^+$ está acima de 200 células/mm^3, a tuberculose apresenta-se de forma radiológica semelhante àquela presente nos pacientes imunocompetentes, com padrão típico de reativação, e com áreas de consolidação alveolar no ápice, segmentos posteriores dos lobos superiores e segmentos superiores dos lobos inferiores, freqüentemente associadas à cavitação. Em paciente que se encontra em fase mais avançada da infecção pelo HIV, com contagens de células $TCD4^+$ abaixo de 200 células/mm^3, foram documentadas diferenças radiográficas importantes, comparadas aos pacientes imunocompetentes [40, 45].
As formas extra pulmonares de TB são mais difíceis de serem diagnosticadas, em parte por serem menos comuns e/ou familiares à maioria dos médicos. A TB extra pulmonar pode envolver locais de difícil acesso e, devido à natureza desses locais, alguns bacilos podem causar grandes danos. Devido à variedade de sistemas orgânicos envolvidos na TB extra pulmonar e/ou disseminada, as manifestações clínicas podem ser bastante variadas. Os sinais e sintomas apresentados são geralmente não específicos e sistêmicos, como febre, perda de peso, suor noturno, anorexia e fraqueza. Outros sintomas relacionam-se com a severidade da doença no órgão envolvido [24].

A ocorrência de tuberculose extra pulmonar (gânglios, pleura, pericárdio) e disseminada, tem seu diagnóstico dificultado pelo menor número de baciloscopias com amostras positivas e pela não reatividade ao teste cutâneo (PPD) em razão da imunidade celular deprimida [46].

Testes de Amplificação de ácidos nucléicos: Embora os métodos de amplificação sejam muito utilizados, a cultura e a microscopia ainda permanecem como métodos de escolha para o diagnóstico da tuberculose. A sensibilidade insatisfatória é a maior limitação dos métodos moleculares.
Estes testes têm como alvo regiões específicas do genoma do *M. tuberculosis*. Vários estudos têm sido publicados comparando o desempenho dos reagentes disponíveis comercialmente. Todos apresentam vantagens e limitações quando analisados pacientes com baciloscopia positiva ou negativa. [36].
Conforme alguns trabalhos publicados, o desempenho dos métodos moleculares apresenta especificidade próxima a 100% e sensibilidade entre 90 % a 100 % em amostras com baciloscopia positiva, mas apresentam a mesma especificidade com sensibilidade variando de 50 a 95% em amostras com baciloscopia negativa [35, 52].
Outra limitação dos métodos moleculares é a impossibilidade de monitorar pacientes tratados, uma vez que mesmo em indivíduos curados é possível detectar DNA da micobactéria por um longo tempo.

Imunodiagnósticos: Com o objetivo de detectar e identificar precocemente indivíduos com infecção ativa ou latente, vários testes sorológicos tem sido propostos.
A identificação de perfis de resposta imune baseada em detecção de anticorpos [8, 9], a detecção de antígenos [10] e liberação de citocinas como Interferon-gama durante a resposta imune na tuberculose tem sido proposto [10, 16, 17].
Existem no mercado testes comerciais para a determinação de Interferon-gama que são: ensaios imunoenzimáticos (ELISPOT) T SPOT-TB® [44] o QuantiFERON-TB®, e QuantiFERON-TB Gold®, aprovado pelo FDA (*food and drug administration*) produzido por Cellestis International, Australia.
As pesquisas de anticorpos têm sido direcionadas à resposta imunológica aos antígenos de 38kDa 16kDa e 6kDa (ESAT-6), por apresentarem resultados com maior especificidade para o *M. tuberculosis*. [20].
O desenvolvimento de testes sorológicos é necessário principalmente para os casos em que o indivíduo não é capaz de emitir escarro (principalmente crianças), nos casos de tuberculose extra pulmonar, ou baciloscopia negativa. Contudo apesar de algum progresso, os testes disponíveis ainda não são capazes de diferenciar infecção ativa de latente, e apresentam menor sensibilidade em indivíduos co-infectados com HIV/TB, apresentando imunossupressão.[15].

TRATAMENTO

Conhecer e entender tanto o tratamento com antirretrovirais como com drogas anti-tuberculose é indispensável para o acompanhamento do paciente com infecção HIV/TB. Os princípios para o tratamento são idênticos aos realizados em indivíduos HIV negativos. O tratamento preferencial, padronizado no Brasil, baseia-se na combinação de três fármacos: isoniazida, pirazinamida e rifampicina, que são utilizados durante um período de seis meses, podendo em casos especiais ser mais longo, sendo estendido até oito meses. Nos primeiros dois meses, o esquema terapêutico inclui os três fármacos, seguidos da utilização da rifampicina e isoniazida nos últimos quatro meses. Esse tratamento, quando utilizado da forma recomendada, é capaz de curar mais de 95% dos casos. Apesar do tratamento da tuberculose ser eficaz e barato, a taxa de abandono ao tratamento é muito elevada. Isto se deve a duração do tratamento, efeitos colaterais como náuseas, vômitos, icterícia, alterações visuais, diminuição da audição, neuropatia periférica e até cegueira e a falta de informação e de acompanhamento aos pacientes [22].
Como conseqüência da interrupção do tratamento, tem-se o desenvolvimento de bactérias multirresistentes aos fármacos anteriormente mencionados, necessitando-se assim da utilização de outras drogas, das quais podemos destacar amicacina, capreomicina, ciprofloxacina, cicloserina, etionamida, kanamicida, ofloxacina, ácido p-aminosalicílico e protionamida. No entanto, a utilização destes fármacos, de acordo com o quadro clínico do paciente, apresenta algumas desvantagens, como maiores efeitos colaterais, uma maior duração no tratamento, entre 18 e 24 meses e um alto custo em relação ao esquema rifampicina, isoniazida e pirazinamida [23].

Resistência aos medicamentos

A resistência a medicamentos na TB é um grave problema, uma vez não ser possível o tratamento dos indivíduos que são infectados com cepas que se tornaram multirresistentes. A multirresistência é definida quando não há resposta aos medicamentos rifampicina e isoniazida, necessitando tratamento alternativo, menos efetivo e mais tóxico. Recentemente este conceito foi ampliado, sendo consideradas cepas extensivamente resistentes àquelas que não respondem também a pelo menos três dos seis medicamentos usados de forma alternativa [14, 32].
A resistência do *M. tuberculosis* aos medicamentos relaciona-se a mutações genéticas das populações bacilares, variando normalmente de acordo com a droga [66]. Quanto mais drogas forem usadas de forma inadequada, mais resistências irão aparecendo; ao selecionar cepas resistentes a mais de uma droga, teremos a multirresistência [12]. Os tratamentos irregulares, interrompidos antes de uma completa esterilização dos germes (abandono) ou feitos com doses inadequadas, condicionam o aparecimento de cepas resistentes aos medicamentos, constituindo a chamada "resistência adquirida". Bacilos resistentes assim selecionados podem ser transmitidos para outros indivíduos que, mesmo sem qualquer tratamento prévio, já apresentarão cepas resistentes, ou seja, a "resistência intrínseca" [28].
Estudos mostram que no Brasil, a resistência às drogas e a multirresistência em sua maioria é adquirida, em conseqüência de falhas no tratamento, tais como a irregularidade, o abandono e prescrições inadequadas. Deve ser considerada, ainda, a troca de drogas por efeitos adversos, mudanças precipitadas nos esquemas em alguns momentos. Entre 2000 e 2003, foram notificados 1.214 casos de tuberculose resistente a múltiplas drogas; dentre estes pacientes, 95% apresentavam resistência adquirida [11].
Com relação à coinfecção HIV/TB, em um hospital geral de referência da cidade do Rio de Janeiro, foram descritas taxas elevadas de TB multirresistente primária , sendo estas de 15% nos soropositivos para HIV e 3% no soronegativo para HIV [42]. Rozman *et al* (2007), mostraram uma prevalência de 18,9% de resistência às drogas antituberculose nos pacientes HIV+ estudados com taxa de resistência primária de 19,3%.
Alguns estudos têm sugerido que a infecção pelo HIV parece favorecer a resistência adquirida [49]. Várias hipóteses

como interação medicamentosa com drogas para tratamento de AIDS e má-absorção às drogas antituberculose, têm sido associados à resistência de *M. tuberculosis* durante ou logo após o tratamento em pacientes HIV+ [51], tornando o tratamento da coinfecção muitas vezes difícil.

Interação medicamentosa

A recomendação da WHO para pacientes portadores de HIV/TB é que, caso seja possível, o tratamento no combate à tuberculose seja realizado até 30 dias antes de se iniciar a terapia antirretroviral. Contudo é importante ressaltar que esta estratégia possui o risco de uma possível progressão da AIDS durante o tratamento da tuberculose, podendo inclusive levar o paciente à morte [48].

Apesar disto, o tratamento preventivo com isoniazida nos pacientes HIV mostrou ser capaz de reduzir em 76% o risco de tuberculose entre estes pacientes [34].

Atualmente, o tratamento de pacientes HIV positivo é baseado em 17 fármacos antirretrovirais utilizados no combate ao vírus HIV, divididos em três classes de drogas, classificadas de acordo com as enzimas virais que inibem. São inibidores da Transcriptase Reversa – Análogos de Nucleosídeos (IsTRN); inibidores da Transcriptase Reversa - Não-Análogos de Nucleosídeos (IsTRNN); inibidores da Protease (IsP) [21].

Um tratamento eficiente da tuberculose em pacientes co-infectados pelo vírus HIV faz-se extremamente necessário, já que a interação HIV/TB é capaz de acelerar a progressão de ambas as doenças, devido a uma maior supressão do sistema imunológico. No entanto, o tratamento de pacientes com esta coinfecção requer cuidados, devido os efeitos colaterais e as interações que podem ocorrer entre os medicamentos empregados no tratamento da tuberculose e AIDS [64].

No que diz respeito às interações de medicamentos, um importante exemplo é o uso da rifampicina em conjunto com inibidores de protease e/ou inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos, por causar interação farmacológica com estes antirretrovirais. Já, a isoniazida, etambutol, pirazinamida e estreptomicina, podem ser utilizadas em conjunto com inibidores de protease ou com inibidores da transcriptase reversa - não-análogos de nucleosídeos [37].

A contra indicação da associação com a rifampicina se deve ao fato desta droga ser um potente indutor do citocromo P-450 (CIP) do sistema enzimático hepático e intestinal, bem como da P-glicoprotéina (P-gp) do sistema de transporte. Como resultado tem-se a redução dos níveis séricos dos antirretrovirais, aumentando assim de forma significativa o nível de vírus circulante, aumentanto o risco de desenvolvimento de resistência do HIV ao esquema antirretroviral [37]. Caso seja necessária a administração dos inibidores de protease e/ou inibidores da transcriptase reversa não nucleosídeos, após o paciente ter utilizado rifampicina, faz-se necessário, pelo menos, um intervalo de duas semanas antes de iniciar a terapia antirretroviral, já que este período é necessário para a redução da atividade das enzimas que foram induzidas a um aumento de sua atividade devido ao uso da rifampicina [64].

No caso do tratamento de crianças infectadas com TB, os mesmos fármacos que são utilizados em adultos podem ser empregados no tratamento pediátrico, com exceção do etambutol, já que as crianças não são capazes de relatar, caso ocorram problemas visuais, um efeito colateral algumas vezes causado pelo uso deste fármaco. No caso de crianças co-infectadas com HIV/TB, a combinação AZT/3TC/abacavir (ABC) ou uma combinação de dois IsTRN e o efavirenz são empregadas. O efavirenz deve ser utilizado em crianças acima de três anos, já que os dados fármacocinéticos em crianças mais jovens não estão bem avaliados [64].

REAÇÃO PARADOXAL OU SÍNDROME INFLAMATÓRIA DA RECONSTITUIÇÃO IMUNE

Como conseqüência da reconstituição imune devido à instituição do tratamento antirretroviral, alguns pacientes experimentam temporariamente exacerbação ou piora dos sinais, sintomas e manifestações radiográficas da tuberculose, sendo este fenômeno chamado de síndrome inflamatória da reconstituição imune [63]. Isto acontece nos primeiros dois meses de tratamento antirretroviral, usualmente nas primeiras semanas. Apesar de dificultar para o clínico a identificação de outros fatores como falha no tratamento da tuberculose, a terapia antirretroviral não deve ser interrompida [29].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, com o reaparecimento da TB, vem sendo recomendada pela Coordenação Nacional do Programa de Controle da TB que seja oferecida a sorologia anti-HIV para os pacientes com diagnóstico de TB. O Plano Nacional de Controle da TB (2004 - 2007) prevê que 100% dos pacientes com diagnóstico de TB realizem a investigação sorológica para o HIV. A oferta da sorologia para o HIV pode possibilitar o conhecimento dos percentuais desta coinfecção. Há conjecturas de que a associação entre HIV e TB tenha ocasionado um desastre no cenário mundial da TB, bem como um desmantelamento dos programas de controle. Por esta razão, a identificação e tratamento dos indivíduos portadores da coinfecção HIV/TB torna-se de crucial importância, principalmente no que concerne ao controle da infecção tuberculosa.

Entre as doenças associadas com a infecção pelo HIV, a tuberculose tem particular importância porque é contagiosa, tratável, além de ser, freqüentemente, a primeira manifestação clínica da deficiência imunológica. É tão importante essa associação que, em todo paciente com tuberculose deve-se realizar a pesquisa do HIV. Por outro lado, todo paciente com o vírus deve-se investigar a possibilidade deste estar infectado pelo bacilo da tuberculose.

Deve-se ter em mente que nenhum agente quimioterápico novo contra a TB foi lançado nos últimos 40 anos. Da mesma forma, uma vacina completamente efetiva ainda não foi elaborada e os métodos diagnósticos continuam pouco específicos. Essas limitações fazem com que os pesquisadores continuem buscando um entendimento melhor das bases patológicas da TB a fim de desenvolver soluções mais eficazes para o combate desta infecção.

O tratamento de pacientes com HIV/TB requer cuidados e acompanhamentos especiais, devido aos efeitos colaterais e às interações que podem ocorrer entre os medicamentos empregados no tratamento. Devido aos problemas anteriormente mencionados, faz-se necessária a implementação de novas estratégias, terapias, diagnósticos, informações e políticas públicas de saúde no combate as duas mais importantes doenças infecto-contagiosas de nosso século.

REFERÊNCIAS

1-AAGAARD, C.; GOVAERTS M.; MEIKLE, V.; VALLECILLO A.J.; GUTIERREZ-PABELLO J. A.; SUAREZ-GÜEMES F.; MCNAIR J.; CATALDI A.; ESPITIA C.; ANDERSEN P.; POLLOCK J. M. - Optimizing antigen cocktails for Mycobacterium bovis diagnosis in herds with different disease prevalence:

ESAT6/CFP10 mixture shows optimal sensitivity and Specificity. J Clin Microbiol, 44: 4326-4335, 2006.
2-AGOSTINI, C.; TRENTIN L.; ZAMBELLO R.; SEMENZATO - G. - HIV-1 and Lungs Infectivity, Pathogenics Mechanisms and Cellular Immne Responses Taking Place in the Lower Respiratory Tract. Am. Rev. Resp. Dis, 147: 1038-1049, 1993.
3- ALKHATIB G.; COMBADIERE C.; BRODER C.C.; FENG Y.; KENNEDY P.E.; MURPHY P.M.; BERGER E.A. - CC CKR5: A Rantes, MIP-1·, MIP-, Receptor as a Fusion Cofactor for Macrophage-Tropic HIV-1. Science, 272: 1955-1958, 1996.
4- ANDERSEN P.; MUNK M.E.; POLLOCK J.M.; DOHERTY T.M. - Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. Lancet, 356(9235): 1099-1104, 2000.
5-ANDREOLI, T.E. CARPENTER, C.C.J.; LOSCALZO J. - Infections of the lower respiratory tract: cecil essentials of medicine. 4th. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997. p. 699-707.
6- AREND S.M.; ANDERSEN P.; VAN MEIJGAARDEN K.E.; SKJOT R.L.; SUBRONTO Y.W.; VAN DISSEL J.T.; OTTENHOFF T.H.- Detection of active tuberculosis infection by T cell responses to early-secreted antigenic target 6-kDa protein and culture filtrate protein 10. J Infect Dis, 181: 1850-4, 2000.
7- BADRI M.; EHRLICH R.; WOOD R.; PULERWITZ T.; MAARTENS G. - Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. Int J Tuberc Lung Dis, 5(3): 225-232, 2001.
8- BECK S.T.; LEITE O.M.; ARRUDA R.S.; FERREIRA A.W. - Humoral response to low molecular weight antigens of Mycobacterium tuberculosis by tuberculosis patients and contacts. Braz J Med Biol Res, 38:587-596, 2005 .
9- BECK S.T.; LEITE O.M.; ARRUDA R.S.; FERREIRA A.W. - Combined Use of Western Blot/ELISA to Improve the Serological Diagnosis of Human Tuberculosis. Braz J Inf Dis, 9(1):35-43,2005.
10- BOEHME C.; MOLOKOVA E.; MINJA F.; GEIS S.; LOSCHER T.; MABOKO L.; KOULCHIN V.; HOELSCHER M. - Detection of mycobacterial lipoarabinomannan with antigen-capture ELISA in unprocessed urine of Tanzanian patients with suspected tuberculosis. Trans R Soc Trop Med Hyg, 99: 893–900, 2005.
11-BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde, Centro de Referência Prof. Hélio Fraga. Banco de dados da TBMR. Rio de Janeiro; 2003.
12-BRASIL. Ministério da Saúde, Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro de Tuberculose. J. Pneumologia, 23(6), 1997.
13-BRASIL. Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Manual de Normas para o Controle da Tuberculose, Centro Nacional de Epidemiologia, Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária, 4a edição, Brasília, 1997.
14-Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs worldwide, 2000-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep; 55: 301-305, 2006.
15-CHAN, E.D.; HEIFETS, L. & ISEMAN, M.D. - Immunologic diagnosis of tuberculosis: a review. Tuber Lung Dis, 80: 131-140, 2000.
16- CHAPMAN A.L.; MUNKANTA M.; WILKINSON K.A.; PATHAN A.A.; EWER K.; AYLES H.; REECE W.H.; MWINGA A.; GODFREY-FAUSSETT P., LALVANI A.- Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of Mycobacterium tuberculosis-specific T cells. AIDS, 16: 2285–2293, 2002.
17- CONNELL T.G.; RANGAKA M.X.; CURTIS N.; WILKINSON R.J.- Quantiferon-TB Gold: state of the art for the diagnosis of tuberculosis infection? Expert Rev Mol Diagn, 6: 663–677, 2006.
18- CORBETT E.L.; WATT C.J.; WALKER N.; MAHER D.; WILLIAMS B.G.; RAVIGLIONE M.C.; DYE C.- The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. Arch Intern Med, 163 (9):1009-1021, 2003.
19-CURLEY, C.- New guidelines: what to do about an unexpected positive tuberculin skin test. Cleve Clin J Med, 70: 49-55, 2003.
20- DAVIDOW A.; KANAUJIA G.V.; SHI L.; KAVIAR J.; GUO X.; SUNG N.; KAPLAN G.; MENZIES D.; GENNARO M.L.- Antibody profiles characteristic of Mycobacterium tuberculosis infection state. Infect Immun, 73: 6846-6851, 2005.
21-DE SOUZA, M. V. N. & ALMEIDA, M. V - Drogas anti-HIV: passado, presente e futuras perspectivas. Química Nova, 26: 366-373, 2003.
22-DE SOUZA, M.V.N - Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro. Química Nova, 28: 678-682, 2005.
23-DE SOUZA, M.V.N - Promising Drugs Against Tuberculosis. Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery, 1: 33-45, 2006.
24-Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. Am J Respir Crit Care Med, 161 (4 Pt 1): 1376-1395, 2000.
25- DYE C.; WATT C.J.; BLEED D.M.; HOSSEINI S.M.; RAVIGLIONE M.C.- Evolution of tuberculosis control and prospects for reducing tuberculosis incidence, prevalence and deaths globally. JAMA, 293: 2767-2775, 2005.
26- FINE P.E.; STERNE J.A.; PÖNNIGHAUS J.M.; REES R.J. - Delayed type hypersensitivity, mycobacterial vaccines and protective immunity. Lancet, 344(8932): 1245-1249, 1994.
27-FITZGERALD, J.M. & HOUSTON, S. - Tuberculosis: The disease in association with HIV infection. CMAJ, 161: 47-51, 1999.
28-FIUZA, F.M. & AFIUNE, J.B. - Quimioterapia da tuberculose: bases, condutas e procedimentos. J.Pneumologia, 19: 42-49, 1993.
29-FRENCH, M.A.; PRICE, P. & STONE, S.F. - Immune restoration disease after antirretroviral therapy. Aids, 18: 1615-1627, 2004.
30- FRIEDEN T.R.; STERLING T.R.; MUNSIFF S.S.; WATT C.J.; DYE C.- Tuberculosis. Lancet, 362(9387): 887-899, 2003.
31-FUNASA- Boletim Eletrônico Epidemiológico do Ministério da Saúde, No 2, 2002. Disponível em: (http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_eletronico_02_ano02.pdf). Acesso em 10/01/2008.
32- GANDHI N.R.; MOLL A.; STURM A.W.; PAWINSKI R.; GOVENDER T.; LALLOO U.; ZELLER K.; ANDREWS J.; FRIEDLAND G.- Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. Lancet, 368: 1575-1580, 2006.
33- GARCÍA GARCÍA M.L.; VALDESPINO GÓMEZ J.L.; GARCÍA SANCHO M.C.; SALCEDO ALVAREZ R.A.; ZACARÍAS F.; SEPÚLVEDA AMOR J. - Epidemiologia da SIDA e tuberculosis. Bol. Oficina Sanit. Panam, 116 (4): 546-565, 1994.
34- GOLUB J.E.; SARACENI V.; CAVALCANTE S.C.; PACHECO A.G.; MOULTON L.H.; KING B.S.; EFRON A.; MOORE R.D.; CHAISSON R.E.; DUROVNI B.- The impact of antirretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. AIDS, 21(11):1441-1448, 2007.
35- GOMEZ-PASTRANA D.; TORRONTERAS R.; CARO P.; ANGUITA M.L.; LÓPEZ-BARRIO A.M.; ANDRES A.;, NAVARRO J.- Comparison of Amplicor, in-house polymerase chain reaction, and conventional culture for the diagnosis of tuberculosis in children. Clin Infect Dis, 32: 17-22, 2001.
36- GRECO S.; GIRARDI E.; NAVARRA A.; SALTINI C. - Current evidence on diagnostic accuracy of commercially based nucleic acid amplification tests for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. Thorax 61, 783–790, 2006.
37- GURUMURTHY P.; RAMACHANDRAN G.; HEMANTH KUMAR A.K.; RAJASEKARAN S.; PADMAPRIYADARSINI C.; SWAMINATHAN S.; BHAGAVATHY S.; VENKATESAN P.; SEKAR L.; MAHILMARAN A.; RAVICHANDRAN N.; PARAMESH P. - Decreased bioavailability of rifampin and other antituberculosis drugs in patients with advanced human immunodeficiency virus disease. Antimicrob Agents Chemother, 48: 4473-4475, 2004.
38- HANNA B.A.; EBRAHIMZADEH A.; ELLIOTT L.B.; MORGAN M.A.; NOVAK S.M.; RUSCH-GERDES S.; ACIO M.; DUNBAR D.F.; HOLMES T.M.; REXER C.H.; SAVTHYAKUMAR C.; VANNIER A.M.- Multicenter evaluation of the BACTEC MGIT 960 system for recovery of mycobacteria. J Clin Microbiol, 37: 748–752, 1999.
39- HANDWERGER S.; MILDVAN D.; SENIE R.; MCKINLEY F.W.; Tuberculosis and the Acquired Immunodeficiency Syndrome at a New York City Hospital. Chest , 91(2): 176-180, 1987.
40-HARAMATI, L.B. & JENNY-AVITAL, E.R. - Approach to the diagnosis of pulmonary disease in patients infected with the human imunodeficiency virus. J Thorac Imaging, 13(4): 247-260, 1998.
41-HAVLIR, D.V. & BARNES, P.F. - Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med, 340(5): 367-373, 2005.
42-HOFER, C.; CARVALHO, A.C.C. & RUBINSTEIN, L. - Drug resistant tuberculosis in a general hospital - AIDS reference center, Rio de Janeiro, Brazil. Am J Respir Crit Care Med, 153 (4): A806, 1996.
43- KIVIHYA-NDUGGA L.E.; VAN CLEEFF M.R.; GITHUI W.A.; NGANGA L.W.;

KIBUGA D.K.; ODHIAMBO J.A.; KLATSER P.R. - A comprehensive comparisonof Ziehl Neelsen and fluorescence microscopy for the diagnosis of tuberculosis in a resourcepoorurban setting. Int J Tuberc Lung Dis, 7: 1163–1171, 2003.

44- LALVANI A.; PATHAN A.A.; MCSHANE H.; WILKINSON R.J.; LATIF M.; CONLON C.P.; PASVOL G.; HILL A.V.- Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis infection by enumeration of antigen-specific T cells. Am J Respir Crit Care Med, 163: 824-828, 2001.

45- LAWN S.D.; EVANS A.J.; SEDGWICK P.M.; ACHEAMPONG J.W. - Pulmonary tuberculosis: radiological features in West Africans coinfected with HIV. Br J Radiol, 72(856): 339-344, 1999.

46-LIMA, A. L. M., KIFFER, C. R.; UIP, D.; OLIVEIRA, M. S.;LEITE, O.M.- HIV/AIDS: Perguntas e Respostas. São Paulo: Editora Atheneu, 1996. Caps. 1, 2, 5, 6.

47-MANN, J. M. & TARANTOLA, D. HIV 1998:, the global picture. Sci Am , 279(1):82-83, . 1998.

48-MANOSUTHI W.; CHOTTANAPAND S.; THONGYEN S.; CHAOVAVANICH A.; SUNGKANUPARPH S.- Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfected patients with and without antirretroviral therapy. J Acquir Immune Defic Syndr, 43(1):42-46, 2006.

49-MARCH F.; GARRIGA X.; RODRÍGUEZ P.; MORENO C.; GARRIGÓ M.; COLL P, PRATS G. - Acquired drug resistance in Mycobacterium tuberculosis isolates recovered from compliant patients with human immunodeficiency virus – associated tuberculosis. Clin Infect Dis, 25: 1044-1047, 1997.

50-PANTALEO, G.; GRAZIOSI, C. & FAUCI, A.S. - The Immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection. N.Engl. J. Med, 320(5): 327-335, 1993.

51-PELOQUIM, C.A.; MACPHEE, A.A. & BERNING, S.E. - Malabsorption of antimycobacterial medications. N Engl J Med, 329: 1122-1123, 1993.

52-PIERSIMONI C.; SCARPARO C.; PICCOLI P.; RIGON A.; RUGGIERO G.; NISTA D.; BORNIGIA S. - Performance assessment of two commercial amplification assays for direct detection of Mycobacterium tuberculosis complex from respiratory and extrapulmonary specimens. J Clin Microbiol, 40: 4138-4142, 2002.

53-PRASANTHI, K. & KUMARI, A.R. - Efficacy of flurochrome stain in the diagnosis of pulmonarytuberculosis co-infected with HIV. Indian J Med Microbiol, 23: 179–181, 2005.

54-ROSAS-TARACO A.G.; ARCE-MENDOZA A.Y.; CABALLERO-OLÍN G.; SALINAS-CARMONA M.C. - Mycobacterium tuberculosis upregulates coreceptors CCR5 and CXCR4 while HIV modulates CD14 favoring concurrent infection. AIDS Res Hum Retroviruses, 22: 45-51, 2006.

55-ROSENBERG, Z.F. & FAUCI, A.S. - Immunopathogenesis of HIV Infection. In: DEVITA, V.T., Jr.; HELLMAN, S. & ROSENBERG, S.A. - AIDS Etiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. 3. ed. Philadelphia, J.B. Lippincott,1992, p. 61-76.

56-ROZMAN, L.M.; SANTO, A.H. & ROZMAN, M.A. - Resistência do Mycobacterium tuberculosis às drogas em pacientes HIV+ em cinco municípios da Baixada Santista, São Paulo, Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 23(5): 1051-1059, 2007.

57-SCHLUGER, N.W. & ROM, W.N.- The host immune response to tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med, 157: 679-691, 1998.

58-SHARMA, S.K. & MOHAN, A. - Extrapulmonary tuberculosis. Indian J Med Res, 120 : 316-353, 2004.

59-SHARMA, S.K. & MOHAN, A. - Multidrug-resistant tuberculosis. Indian J Med Res, 120 : 354-376, 2004.

60-SMITH, P.G. & MOSS, A.R. - Epidemiology of Tuberculosis. In: BLOOM, B.R., ed. Tuberculosis - Pathogenesis, Protection, and Control. Washington-DC, American Society for Microbiology, 1994, p. 47-59.

61-Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro de tuberculose. Diretrizes brasileiras para tuberculose 2004. J Bras Pneumol, v.30 (Supl 1):S1-S55, 2004.

62-SONNENBERG P.; GLYNN J.R.; FIELDING K.; MURRAY J.; GODFREY-FAUSSETT P.; SHEARER S.- How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. J Infect Dis, 191 (2): 150-158, 2005.

63-SUNGKANUPARPH S.; VIBHAGOOL A.; MOOTSIKAPUN P.; CHETCHOTISAKD P.; TANSUPHASWASWADIKUL S.; BOWONWATANUWONG C. - Opportunistic infections after the initiation of highly active antirretroviral therapy in advanced AIDS patients in an area with a high prevalence of tuberculosis. Aids, 17: 2129-2131, 2003.

64-Treatment of Tuberculosis: Guidelines for National Programes, Geneva, World Health Organization, 2003. Disponível em : WHO/CDS/TB/2003.313, acesso em 30 de setembro de 2007.

65-TUFARIELLO, J.M.; CHAN, J. & FLYNN, J.L. - Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. Lancet Infect Dis, 3: 578-90, 2003.

66-VARELDZIS B.P.; GROSSET J.; DE KANTOR I.; CROFTON J.; LASZLO A.; FELTEN M.; RAVIGLIONE M.C.; KOCHI A. - Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. Tubercle Lung Dis, 75: 1-7, 1994.

67-VON REYN, C.F. - The significance of bacteraemic tuberculosis among persons with HIV infection in developing countries. AIDS, 13: 2193–2195, 1999.

68-WARD, J.W.; BUSH, T.J. & PERKINS, H.A. - The Natural History of Transfusional-associated Infection with Human Immunodeficiency Virus. N. Engl. J. Med, 321: 947-952, 1989.

69-WHALEN C.C.; NSUBUGA P.; OKWERA A.; JOHNSON J.L.; HOM D.L.; MICHAEL N.L.; MUGERWA R.D.; ELLNER J.J. - Impact of pulmonary tuberculosis on survival of HIV-infected adults: a prospective epidemiologic study in Uganda. AIDS, 14(9): 1219-1228, 2000.

70-WILSON D.; NACHEGA J.; MORRONI C.; CHAISSON R.; MAARTENS G.- Diagnosing smear-negative tuberculosis using case definitions and treatment response in HIV-infected adults. Int J Tuberc Lung Dis, 10: 31–38, 2006.

71-WORLD HEALTH ORGANIZATION (2006), Fact sheet, no 104, March 2006.disponível em : http://www.opas.org.br/prevencao/site/uploadArq/apres JB 170305.ppt#508, 2,TB. Acesso em 29 de novembro de 2007.

72-WORLD HEALTH ORGANIZATION (2006). Global tuberculosis control: surveillance, planning and financing. Geneva, Switzerland: WHO; 2006. disponível em http://Publication WHO/HTM/TB/2006.362. Acesso em 29 de novembro de 2007.

73-WORLD HEALTH ORGANIZATION, [cited 2004 Sept 7] disponível em: http://www.who.int/gtb/Country_info/index.htm. acesso em 30 de outubro de 2007.

74-ZUMLA A.; MALON P.; HENDERSON J.; GRANGE J.M. - Impact of HIV infection on tuberculosis. Postgrad Med J, 76 : 259-268, 2000.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:
Departamento de Análises Clinicas e Toxicológicas
Centro de Ciências da Saúde – prédio 26
Universidade Federal de Santa Maria –
Campus Universitário - Camobi
CEP: 9995 900 Santa Maria – RS
E.mail: sbeck@ig.com.br
FONE: (55) 3220 8464

PRÊMIO HERMES PARDINI DE HORMONOLOGIA

REGULAMENTO

I - DO PRÊMIO

1) O Prêmio Hermes Pardini de Hormonologia é promovido pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas - SBAC, com o patrocínio do Instituto Hermes Pardini;
2) O Prêmio será no valor de R$ 5.000,00 (cinco mil reais), além de diploma alusivo;
3) O Prêmio será entregue na solenidade programada pela SBAC nos Congressos Brasileiros de Análises Clínicas - CBAC.

II - DOS OBJETIVOS

O Prêmio Hermes Pardini de Hormonologia tem por objetivos;

1) Estimular o desenvolvimento de pesquisas na área de Hormônios no País; e
2) Premiar o melhor trabalho de hormonologia inscrito e apresentado no Congresso Brasileiro de Análises Clínicas, com vistas a melhoria técnica do Laboratório Clínico.

III - DA PARTICIPAÇÃO

1) Poderão concorrer ao Prêmio, todos os trabalhos inscritos e apresentados na sessão de Temas Livres dos Congressos Brasileiros de Análises Clínicas;
2) Para concorrer ao Prêmio, os autores deverão remeter à Secretaria da SBAC, até 30 dias antes do Congresso, 05 (cinco) cópias em papel do trabalho original completo e uma cópia em disquete ou CD (linguagem word) e uma cópia em disquete (linguagem Word for Windows), atendendo às normas de publicação da Revista Brasileira de Análises Clínicas contendo: introdução (com objetivo definido do trabalho) material e métodos, resultados, discussão, conclusão, bibliografia, resumo em português, summary em inglês, palavras chaves (unitermos) e key words (uniterms).
3) Os trabalhos concorrentes deverão ser escritos em português e ser originais, ainda

não publicados nem comprometidos para publicação em qualquer Revista Científica da Especialidade;

4) O trabalho premiado será obrigatoriamente publicado na íntegra, com exclusividade, na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
5) Os demais trabalhos selecionados pela Comissão Julgadora para concorrer ao Prêmio Hermes Pardini de Hormonologia poderão ser publicados na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
6) O não atendimento aos itens 1 à 3 desqualifica o trabalho e/ou o recebimento do Prêmio.

IV - DA COMISSÃO JULGADORA

1) A Comissão Julgadora será composta de pelo menos 05 (cinco) membros nomeados pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, sendo um o Presidente;
2) A composição da Comissão Julgadora será divulgada pela SBAC nos Programas oficiais dos CBAC;
3) A Comissão Julgadora selecionará os 03 (três) melhores trabalhos apresentados, outorgando a um deles o Prêmio Hermes Pardini de Hormonologia, e aos outros 02 (dois), será outorgado um diploma de Menção Honrosa;
4) A decisão da Comissão Julgadora é soberana e irrecorrível.

V - DISPOSIÇÕES GERAIS

1) O Prêmio Hermes Pardini de Hormonologia é indivisível e será conferido a apenas um trabalho, ficando a inteiro critério dos autores seu eventual rateio;
2) O Trabalho concorrente ao Prêmio Hermes Pardini de Hormonologia, obrigatoriamente, deve ser apresentado na sessão de Temas Livres por um dos autores regularmente inscrito no Congresso;
3) Caso a Comissão Julgadora dos Prêmios decidir não premiar nenhum dos trabalhos apresentados para concorrer ao prêmio em virtude de não atingir os objetivos do prêmio, o valor deste será revertido para pagamento dos anúncios da empresa promotora publicados na RBAC, no SBAC Jornal e divulgados no site da SBAC.
4) Os casos omissos serão resolvidos pela Diretoria da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, ouvida a Comissão Julgadora.

Rio de Janeiro, 30 de dezembro de 2006.
Dr. Ulisses Tuma
Presidente

Informações:
Sociedade Brasileira de Análises Clínicas
Prêmio Hermes Pardini de Hormonologia
Rua Vicente Licínio, 95 • Tijuca • 20270-902 • Rio de Janeiro • RJ

Avaliação da adequabilidade das amostras de exames citopatológicos realizados em um laboratório de Porto Alegre – RS no ano de 2005

Adequateness evaluation of cytopatology smears samples in a laboratory in Porto Alegre – RS in 2005

*Camila Iansen Irion[1] & Andréia Buffon[2]**

RESUMO - O exame citológico é um dos mais apropriados métodos de detecção de lesões pré-cancerosas e câncer de colo uterino. Porém, uma das criticas mais freqüentes a este exame é a alta taxa de falsos negativos que são atribuídos principalmente a erros de coleta, no escrutínio do esfregaço e na interpretação do diagnóstico. O presente trabalho teve por objetivo avaliar a adequabilidade de amostras de exames citopatológicos realizados no Laboratório Marques Pereira em Porto Alegre, RS no período de janeiro a março de 2005, de pacientes atendidas pelo Sistema Único de Saúde. Dos 1570 laudos de exames citológicos analisados, 71,40% eram esfregaços satisfatórios, 26,56% satisfatórios, mas limitados por ausência de células glandulares endocervicais, 0,64% satisfatórios, mas limitados pela presença de sangue, 0,51% satisfatórios, mas limitados por material purulento, 0,38% satisfatórios, mas limitados por áreas espessas, 0,19% limitados por dessecamento e 0,32% de material insatisfatório por lâmina danificada ou ausente. Dos 3,24% de exames citológicos que apresentaram algum tipo de alterações nas células escamosas e glandulares endocervicais, o maior índice foi de LSIL em 1,59% das amostras prevalecendo na faixa etária dos 21 aos 30 anos. Com referência à análise microbiológica dos exames citopatológicos, foi verificada uma colonização cérvico-vaginal predominante de lactobacilos 49,36%.
PALAVRAS-CHAVE - Exame citológico, adequabilidade das amostras, coleta dos exames.

SUMMARY *- The cytologic smear is one of the most appropriate methods of pre-cancerous and cervical cancer detection. However, one of the most frequent critics to this examination is the high rate of false negatives that are attributed to the errors of collection mainly, in the scrutiny of smears and in the interpretation of the diagnosis.*
The purpose of this study was to evaluate the adequateness of citopatological samples, in public health patients, whose examination was realized in Marques Pereira Laboratory in Porto Alegre, RS between january and march of 2005. Of the 1570 exams analyzed, 71.40% were satisfactory smears, 26.56% satisfactory, but limited for absence of endocervical cells, 0.64% satisfactory, but limited for the presence of blood, 0.51% satisfactory but limited by material with excess of inflammatory cells, 0.38% satisfactory but limited by thick areas, 0.19% limited by desseccate smears and 0.32% of unsatisfactory material for damaged or slyde glass. Of 3.24% of citopathologic exams that presented some alterations in endocervical and squamous cells, the greater index was of LSIL in 1,59% of samples prevailing in women with 21 to the 30 years. In relation of microbiological analysis of the citopathologic exams, were observed the predominance of Lactobacillus (49,36%).
KEYWORDS *- Cytology exam, adequateness of the samples, collection*

INTRODUÇÃO

O estudo das células cérvico-vaginais pelo método de Papanicolaou (exame citopatológico) é amplamente utilizado no rastreamento de lesões pré-malignas e malignas do colo uterino. Este exame de triagem é simples, eficaz e de baixo custo e tem contribuído na redução da incidência deste tipo de câncer[16]. A citopatologia apresenta, também, um papel importante no reconhecimento de lesões inflamatórias do trato genital feminino permitindo acompanhar a evolução e intensidade das reações inflamatórias e em certos casos determinar a natureza do agente causal[17].

Em todo o mundo, o câncer cervical constitui o segundo tipo mais comum nas mulheres,[6,23] sendo responsável, anualmente, por cerca de 471 mil novos casos e pelo óbito de aproximadamente 230 mil mulheres por ano. Quase 80% dos novos casos ocorrem nos paises em desenvolvimento[21]. É estimado que, no Brasil, o câncer do colo do útero seja a terceira neoplasia maligna mais comum e a quarta causa de morte por câncer em mulheres. Para o ano de 2006, as estimativas da incidência de câncer no Brasil apontam a ocorrência de 19.260 novos casos para este tipo de câncer[22]. Em diversos estudos, tem sido mostrado que o Papilomavírus humano (HPV), um vírus sexualmente transmissível, é o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer do colo uterino e seus precursores[4,7,26,29,30]. O vírus está presente em mais de 90% dos casos[22]. Evidencias porém não implicam o vírus como o único fator de risco. Outros fatores tais como idade precoce na primeira relação sexual, múltiplos parceiros sexuais, fatores pouco compreendidos como uso de anticoncepcional oral, tabagismo, paridade, histórico familiar, infecções genitais associadas, alterações do estado imunológico também são considerados fatores de risco[7]. São conhecidos mais de 118 tipos diferentes de HPVs e destes, aproximadamente, 40 foram detectados na área anogenital[29], sendo que os tipos 16 e 18 são considerados de alto risco oncogênico[28].

O câncer do colo uterino é precedido por lesões intra-epiteliais pré-cancerosas conhecidas por displasias, lesões intra-epiteliais malpighianas ou neoplasia intra – epitelial cervical (NIC)[17]. Estas apresentam uma evolução lenta, podendo existir neste estado durante um período de até 20 anos antes de atingirem o estado invasor da doença[7].

Para que o exame detecte estas lesões pré-cancerosas corretamente, é extremamente importante os cuidados em todas as etapas do exame, desde a coleta do material no consultório até os critérios de interpretação de um esfregaço no laboratório[5]. Uma das críticas mais freqüentes ao exame citopatológico é a alta taxa de falsos negativos[1]. Segundo ANDRADE (2001)[3], a porcentagem desta na citologia cervical pode variar de 1,5 a 55%. E as principais causas de erros que resultam nestas taxas são as coletas inadequadas, erros de escrutínio e de interpretação do diagnostico[2]. GAY *et al.* (1985)[15]observaram que 62% dos exames citoló-

Recebido em 27/02/2008
Aprovado em 24/04/2009
[1]Aluna do Curso de Especialização em Citologia Clínica, SBAC-RS.
[2]Docente da Faculdade de Farmácia, Departamento de Análises, UFRGS.

gicos falso-negativos foram atribuídos a erros de coleta de material, 16% no escrutínio do esfregaço e 22% na interpretação do diagnóstico.

A coleta do material, para a realização do exame citológico, apesar de ser simples, deve ser sistemática e cuidadosa para que o citologista tenha condições adequadas de leitura das lâminas[26]. Isto implica na obtenção de uma quantidade suficiente de células, provenientes do local adequado, evitando a presença de hemácias ou células do estroma. E para alguns, a presença de células endocervicais é necessária para considerar um esfregaço satisfatório[17].

Na citologia genital, duas técnicas são utilizadas. A citologia exfoliativa que consiste em retirar as células que descamam espontaneamente no fundo de saco posterior da vagina e a citologia abrasiva onde é raspada a mucosa cervical para obter as células do epitélio. Como exemplos dessa têm-se a coleta ectocervical e a escovação endocervical[17].

Para o preparo do esfregaço cervical, o instrumento mais utilizado é a espátula de Ayre. Esse a preconizou em 1947 e essa espátula permite coletar tanto células da superfície ectocervical (células escamosas) como também células glandulares do canal endocervical (material da junção escamo colunar – JEC)[17,26].

A JEC, ponto de encontro do epitélio escamoso pavimentoso com o cilíndrico pode variar, quanto a sua localização, de acordo com a idade. Localiza-se no orifício cervical externo, na ectocérvice (normalmente durante a puberdade) e na endocérvice (após a menopausa)[11,17,31]. Já o material endocervical é obtido com a introdução rotatória (360°) de escovinha dentro do canal cervical[17,26].

Em vários estudos tem sido sugerido que o método de citologia em base líquida apresenta uma série de vantagens em relação a técnica convencional do exame citopatológico[25]. Ela tem sido considerada importante alternativa para o ganho de sensibilidade do exame de Papanicolaou e vem sendo desenvolvida com uma alternativa à citologia convencional[8]. Apesar do custo elevado deste tipo de citologia, ela apresenta vantagens tais como maior representatividade de células coletadas, redução das citologias insatisfatórias, possibilidade de utilizar o material remanescente para realizar testes de biologia molecular, sensibilidade maior para a detecção de lesões de alto grau[9], fundo da lâmina mais limpo, redução de falsos negativos em até 20% e sensibilidade de até 86,7% em lesões intra-epiteliais de baixo grau[35].

A dispersão do material sobre a lâmina é também um importante passo numa preparação citológica, já que tanto uma quantidade abundante de material quanto uma quantidade escassa podem oferecer dificuldades na interpretação do exame. Sendo assim, o esfregaço ideal é aquele com uma camada transparente de material, homogeneamente distribuído, evitando conglomerados de células em áreas diferentes[5].

Quanto à adequação da amostra, no Sistema de Bethesda de 2001 as amostras são classificadas em satisfatória para avaliação (onde se descreve a presença ou ausência de componentes endocervicais/zona de transformação e quaisquer outros indicadores de qualidade como parcialmente obscurecido por sangue, inflamação entre outros) e insatisfatório para avaliação. Para ambos tipos de citologia (convencional e em meio líquido) são necessários pelo menos dez células endocervicais ou células metaplásicas, isoladas ou em grupos, bem preservadas[33]. A importância de coletar estes tipos de células se deve ao fato de que no processo de metaplasia ocorre a formação da zona de transformação (ZT) e, neste local, ocorre a maioria dos carcinomas cervicais e seus precursores[31]. Devem ser considerados insatisfatórios os esfregaços que apresentam mais de 75% de células escamosas obscurecidas, caso onde não forem identificadas células anormais. Se 50 a 75% das células estiverem obscurecidas, a amostra deve ser descrita como parcialmente obscurecida, mas satisfatória. A presença de intensa citólise pode ser mencionada como um indicador de qualidade, porém estas amostras não se qualificam como insatisfatórias[33].

Portanto, cuidados não só na coleta do material, como em todas as outras etapas do exame, é importante para promover uma redução dos resultados falso-negativos e garantir a acuracia do diagnóstico citológico.

Diante do exposto, este trabalho teve como objetivo principal avaliar a adequabilidade de amostras de exames citopatólogicos realizados no Laboratório Marques Pereira, em Porto Alegre, RS no período de janeiro a março de 2005, bem como, fazer um levantamento dos diagnósticos citológicos levando em conta a idade das pacientes.

MATERIAL E MÉTODOS

Os dados foram obtidos a partir de um levantamento de 1570 laudos citológicos emitidos pelo Setor de Citopatologia do Laboratório Marques Pereira, na cidade de Porto Alegre, RS, no período de janeiro de 2005 a março de 2005. Foi realizado um estudo descritivo e retrospectivo, e incluídos todos os laudos citológicos de mulheres em idade fértil, atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS) pertencente a faixa etária acima de 14 anos.

Os resultados dos exames foram classificados quanto a adequabilidade da amostra em: satisfatória para avaliação, quando havia presença de células da junção escamocolunar (JEC) e os esfregaços não eram limitados por fatores como esfregaço hemorrágico, purulento, espesso, dessecado; satisfatória, mas limitada: quando não havia representação da JEC ou o esfregaço era limitado por algum dos fatores citado acima e, insatisfatória para avaliação, quando o material era escasso, hemorrágicos em excesso, purulentos ou dessecados, ou ainda extremamente espessos, lâminas danificadas ou ausentes. Os resultados, quanto ao diagnostico tanto de células escamosas quanto de células glandulares endocervicais, foram classificados segundo o Sistema Bethesda, 2001[33] e relacionados com a idade das pacientes. Os dados foram agrupados por faixa etária, de acordo com as idades, nos seguintes grupos: menor que 15 anos, 15 a 20 anos; 21-30 anos; 31-40 anos; 41-50 anos; 51-60 anos e acima de 60 anos.

RESULTADOS

Com base nas análises de 1570 exames realizados, no período de janeiro de 2005 a março de 2005, de pacientes que procuraram os serviços do Laboratório Marques Pereira, na cidade de Porto Alegre, foram obtidos os seguintes resultados quanto a adequabilidade da amostra: 1121 (71,40%) de esfregaços satisfatórios, 444 (28,28%) de amostras satisfatórias, mas limitadas e 5 (0,32%) de material insatisfatório por lâmina danificada ou ausente (Tabela 1). Não houve casos de lâminas insatisfatórias por falta de identificação ou identificação errada, identificação da lâmina não coincide com a do formulário, por material escasso, purulento, hemorrágico ou dessecado e por áreas espessas. Dois casos apresentaram falta de informações clínicas como a idade da paciente (dados não mostrados).

De acordo com a tabela 2, o maior número de mulheres

submetidas ao exame estava compreendida entre a faixa etária dos 21 aos 30 anos (26,88%), seguida de 41 a 50 anos (22,04%). Referente ao diagnóstico citopatológico das 1570 amostras, 1514 (96,44%) apresentaram resultados citológicos negativos para lesão intra-epitelial escamosa ou malignidade (Tabela 2). Dos 51 exames citológicos alterados, 19 (1,21%) foram classificados como células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), 1 (0,06%) como atipias de células glandulares de significado indeterminado (AG) e ASC-US/ AG, 25 (1,59%) como lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL/HPV), 4 (0,26%) como lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL) e um caso (0,06%) de adenocarcinoma invasor. Entre as amostras analisadas no presente trabalho, não houve casos de carcinoma de células escamosas.

Ao analisarmos a distribuição dos resultados dos exames citológicos segundo a faixa etária, encontramos o maior índice de ASC-US e LSIL/HPV na faixa etária entre 21 e 30 anos (6 e 15 casos respectivamente), HSIL na faixa etária entre 31 e 40 anos (2 casos) e um único caso de adenocarcinoma, entre a faixa etária de 51 a 60 anos (Tabela 2).

Em relação à análise microbiológica dos exames citopatológicos, foi verificado que a flora predominante foi de lactobacilos 775 (49,36%), seguida de flora mista 305 (19,43%) e *Gardnerella vaginalis* 257 (16,37%) (Tabela 3).

TABELA I
Distribuição dos resultados dos exames citopatológicos de acordo com a adequabilidade da amostra.

Adequabilidade da amostra	Número	%
Satisfatória	1121	71,40%
Satisfatória, mas limitada pela presença de sangue	10	0,64%
Satisfatória, mas limitada por purulento	8	0,51%
Satisfatória, mas limitada por áreas espessas	6	0,38%
Satisfatória, mas limitada por dessecamento	3	0,19%
Satisfatória, mas limitada por ausência de células endocervicais	417	26,56%
Insatisfatória – lâmina danificada ou ausente	5	0,32%
TOTAL	1570	100%

TABELA II
Distribuição dos resultados dos exames citológicos segundo a faixa etária.

Período: Janeiro/2005 a Março/2005									
Resultados Citológicos	Faixa Etária								
	<15	15-20	21-30	31-40	41-50	51-60	>60	N/C	TOTAL
Negativo para lesão intra – epitelial ou malignidade	4	150	398	325	339	189	107	2	1514
ASC-US	-	1	6	4	2	2	4	-	19
AG	-	-	-	-	1	-	-	-	1
ASC-US / AG	-	-	-	-	-	1	-	-	1
LSIL / HPV	-	5	15	2	3	-	-	-	25
HSIL	-	-	1	2	1	-	-	-	4
Carcinoma de Células Escamosas	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Adenocarcinoma	-	-	-	-	-	1	-	-	1
Amostra insatisfatória	-	1	2	1	-	1	-	-	5
Total	4	157	422	334	346	194	111	2	1570

Negativo para lesão intra-epitelial ou malignidade - Incluem-se normal (padrão citológico negativo) e outros achados não neoplásicos (alterações celulares reativas associadas a inflamação, metaplasia, reparo, radiação, atrofia com ou sem inflamação);
ASC-US - Células escamosas atípicas de significado indeterminado;
LSIL/HPV - Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (NIC I/HPV);
HSIL - Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (compreende NIC II, NIC III/ carcinoma in situ).

TABELA III
Distribuição dos resultados dos exames citológicos quanto à microbiologia

Microbiologia	Número	%
Lactobacilos	775	49,36%
Bacilos	38	2,42%
Cocos	27	1,72%
Gardnerella vaginalis	257	16,37%
Gardnerella vaginalis/Trichomonas vaginalis	3	0,19%
Gardnerella vaginalis/HSV*	1	0,06%
Candida spp	52	3,31%
Trichomonas vaginalis	15	0,96%
Flora mista**	305	19,43%
Ausência / não visualizada / Material insatisfatório	97	6,18%
TOTAL	1570	100%

* HSV – Herpes vírus simples
**Flora mista - flora composta por lactobacilos/cocos/bacilos; cocos e bacilos; lactobacilos e bacilos; lactobacilos e cocos

DISCUSSÃO

O teste de Papanicolaou, conhecido também como citologia oncótica, citologia exfoliativa, é um método desenvolvido pelo médico Papanicolaou para a identificação de células esfoliadas do colo do útero, atípicas, malignas ou pré-malignas. Mas para que este exame atinja seus objetivos, ou seja, seja efetivo e permita a identificação de lesões tanto malignas quanto pré-malignas, o esfregaço cérvico-vaginal deve conter células representativas da ectocérvice e endocérvice[14].

No presente trabalho, a maioria dos esfregaços (71,40%) foi satisfatória para avaliação. Entre as amostras satisfatórias, mas limitada, por alguma causa, a principal delas foi por ausência de células glandulares endocervicais, onde 26,56% dos exames apresentaram-se desta forma, seguidas por 0,64% exames satisfatórios, mas limitados pela presença de sangue, 0,51% limitados por material purulento, 0,38% limitados por áreas espessas, 0,19% limitados por dessecamento e 0,32% dos esfregaços foram insatisfatórios ou por lâmina danificada ou ausente. Estes resultados são inferiores, quando comparados ao número de amostras satisfatórias encontradas por SILVA *et al.* (2004)[32], onde 83,62 % das amostras apresentaram-se satisfatórias. Ainda, o número de exames insatisfatórios para este autor foi de 5,52% das lâminas, resultado superior ao encontrado no presente trabalho.

Com o objetivo de verificar os principais motivos que levaram os esfregaços citológicos a serem inadequados, FAGUNDES *et al.* (2002)[12] ao analisar 66.212 casos, obteve 4,39% de esfregaços insatisfatórios. Este resultado se encontra bem acima do encontrado em nosso trabalho, que foi de 0,32% de casos insatisfatórios, indicando possivelmente que a coleta dos esfregaços foi bem sucedida. Para KOSS (1989)[18] dependendo da habilidade das equipes de coleta até 20% das amostras recebidas no laboratório são inadequadas. TRAVERS (1990)[34] observou que em 6538 casos, 24,45% foram inadequados. Além disso, dados da literatura10 ressaltam que a qualidade do diagnostico na citologia depende de fatores tais como anamnese, coleta adequada, preparo do esfregaço, fixação, coloração e uma leitura da lâmina criteriosa.

Referente a idade das pacientes, no presente estudo, a idade prevalente esteve entre 21 e 30 anos (26,88%), seguida de 41 a 50 anos (22,04%). Também, se verificou uma faixa etária mais jovem de mulheres que já participam dos exames de prevenção do câncer do colo uterino, concordando assim com dados da literatura sobre o inicio precoce da atividade sexual[24,27].

Quando se analisou a distribuição dos resultados alterados, do total de 1570 exames analisados, 3,24% apresentaram

algum tipo de alterações nas células escamosas e glandulares endocervicais que varia desde células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) a lesões pré-malignas e malignas. Em um estudo realizado por NASCIMENTO *et al.* (2003)[24] foram constatadas alterações epiteliais em diferentes graus de evolução, totalizando 6,1% dos exames sendo este resultado superior ao de nosso estudo. Observou-se também que a taxa de ASC-US encontrada em nosso estudo (1,21%), condiz com o consenso que o diagnóstico deste não deve ultrapassar mais de 5% de todas as amostras citológicas em um serviço de citologia[19].

Sabe-se que o carcinoma de células escamosas pode surgir em qualquer idade, desde a segunda década de vida até a senilidade. A incidência máxima está sendo observada numa faixa etária cada vez mais jovem: 40 a 45 anos para câncer invasivo e cerca de 30 anos para o pré-câncer de alto grau[7]. No presente trabalho as atipias e lesões prevaleceram numa faixa etária de 21-30 anos para ASC-US e LSIL e 31-40 anos para HSIL concordando assim com dados da literatura. O único caso de adenocarcinoma invasor foi na faixa etária dos 60 aos 61 anos. Apesar de as faixas etárias mais avançadas serem menos comprometidas, como foi visto no presente estudo, estas mulheres também são alvo destas graves patologias, tendo assim a necessidade de realizar o exame em todas as faixas etárias[13].

Referente à microbiologia, no presente trabalho foi evidenciado o predomínio da flora normal de lactobacilos (49,36%). Valor acima do encontrado na literatura[24, 20].

Dentre as floras inflamatórias, a análise dos resultados quanto à microbiologia revelou a presença de *Gardenerella vaginalis*, que é responsável pela doença infecciosa conhecida como vaginose bacteriana[26], como a mais freqüente (16,62%) dados este bastante superior ao encontrado por LOPES *et al.* (2002)20, de 5,6% para este agente.

A prevalência de *Trichomonas vaginalis* descrita na literatura também é bastante variável. Para SILVA *et al.* (2004)[32] em seu estudo, das 2409 amostras satisfatórias de exame colpocitologico, o *Trichomonas vaginalis* foi o terceiro patógeno de maior significância na flora cérvico-vaginal, apresentando uma prevalência de 5,31%. No presente estudo foi detectada a presença deste agente em apenas 0,96% dos exames.

Em nosso trabalho, do total de amostras 71,40% dos laudos foram satisfatórios e entre as satisfatórias, mas limitadas, a ausência da representatividade da JEC foi a maior causa em 26,56% das amostras nos levando a supor que, o principal motivo que levou a limitação do diagnóstico foi a coleta inadequada deste material. E, ainda, de acordo com os presentes dados, do total de exames analisados, 3,24% apresentaram algum tipo de alterações nas células escamosas e glandulares endocervicais, variando desde células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) a lesões pré-malignas e malignas. Estes resultados nos mostram que, apesar do alto índice de limitação quanto a adequabilidade das amostras, os mesmos apresentam-se satisfatório quando comparados a outros autores.

REFERÊNCIAS

1. AMARAL RG, SANTOS SHR, CATHARINO JMR, SILVA LCB, WESTIN MCA, COTTA AC, TREVISAN MAS, HARDY E ZEFERINO L. Revisão rápida de esfregaços cervicais como método de garantia interna de qualidade. J Bras Patol Med Lab 2003; 39 (2): 151-155.
2. AMARAL RG, RIBEIRO AA, MIRANDA FA, TAVARES SBN, SOUZA NLA, MANRIQUE EJC, ALBUQUERQUE, ZBP, CARVASAN, GAF. Fatores que podem comprometer a qualidade dos exames citopatológico no rastreamento do câncer do colo do útero. RBAC 2006; 38 (1): 3-6.
3. ANDRADE JM. Rastreamento, diagnóstico e tratamento do carcinoma do colo do útero: Projeto Diretrizes, AMB-CFM. Maio, 2001.
4. BRENNA SMF, SYRJÄNEN KJ. Regulation of cell cycles is of key importance in human papillomavirus (HPV)-associated cervical carcinogenesis. São Paulo Med. J 2003; 121(3): 128-132.
5. CARVALHO G. Citologia do trato genital feminino. 4° ed. São Paulo: Atheneu; 2002.
6. CARVALHO MOO, CARESTIATO FN, PERDIGÃO PH, XAVIER MPPT, SILVA KC, BOTELHO MO, OLIVEIRA LHS, CAVALCANTI SMB. Human papillomavirus infection in Rio de Janeiro, Brazil: a retrospective study. Braz J Infect Dis 2005; 9(5): 398-404.
7. COTRAN RS, KUMAR V, COLLINS T. ROBBINS Patologia Estrutural e Funcional. 6a Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
8. DAVEY E, BARRAT A, IRWIG L, CHAN SF, MACASKILL P, MANNES P, SAVILLE AM. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review. Lancet 2006; 367: 122-132.
9. DERCHAIN SFM, LONGATTO FILHO A, SYRJANEN KJ. Neoplasia Intra-Epitelial cervical: diagnostico e tratamento. Rev Bras Ginecol Obstet, 2005; 27(7): 425-433.
10. DI LORETO C, UTAGAWA ML, LONGATTO FILHO A, ALVES VAF. Importância da amostra na qualidade do exame colpocitológico: o esfregaço ideal. R. B. M. Ginecológica e Obstetricia 1993; 4(1): 18-24.
11. ELEUTÉRIO Jr, J. Noções básicas de citologia ginecológica. São Paulo: Santos, 2003.
12. FAGUNDES MCS, Hardt LL, Saito S, Yamamoto LSU, Longatto Filho A, Utagawa ML. Amostra inadequada em screening de esfregaços cérvico-vaginais: as principais causas. Laes & Haes 2000; 128: 94-100.
13. FOCCHI, J, LEITZKE, G; LIMA FILHO OA. Lesões precursoras do câncer do colo uterino – diagnostico e tratamento. J Bras Ginec 1987; 97 (6): 299-303.
14. FOSP, Secretaria da Saúde, Governo do Estado de São Paulo. Coleta do Papanicolaou e Ensino do auto-exame da mama. Manual de Procedimentos técnicos e administrativos. 2° Ed. São Paulo; 2004.
15. GAY JD, Donaldson LD, Goellner JR. False-negative results in cervical cytology studies. Acta Cytol 1985; 29(6): 1043 -1046.
16. GOLDMAN L, BENNET JC. Cecil tratado de medicina interna. 21nd ed. 2 v. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A; 2001.
17. GOMPEL C, KOSS LG. Citologia ginecológica e suas bases anatomoclínicas. São Paulo: Manole; 1997.
18. KOSS LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection: A thiumph and a tragedy. Jama 1989; 261: 737-743.
19. LIMA DNO, Câmara S, Mattos MGG, Ramalho R. Diagnostico citológico de Ascus: sua importância na conduta clínica. J Bras Patol Med Lab 2002; 38 (1): 45-49.
20. LOPES CF, THIESEN K, HAAS P. Avaliação do diagnóstico citológico cérvico-vaginal no Hospital de Guarnição de Florianópolis (HguFl). Newslab 2002; 52: 98-110.
21. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional do câncer. Câncer do colo do útero. [serial online] 2005. [cited 2005 Jun]. Available from: URL: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=326
22. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional do câncer. Câncer do colo do útero. [serial online] 2006. [cited 2006 Jun]. Available from: URL: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=326
23. MUÑOZ N, BOSCH FX, DE SANJOSÉ S, HERRERO R, CASTELLSAGUÉ X, SHAH KV, SNIJDERS PJ, MEIJER CJ. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. N Engl J Med 2003; 348 (6): 518-527.
24. NASCIMENTO MDSB, PEREIRA ACS, SILVA AMN, SILVA LM, DE CASTRO VIANA GM. Programa Nacional de combate ao câncer de colo uterino no estado do Maranhão: Análise de aspectos citológicos e epidemiológicos. Acta Oncol Bras 2003; 23(3): 530.
25. PEREIRA SMM, UTAGAWA ML, PITTOLI JE, AGUIAR LS, MAEDA MYS, LONGATTO FILHO A, LORETO C, ROTELI-MARTINS C, MAEDA MYS, SYRJANEN K. Avaliação da celularidade citológica em preparados de base liquida. Rev Inst Adolfo Lutz 2003; 62(1): 35 - 39.
26. PIATO S. Tratado de Ginecologia. São Paulo: Artes Médicas; 1997.
27. PINOTTI JA. Controle do câncer cervical no Brasil. Rev Ginecol Obstet 1994; 5: 5-10.
28. RIVERA ZR, AGUILERA TJ, LARRAIN HA. Epidemiologia del vírus Papiloma Humano – HPV. Rev Chil Obstet Ginecol 2002, Santiago, 67(6): 501-506.
29. ROMBALDI RL, SERAFINI EP, VILLA LL, VANNI AC, BARÉA F, FRASSINI R, XAVIER M, PAESI S. Infection with human papillomaviruses of sexual partners of women having cervical intraepithelial neoplasia. Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2006; 39: 177-187.
30. RUSSOMANO F. Presença de HPV nos fluidos em geral [serial online] 2000. [cited 2005 Jul]. Available from: URL: http://www.cervical.com.br
31. SCHNEIDER ML, SCHNEIDER V. Atlas de diagnostico diferencial em citologia ginecológica. Rio de Janeiro: Revinter; 1998.
32. SILVA LM, RIBEIRO MHA, BEZERRA GF DE B., ABREU KEO, NASCIMENTO MDSB. Análise colpocitopatológica da Tricomoníase no município de Presidente Dutra – MA. Laes & Haes 2004; 150:175-192.
33. SOLOMON D, NAYAR R. Sistema Bethesda para Citopatologia Cervicovaginal – Definições, Critérios e notas explicativas. 2° Ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2005.
34. TRAVERS H. Quality assurance indicartors in anatomic pathology. Arch. Pathol. Lab. Med. 1990; 114: 1149-56.
35. IPOG – Citologia líquida [serial online] 2006. [cited 2006 Jul]. Available from: URL http://www.ipog.com.br/dnacitoliq.htm.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:
Dra. Andréia Buffon
Rua Felipe de Oliveira 566/301
CEP: 90630-000 Porto Alegre, RS, Brasil
Tel.: (0XX51) 81648332
E-mail:andreia.buffon@ufrgs.br

Soroepidemiologia para HIV, HTLV e Sífilis em índios Kaingang do Sul do Brasil

Seroepidemiology for HIV, HTLV and Syphilis in Kaingang Indians from south Brazil

Altair Rogério Ambrosio[1], Chiu Yu Yu Braga[1], Darci Braga[1], Luiz Eduardo Barbosa[1], Estela Maria Polato Martinelli[2], Suely Maria Arana Kamei[2], Soraia Reda Gilber[2] & Iara Jose Taborda de Messias Reason[1]

RESUMO - Neste trabalho investigou-se a prevalência das infecções pelos vírus HIV, HTLV e pelo *Treponema pallidum* em uma população indígena Kaingang (150 indivíduos) e mestiça (64 indivíduos) da reserva de Mangueirinha, no Estado do Paraná, Brasil. Os resultados demonstraram ausência de positividade para HIV 1/2, HTLV 1/2 e Sífilis nos indivíduos investigados.
PALAVRAS-CHAVE - HIV, Sífilis, HTLV, Soroepidemiologia, índios Kaingang, Brasil.

SUMMARY *- This study investigated the prevalence of HIV, HTLV and Treponema pallidum infections in 150 Kaingang Indians and in 64 individuals of mixed race Kaingang with non Indians from the Mangueirinha reservation in the state of Paraná, Brazil. The results showed that none of the individuals was positive for HIV 1/2, HTLV 1/2 and Syphilis.*
KEYWORDS *- HIV, Syphilis, HTLV, Seroepidemiology, Kaingang Indians, Brazil.*

INTRODUÇÃO

Os índios Kaingang pertencem à família lingüística Jê, que constituem um dos cinco povos indígenas mais populosos do Brasil. Habitam as regiões Sul e Sudeste do País, onde ocupam atualmente trinta áreas nos Estados do Paraná, São Paulo, Rio Grande do Sul e Santa Catarina[8].

O processo de aculturação dos indígenas brasileiros e o longo tempo de contato com não indígenas teve como uma das graves conseqüências a exposição desses indivíduos a doenças sexualmente transmissíveis como a sífilis e a AIDS[10].

Dentre as doenças sexualmente transmissíveis que apresentam grande importância em saúde pública destacam-se a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e a Sífilis. A AIDS é causada pelo vírus HIV que infecta células portadoras de CD4, causando uma grave imunodeficiência associada a infecções oportunistas. A sífilis, causada pelo *Treponema pallidum*, possui a capacidade de invadir mucosas ou a pele e pode causar complicações graves como a sífilis cardiovascular, a neurosífilis e a sífilis congênita.

Os vírus linfotrópicos de células T humanas (HTLV) 1/2 são retrovirus associados às leucemias dos linfócitos T, doenças neurodegenerativas e micose fungóide. A presença do HTLV tem sido detectada em vários grupos indígenas americanos e em usuários de drogas injetáveis em diferentes populações do mundo[3]. No Brasil está presente em populações urbanas, índios Guaranis do Sul e várias etnias da região Amazônica[6].

Este estudo teve como objetivo investigar a ocorrência de infecções pelo vírus HIV 1/2, HTLV 1/2 e pelo *Treponema pallidum* na população indígena Kaingang e de mestiços da reserva de Mangueirinha, no Estado do Paraná, Sul do Brasil.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este projeto teve a aprovação do comitê de ética do Conselho Nacional de Pesquisa (CONEP), da Fundação Nacional do Índio (FUNAI) e dos líderes locais da tribo. Participaram voluntariamente do estudo, 214 indivíduos (81 homens [37,85%], 133 mulheres [62,15%], 64 mestiços [29,90%] com idade de 1 a 90 anos média de 29,85 anos) Kaingang moradores da Reserva Indígena de Mangueirinha, Paraná, todos apresentavam bom estado de saúde no momento da avaliação.

Os participantes do estudo responderam a um questionário sobre aspectos socioeconômicos, condições e hábitos de vida, história mórbida pregressa e histórico vacinal. No caso de crianças, as respostas foram fornecidas pelos pais ou responsáveis.

Para obtenção do soro foi realizada a coleta de 5 ml de sangue venoso de cada participante. Após coagulação espontânea este foi centrifugado a 2 000 rpm por 10 minutos, em seguida o soro foi separado, e sendo conservado a –20°C até a sua utilização.

As sorologias para HIV e HTLV foram realizadas no Laboratório Central do Estado do Paraná (LACEN-PR). A presença de anticorpos anti HIV-1 e anti HIV-2 foram detectados por ELISA utilizando-se kits comerciais (BIORAD Hercules, USA) e anti HTLV-1 e anti HTLV-2, com o kit comercial Vironostika HTLV-1/2 (Bio Merrieux Marcy l'Etoile, França). A pesquisa de anticorpos anti *Treponema pallidum* foi realizada através da metodologia do *Veneral Disease Research Laboratory* (VDRL) modificada para a técnica *Unheated Serum Reagin* (USR), utilizando-se o kit comercial Wiener (Rosário, Argentina).

RESULTADOS

Nenhum dos indivíduos participantes do estudo apresentou marcadores sorológicos de infecção por HIV 1, HIV 2, HTLV 1, HTLV 2 e pelo *Treponema pallidum*.

O questionário respondido pelos participantes demonstrou que 35,9% dos indivíduos tinham a ocupação de dona-de-casa, 25,7% eram estudantes, 16,8% agricultores, 8,4% declararam outras profissões e 13,0% eram crianças. A medicação por via parenteral foi utilizada por 64,9% dos entrevistados e 3,7% afirmaram já ter recebido transfusão sanguínea. Quanto aos hábitos de vida 26,1% afirmaram a pratica do tabagismo, 1,4% etilismo e 0,9% uso de drogas ilícitas.

DISCUSSÃO

O estudo soroepidemiológico permite avaliar a prevalência de doenças em uma determinada população, as quais podem ter sido introduzidas através de novas práticas culturais e ter afetado o estado de saúde/doença dos indivíduos. Avaliações soroepidemiológicas em distintas tribos indíge-

Recebido em 20/03/2008
Aprovado em 29/07/2009
[1]Universidade Federal do Paraná, Hospital de Clínicas, Departamento de Patologia Médica, Laboratório de Imunopatologia, Curitiba (PR), Brasil. [2]Laboratório Central do Estado do Paraná, Laboratório de Imunologia, Curitiba (PR) Brasil.

nas brasileiras da região amazônica revelaram uma prevalência variando de 01 a 40% de portadores do vírus HTLV[4]. Na região Sul do Brasil foi descrita a presença de 5,76% de portadores do HTLV II em uma tribo Guarani do Rio das Cobras no estado do Paraná[6]. Estudos soroepidemiológicos em índios Kaingang são escassos. Recentemente, Ferreira *et al.* avaliaram a presença de marcadores de hepatite B e C em índios Kaingang do Estado do Paraná e observaram um portador do vírus da hepatite C[2].

Os resultados do presente estudo demonstraram ausência de portadores de anticorpos contra HTLV 1 e 2, em índios Kaingang e mestiços da reserva de Mangueirinha. Esses resultados sugerem que os índios Kaingang se diferenciam de outras populações indígenas, uma vez que estes anticorpos tem sido frequentemente observados em várias tribos indígenas da região amazônica e em índios Guarani do Sul do Brasil[3,6]. Diferentes estudos genéticos têm demonstrado que embora as populações Kaingang e Guarani habitem a mesma região geográfica, essas apresentam importante diferença genética entre si[9,1]. Portanto esses resultados sugerem que a suscetibilidade a infecção pelo HTLV em populações indígenas pode estar relacionada a fatores genéticos distintos entre as mesmas, além da exposição a fatores ambientais e diferentes hábitos de vida.

Tem-se descrito crescente número de casos de infecção pelo HIV em populações indígenas brasileiras[7], os quais surgiram em conseqüência do envolvimento sexual com não indígenas, facilitado por obras dentro de terras indígenas[10]. Campanhas educativas e preventivas da doença em populações indígenas estão sendo desenvolvidas e colaboram para diminuição da incidência desses casos[5]. Neste estudo demonstramos a ausência de casos de infecção pelo HIV e pelo Treponema pallidum, tanto nos índios Kaingang como nos mestiços. Apesar desta tribo apresentar uma alta taxa de miscigenação, esses dados indicam que a prevenção de doenças sexualmente transmissíveis na tribo Kaingang de Mangueirinha tem sido eficaz.

Futuros estudos de caracterização genética desta população são encorajados, pois a ausência de portadores de anti HTLV 1/2 em contraste com índices de até 40% em outras tribos indígenas podem esclarecer aspectos importantes desta infecção.

REFERÊNCIAS

1- Belich M.P.; Madrigal JA, Hildebrand WH, Zemmour J, Willians RC, Luz R, Petzl-Erler ML, Parham P. Unusual HLA-B alleles in two tribes of Brazilian Indians. Nature, 28:326-329, 1992.

2- Ferreira A, Greca D, Tavares E, Moriya Y, Spelling F, Boeira M, Dos Santos S, de Messias-Reason I. Soroepidemiologia da hepative B e C em índios Kaingang do Sul do Brasil. Rev Panam Salud Publica, 20(4): 230-235, 2006.

3- Hall WW, Ishak R, Zhu SW, Novoa P, Eiraku N, Takahashi H, Ferreira Mda, Azevedo V, Ishak MO, Ferreira Oda, Monken C, Kurata T. Human T lymphotropic virus type II (HTLV-II) epidemiology, molecular properties and clinical features of infection. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol, 13(1):204-214, 1996.

4- Ishak R, Vallinoto AC, Azevedo VN, Ishak Mde O. Epidemiological aspects of retrovirus (HTLV) infection among Indian populations in the Amazon Region of Brazil. Cad. Saúde Publica, 19(4):901-914, 2003.

5- Linn JG, Garnelo L, Husaini BA, Brown C. Benzaken AS, Stringfield YN. HIV prevention for indigenous people of the Amazon basin. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 47(6):1009-1015, 2001.

6- Menna-Barreto M, Bender AL, Bonatto SL, Freitas LB, Salzano FM, Tsuneto LT, Petzl-Erler ML. Human T-cell lymphotropic virus type II in Guarani Indians, Southern Brazil. Cad Saúde Pública, 21(6):1947-51, 2001.

7- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Povos Indígenas na prevenção das DST e AIDS. Disponível em www.aids.gov.br. Acesso em Agosto de 2007.

8- VEIGA, J.; D`ANGELIS, W. R. Kaingang. Disponível em www.portalkaingang.org. Acesso em Maio de 2005.

9- Weg-Remers S, Brenden M, Schwarz E, Witzel K, Scheneider PM, Guerra LK, Rehfeldt IR, Lima MT, Hartmann D, Petzl-Erler ML, de Messias IJ, Mauff G. Major histocompatibility complex (MHC) class III genetics in two Amerindian tribes from southern Brazil: the Kaingang and Guarani. Human Genetics, 100:548-556, 1997.

10- Wiik, F.B. Contact, epidemics and the body as agents of change: a study of AIDS among the Xokleng Indians in the State of Santa Catarina, Brazil. Cad Saúde Pública, 17(2):397-406, 2001.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:
Profª. Iara de Messias-Reason
Rua Padre Camargo, 280
CEP 80069-900, Curitiba PR, Brasil.
Fone: +55-41-3360-1800/ramal 6523;
E-mail: iaramessias@yahoo.com.br

Sistema Nacional de Acreditação
DICQ
O mais completo organismo de acreditação de laboratórios clínicos da América Latina
Patrocinado pela
Sociedade Brasileira de Análises Clínicas
SBAC
Instituição Acreditadora da
ONA Organização Nacional de Acreditação
Saiba mais.
Acesse: www.dicq.org.br
Telefone 21 2187-0822

Triagem dos perfis lipídico e glicídico em caminhoneiros que trafegam no centro unificado de fronteira, entre Brasil e Argentina*

Screen of the profiles of lipid and glucose in truck drivers that transite in the unified center of border, among Brazil and Argentina

COSER, Janaina[1]; FONTOURA, Simone[1]; FONTOURA, Taiane[2] & RIZZI, Caroline[3]

RESUMO - Introdução: Atualmente no Brasil, as doenças cardiovasculares (DCVs) são as patologias de maior morbimortalidade. Os principais fatores de risco são má alimentação, sedentarismo, tabagismo, etilismo, obesidade, dislipidemias, *Diabetes mellitus* e estresse. O objetivo do estudo foi avaliar os perfis lipídico e glicídico e identificar fatores de risco associados às doenças cardiovasculares em caminhoneiros. Materiais e Métodos: A amostra foi composta por 45 caminhoneiros que passaram pelo Centro Unificado de Fronteira, entre Brasil e Argentina, nos dias 23 e 24 de abril e 21 de maio de 2007. Foi avaliado o índice de massa corporal, a circunferência abdominal, a pressão arterial, hábitos alimentares, tabagismo e história familiar de DCVs. O perfil lipídico foi definido pelas determinações do colesterol total, HDL e LDL colesterol, triglicerídeos; e o perfil glicídico, através da glicemia de jejum. Resultados: Foram encontrados 33 casos de dislipidemias, classificados em hipercolesterolemia (33%), hiperlipidemia mista (15%) e hipertrigliceridemia (30%). Os fatores de risco presentes foram: obesidade (42%), obesidade visceral (78%), hipertensão (47%) e tabagismo (20%). Conclusão: Mesmo se referindo a um grupo específico, o trabalho foi importante, pois identificou fatores de risco presentes na categoria profissional de motoristas de caminhão e com isso sua maior predisposição ao desenvolvimento de DCVs.
PALAVRAS-CHAVE - Dislipidemias. Doenças cardiovasculares. Fatores de risco.

SUMMARY *- Introduction: Nowadays in Brazil, the cardiovascular diseases (CVDs) are the major morbidities pathologies. The main cause of these pathologies is improper lifestyle that results in risk factors as: bad feeding, sedentary lifestyle, smoking, alcoholism, obesity, dyslipidemia, Diabetes mellitus and stress. This study had as objective the lipid and glucose profiles evaluation, and the identification of risk factors related to the truck drivers CVDs development. Materials and Methods: The sample was composed by 45 truck drivers that went by the Unified Center of Border, among Brazil and Argentina, at the days April 23, April 24 and May 21, 2007. The study evaluated the CMI (Corporal mass index), the abdominal circumference and the arterial pressure and investigated the physical activity practice, alimentary behavor, tobacco consumption, coronary artery disease family history and Diabetes mellitus. The lipid profile was defined by the biochemical determinations of the total cholesterol, the HDL fraction, the LDL fraction, triglyceride, and the glucose profile, through the fast glycemia. Results: The study demonstrated that 33 of dislipidemias cases classified at hypercholesterolemia (33%), mingle hiperlipidemia (15%) and hypertriglyceridemia (30%). The risk factors showed were obesity (42%), visceral obesity (78%), hypertension (47%) and smoke (20%). Conclusion: Although the data presented in this study refers to only one place and a specific group, the work was important, because it evaluated the risk factors exhibition extension that the truck drivers' professional category is submitted, and with that its largest predisposition to the development of CVDs.*
KEYWORDS *- Dyslipidemia. Cardiovascular diseases. Risk factors.*

INTRODUÇÃO

Desde a década de 60 as doenças cardiovasculares (DCVs) vêm apresentando um aumento progressivo em todo o mundo, sendo que no Brasil essas enfermidades são a principal causa de morbimortalidade, acontecendo em idade precoce e por conseguinte, diminuindo alguns anos na idade reprodutiva (BARATA, 1997; GRILLO *et al.*, 2005).
A doença arterial coronariana (DAC), está entre as principais DCVs, destacando-se a aterosclerose, doença inflamatória crônica de origem multifatorial, que ocorre em resposta a agressão endotelial, cujas principais conseqüências são o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral (RIEGEL, 1996; LEHNINGER, 2000; IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2007).
A ação direta de fatores de risco como fumo, hipertensão e hipercolesterolemia (elevação do colesterol LDL), diminui a resposta vasodilatadora do vaso, além de aumentar a permeabilidade da íntima às lipoproteínas plasmáticas (PARASKEVAS, MIKHAILIDIS & LIAPIS, 2007; PENNATHUR & HEINECKE, 2007). As partículas de LDL colesterol (LDL-C) ficam retidas no espaço subendotelial, sofrem oxidação (processo que modifica seu arranjo molecular e sua função), iniciando a aterogênese (RIEGEL, 1996; NITENBERG, COSSON & PHAM, 2006). A presença de partículas de LDL-C oxidadas induz o surgimento de moléculas de adesão leucocitária na superfície endotelial. Com isso, ocorre a migração de monócitos que se diferenciam em macrófagos e captam estas lipoproteínas modificadas, formando as células espumosas, principais componentes da placa aterosclerótica (BRAUNWALD, ZIPES & LIBBY, 2003).
Eventualmente, estas placas podem se romper e desta forma, as substâncias do seu interior entram em contato com o sangue provocando coagulação sanguínea e conseqüentemente, obstrução do vaso (BRAUNWALD, ZIPES & LIBBY, 2003).
Vários estudos apontam que o desenvolvimento das DCVs está relacionado diretamente com fatores de risco como: dislipidemia, tabagismo, hipertensão, resistência insulínica, *Diabetes mellitus*, stress, obesidade, hábitos alimentares inadequados e sedentarismo (MARTINS *et al.*, 1995; KASHYAP, 1997; GRUNDY *et al.*, 1998; PENNATHUR & HEINECKE, 2007; WILKINSON & COCKCROFT, 2007).
A dislipidemia, caracterizada por anormalidades qualitativas ou quantitativas das lipoproteínas plasmáticas, pode ser diagnosticada laboratorialmente através da avaliação do perfil lipídico do indivíduo (IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2007).

Recebido em 10/04/2008
Aprovado em 28/05/2009
*Universidade de Cruz Alta – UNICRUZ - Cruz Alta, RS; Laboratório de Análises Clínicas Clinilabor -São Borja, RS.
[1]Acadêmicas do Curso de Biomedicina - UNICRUZ.
[2]Acadêmica do Curso de Biomedicina IESA – Instituto Cenecista de Ensino Superior de Santo Ângelo
[3]Farmacêutica Bioquímica, Professora da UNICRUZ – e-mail: ccrizzi@yahoo.com.br

A elevação da fração LDL-C sanguíneo é a dislipidemia mais comum, que favorece o depósito e a oxidação dos lipídeos na parede dos vasos, ocasionando o aparecimento de placas de ateroma e conseqüentemente, aumentando as probabilidades de um ataque cardíaco (FRANÇA, 2002; CASTRO *et al.*, 2004). Estudos também indicam que a hipertrigliceridemia está associada ao aumento do risco de DAC pelo efeito aterogênico direto das lipoproteínas ricas em triglicerídeos (SCHIAVO, LUNARDELLI & OLIVEIRA, 2003).

Por outro lado, a fração HDL colesterol (HDL-C) favorece o equilíbrio no transporte do LDL-C devido à sua propriedade de transportar lipídeos, principalmente o colesterol, dos tecidos periféricos para o fígado, de onde é excretado através da bile (LEHNINGER, 2000; LIMA & COUTO, 2006).

A atividade física regular é importante para o controle das dislipidemias e portanto, no tratamento das DCVs. (SIQUEIRA, L.O. *et al.*, 2006; IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e prevenção da Aterosclerose, 2007). Isso porque os exercícios ampliam a habilidade do tecido muscular em consumir ácidos graxos e aumentam a atividade da enzima lipoprotéica no músculo, removendo o excesso de lipídeos da circulação sanguínea (BLOMHOFF, 1992 *apud* CIOLAC & GUIMARÃES, 2004).

Além disso, já foi demonstrado no meio científico que os hábitos alimentares apresentam-se como marcadores de risco diretos para as doenças coronarianas (DC), já que o consumo elevado de colesterol, ácidos graxos saturados e gorduras *trans*, e o baixo consumo de fibras, participam na etiologia das dislipidemias, obesidade, *Diabetes mellitus* e hipertensão (CERVATO *et al.*, 1997). Os conteúdos alimentares de colesterol (frios, vísceras, carne, embutidos, leite e derivados) e de gorduras saturadas (margarina, carnes gordurosas, leite e derivados), influenciam diretamente nos níveis lipídicos plasmáticos, em especial a colesterolemia. Assim como os ácidos graxos *trans*, presentes em alimentos com gordura vegetal hidrogenada (bolachas, sorvetes, tortas, *croissants*, alimentos do tipo "*fast-foods*"), aumentam os níveis de LDL-C e diminuem a concentração de HDL-C no sangue (Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias Detecção, Avaliação e Tratamento, 1994; IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e prevenção da Aterosclerose, 2007).

Van Itallie (1992) destaca que os mecanismos pelos quais o aumento de peso contribui para o aumento da incidência de DCVs são múltiplos, incluindo alterações no metabolismo da glicose e dos lipídeos. Sendo que, a associação da dislipidemia com o excesso de peso, juntamente com o acúmulo de gordura na região mesentérica (obesidade visceral) já foi verificada em diferentes estudos (VINIK, 2005; BAMBA & RADER 2007).

A *Diabetes mellitus*, também representa um importante fator de risco para a DAC, já que contribui para alterações no metabolismo dos lipídeos (Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias Detecção, Avaliação e Tratamento, 1994). As principais alterações lipídicas dos diabéticos são a hipertrigliceridemia, redução do HDL-C e formação de partículas pequenas e densas de LDL-C (Consenso Brasileiro Sobre Diabetes, 2002).

Além dos fatores de risco citados anteriormente, a hipertensão arterial, assim como o tabagismo, lesa o endotélio, produz radicais livres de oxigênio, podendo desencadear desta forma, um processo inflamatório nos vasos (FRANÇA, 2002).

Ademais, na discussão sobre o risco de DCVs em populações específicas, é importante considerar a relação entre o indivíduo e o seu local de trabalho, mais precisamente com a função exercida pelo trabalhador. A atenção à categoria profissional de motoristas de caminhão, ganha importância quanto ao propósito de poder ser dimensionado os fatores de risco que estes profissionais estão expostos (BATISTA & VICTOR, 2006). Portanto, o presente estudo teve como objetivo a avaliação dos perfis lipídico e glicídico e a identificação de fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares em caminhoneiros que trafegaram no Centro Unificado de Fronteira entre o Brasil e Argentina.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo, caracterizado como observacional descritivo transversal, constou de 50 caminhoneiros com idades entre 28 e 65 anos, que trafegaram no Centro Unificado de Fronteira entre a cidade de São Borja – RS/Brasil e Santo Tomé – Província de Corrientes/Argentina, durante os dias 23 e 24 de abril, e 21 de maio de 2007, e aceitaram participar deste estudo, assinando o Termo de Compromisso Livre e Esclarecido. No entanto, foram descartados da pesquisa 5 indivíduos pela não obediência do jejum antes da coleta.

Foram realizados inquéritos clínico-bioquímico e alimentar. O exame clínico envolveu medidas antropométricas (peso, altura, circunferência abdominal) e de pressão arterial. Já o inquérito bioquímico consistiu na avaliação do perfil lipídico e glicídico, no soro e plasma respectivamente, colhidos através de punção venosa, após 12 horas de jejum por parte dos participantes.

O perfil lipídico, definido pelas determinações bioquímicas do colesterol total (CT), HDL-C, TG e do LDL-C (IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e prevenção da Aterosclerose, 2007), e o perfil glicídico, determinado através da glicemia em jejum, foram avaliados no Laboratório de Análises Clínicas, Clinilabor, da cidade de São Borja. As dosagens foram realizadas a partir das seguintes metodologias: para glicemia de jejum e CT, Método Enzimático Colorimétrico (BIOTÉCNICA DIAGNÓSTICA, 2007); HDL-C, Método Precipitante-Ácido Fosfotúngstico (BIOTÉCNICA DIAGNÓSTICA, 2007); TG, Método Enzimático - Trinder (LABTEST DIAGNÓSTICA, 2007). As frações LDL-C e VLDL colesterol (VLDL-C) foram calculadas pela fórmula de Friedewald, (LDL-C = CT – HDL-C – TG/5) considerando apenas valores de triglicerídeos inferiores a 400 mg/dl. Nos casos de hipertrigliceridemia (TG >400 mg/dl), o LDL-C foi obtido por dosagem direta através do Método Enzimático Colorimétrico (BIOTÉCNICA DIAGNÓSTICA, 2007).

Por meio de entrevista obtiveram-se dados sobre o estilo de vida dos participantes – tabagismo, hábitos alimentares (consumo de proteínas de origem animal, gorduras saturadas e colesterol), prática de exercícios físicos – e a respeito da história familiar (histórico de doenças cardiovasculares). Estas informações foram importantes para identificar os fatores de risco de desenvolvimento de DAC presentes no grupo estudado.

O peso corporal foi verificado em balança analógica com capacidade para 150Kg e precisão de 0,5Kg, da marca Bender®. Com auxílio de uma fita métrica aferiram-se a medida da circunferência abdominal e a altura dos participantes. A obesidade foi determinado pelo cálculo do índice de massa corporal, através da relação peso/altura^2 (Kg/m^2), sendo considerados obesos os indivíduos que apresentaram valores iguais ou maiores do que 30 kg/m^2, e com sobrepeso os que apresentaram valores iguais ou maiores do que 25 kg/m^2. (Diretrizes para cardiologistas sobre Excesso de peso e Doença Cardiovascular, 2002). Já medidas da circunferência abdominal ≥ a 94 cm, foram conside-

radas como obesidade visceral (IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2007).
A pressão arterial foi aferida no braço direito de cada paciente na posição sentada, após pelo menos cinco minutos de descanso, através do método indireto, com técnica auscultatória e com esfigmomanômetro aneróide. Foram considerados hipertensos os indivíduos com pressão arterial sistólica ≥ a 140 mmHg, e pressão diastólica ≥ a 90 mmHg, ou em uso de drogas anti-hipertensivas (V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2007).
Para a distribuição dos casos em resultados desejáveis, limítrofes e alterados seguiram os valores de referência do Projeto Diretrizes: Prevenção da Aterosclerose – Dislipidemia (2004). Para a classificação das dislipidemias, adotaram-se os valores de referência da IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2007) Os critérios para avaliação da glicose seguiram os valores de referência do Consenso Brasileiro sobre Diabetes (2002). A análise dos dados foi realizada através da distribuição percentil.

RESULTADOS

A análise do perfil lipídico da população estudada revela que 45% dos indivíduos apresentam valores de colesterol total aumentados (Tabela 1) e 42% possuem elevação do LDL colesterol (Tabela 2). Além disso, 29% dos participantes do estudo demonstram níveis elevados de triglicerídeos (Tabela 3). Já, o HDL colesterol mostrou valores desejáveis em 84% dos casos (Tabela 4).
O estudo da classificação identificou e distribuiu 33 casos de dislipidemias, predominando a hipertrigliceridemia isolada (Tabela 5).
O perfil glicídico demonstra que apenas 7 indivíduos (16%) apresentam intolerância a glicose, sem nenhum caso de *Diabetes Mellitus* presente na amostra estudada (tabela 6).
A distribuição dos fatores de risco cardiovascular analisados está demonstrada na tabela 7. Houve predomínio de cinco ou mais fatores de risco na população em estudo.
A prevalência dos fatores de risco analisados entre os caminhoneiros está demonstrada no gráfico 1, estando as dislipidemias presentes em 73% dos casos.

TABELA I
Valores de Colesterol Total de caminhoneiros (n=45) que trafegaram no Centro Unificado de Fronteira, entre Brasil e Argentina, nos dias 23/24 de abril e 21 de maio de 2007

	Resultados	
Valores	Casos	(%)
Desejáveis (< 200 mg/dL)	10	22
Limítrofes (200 - 239 mg/dL)	15	33
Aumentados (≥ 240 mg/dL)	20	45
Total	45	100

TABELA II
Valores de Colesterol LDL de caminhoneiros (n=45) que trafegaram no Centro Unificado de Fronteira, entre Brasil e Argentina, nos dias 23/24 de abril e 21 de maio de 2007

	Resultados	
Valores	Casos	(%)
Desejáveis (< 130 mg/dL)	19	42
Limítrofes (130 - 159 mg/dL)	7	16
Aumentados (≥ 160 mg/dL)	19	42
Total	45	100

TABELA III
. Valores de Triglicerídeos de caminhoneiros (n=45) que trafegaram no Centro Unificado de Fronteira, entre Brasil e Argentina, nos dias 23/24 de abril e 21 de maio de 2007

	Resultados	
Valores	Casos	(%)
Desejáveis (< 150 mg/dL)	23	51
Limítrofes (150 – 199 mg/dL)	9	20
Aumentados (≥ 200 mg/dL)	13	29
Total	45	100

TABELA IV
. Valores de Colesterol HDL de caminhoneiros (n=45) que trafegaram no Centro Unificado de Fronteira, entre Brasil e Argentina, nos dias 23/24 de abril e 21 de maio de 2007

	Resultados	
Valores	Casos	(%)
Desejáveis (< 150 mg/dL)	23	51
Limítrofes (150 – 199 mg/dL)	9	20
Aumentados (≥ 200 mg/dL)	13	29
Total	45	100

TABELA V
.Classificação dos casos de dislipidemias (n=33), em caminhoneiros que trafegaram no Centro Unificado de Fronteira, entre Brasil e Argentina, nos dias 23/24 de abril e 21 de maio de 2007

	Resultados
Categoria	Casos
TG isolado e elevado	10
LDL isolado e elevado	11
LDL elevado + TG elevado	5
HDL diminuído isolado ou associado a LDL elevado e/ou TG elevado	7
Total	33

TABELA VI
.Valores de Glicemia de Jejum de caminhoneiros (n=45) que trafegaram no Centro Unificado de Fronteira, entre Brasil e Argentina, nos dias 23/24 de abril e 21 de maio de 2007

	Resultados	
Valores	Casos	(%)
Desejáveis (< 99 mg/dL)	38	84
Intolerante a glicose (100 - 125mg/dL)	7	16
Total	45	100

TABELA VII
.Distribuição dos fatores de risco associados ao desenvolvimento de DAC, em caminhoneiros (n=45) que trafegaram no Centro Unificado de Fronteira, entre Brasil e Argentina, nos dia 23/24 de abril e 21 de maio de 2007

	Resultados	
Fatores de risco presentes	Casos	(%)
Até dois	4	9
Até quatro	18	40
Cinco ou mais	23	51
Total	45	100

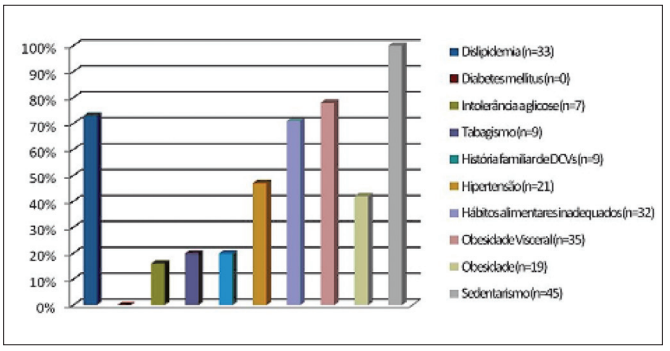


Gráfico1. Prevalência de fatores de risco associado ao desenvolvimento de DAC em caminhoneiros (n=45) que trafegam no Centro Unificado de Fronteiras entre Brasil e Argentina, nos dias 23/24 de abril e 21 de maio de 2007

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Do ponto de vista epidemiológico, fator de risco é uma característica ou traço de um indivíduo ou população que está presente precocemente na vida e associa-se ao aumento do risco de desenvolver uma doença futura. Pode ser um comportamento (tabagismo, hábitos alimentares), traço herdado (história familiar), ou uma avaliação laboratorial (por exemplo, colesterol). Com relação às DCVs, vários fatores de risco são modificáveis e estudos demonstram que a redução destes fatores diminui o risco vascular (BRAUNWALD, ZIPES & LIBBY, 2003).

A associação entre dislipidemias e aterosclerose é universalmente aceita pela comunidade científica, sendo a maioria dos dados utilizados para estabelecer com segurança este vínculo, obtidos através da análise de valores bioquímicos das dosagens de CT, TG, HDL-C e LDL-C (Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias Detecção, Avaliação e Tratamento, 1994).

Ao analisar os valores de CT (Tabela 1) observa-se que 45% dos casos se encontram em níveis elevados, já 42% dos participantes apresentam LDL-C aumentados (Tabela 2). Conforme Shaefer (2002) a gordura saturada é a principal causa alimentar de elevação do colesterol plasmático, já que os ácidos graxos saturados aumentam, principalmente, os níveis de LDL-C pela redução de sua depuração da circulação, devido à diminuição na síntese de receptores para esta lipoproteína. Assim, quanto mais tempo partículas de LDL-C permanecerem na circulação sanguínea, mais sujeitas ficam a alterações qualitativas, decorrentes de processos de oxidação e glicação.

A LDL oxidada e glicada é altamente imunogênica e induz uma resposta inflamatória na parede vascular levando a formação da placa aterosclerótica. Sua participação na aterogênese continua até a ruptura da placa e trombogênese, pois induz apoptose em células endoteliais e musculares lisas, aumenta a produção de metaloproteinases que digerem a matriz, fragilizando a cápsula e exacerbando a inflamação, ocorrendo desta forma, o desenvolvimento do trombo (SIQUEIRA, ABDALLA & FERREIRA, 2006).

A avaliação da tabela 3 aponta que 20% dos participantes se encontram na faixa limítrofe de triglicerídeos e 29% dos participantes se encontram com os valores de triglicerídeos aumentados. Atualmente, sabe-se que a elevação dos triglicerídeos no soro está relacionada com o aumento do risco de doenças coronarianas, pelo efeito aterogênico direto das lipoproteínas ricas em triglicerídeos, particularmente a VLDL. O tamanho desta partícula depende da disponibilidade de triglicerídeos no fígado, sendo que, a VLDL muito grande (rica em TG), é secretada quando está ocorrendo síntese excessiva de triglicerídeos hepático, como na obesidade, *Diabetes mellitus* e no consumo de álcool (SCHIAVO, LUNARDELLI & OLIVEIRA, 2003).

Por outro lado, a tabela 4 revela a distribuição percentil dos níveis de HDL-C, demonstrando valores desejáveis em 84% dos casos, um dado satisfatório, pois além desta lipoproteína fazer o transporte reverso do colesterol plasmático, possui ação antioxidante, inibe a expressão de moléculas de adesão celular, induz a produção de óxido nítrico, regula a coagulação sanguínea e a atividade plaquetária; sendo portanto, importante na prevenção da DAC (BRAUNWALD, ZIPES & LIBBY, 2003; LIMA & COUTO, 2006; BRUCHERT & HANSEL, 2007).

A classificação dos 33 casos de dislipidemias (Tabela 5) revelou o predomínio de hipertrigliceridemia isolada, que pode ser explicado pelos hábitos alimentares inadequados e a falta de atividade física por parte dos participantes. Considerando a relação positiva entre alimentação rica em ácidos graxos saturados, colesterol, gorduras *trans*, e os níveis lipídicos plasmáticos, acredita-se que a atividade profissional dos caminhoneiros, conforme relatado por eles, não os permitem fazer muitas escolhas saudáveis para suas refeições, nem definir horário para realizá-las. Por isso, eles acabam abrindo mão de comidas mais práticas, rápidas, que geralmente são ricas em gorduras *trans*, gorduras saturadas e colesterol.

Valores diminuídos de HDL-C isolado ou associado à LDL-C elevado e/ou TG elevado, representaram 22% dos casos de dislipidemia e a hipercolesterolemia isolada (LDL-C ≥ 160 mg/dL) abrangeu 33% dos indivíduos com dislipidemia. Além disso, vários estudos identificaram a associação entre DAC e hiperlipidemia mista por causas alimentares, o que é preocupante, pois nesta situação clínica formam-se as partículas de LDL densas e aterogênicas (Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias Detecção, Avaliação e Tratamento, 1994). Nesta pesquisa, a hiperlipidemia mista (LDL-C ≥ 160 mg/dL e TG ≥ 150 mg/dL) predominou em 15% dos desarranjos lipêmicos.

Na tabela 7 tem-se a distribuição dos fatores de risco presentes nos participantes do estudo, demonstrando que 51% deles apresentam cinco ou mais fatores de risco. Segundo a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2007), a estimativa do risco de doença aterosclerótica resulta do somatório do risco causado por cada um dos fatores de risco, mais a potenciação causada por sinergismo entre eles, assim, quanto mais fatores de risco presentes no indivíduo, maior a probabilidade de desenvolver uma DAC.

Como mostra o gráfico 1, apesar das dislipidemias constituírem risco independente de DAC, outros fatores de risco também aumentam a prevalência de eventos coronarianos. Desta forma, ao avaliar o tabagismo como um fator de risco, observou-se uma prevalência de 20% de fumantes. O risco de coronariopatia que advém do tabagismo envolve as grandes quantidades de radicais livres de oxigênio liberados com a combustão do fumo, que quando inalados provocam peroxidação lipídica e lesão endotelial. Além disso, o tabagismo diminui o HDL-C sanguíneo, aumentam a agregação plaquetária e causa vasoconstrição contribuindo para a elevação da pressão arterial (Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias Detecção, Avaliação e Tratamento, 1994; FRANÇA, 2002).

Já o aumento da pressão arterial correlaciona-se amplamente com o risco de infarto do miocárdio, pois impõe o

aumento da tensão sobre o miocárdio, manifestada como rigidez e hipertrofia, que acelera o desenvolvimento de aterosclerose dentro das artérias coronárias (BRAUNWALD, ZIPES & LIBBY, 2003).

A prevalência de hipertensão arterial sistólica e diastólica foi de 47%. Este fato pode ser devido à tensão no trabalho imposta nesta categoria, que é reconhecidamente elevada. Batista & Victor (2006) relatam que a tensão no trabalho está associada a respostas de pressão sanguínea para tarefas ditas não controláveis, ou seja, com baixo poder de decisão. Todavia, este trabalho demonstra apenas valores médios, e para medidas de prevenção deve-se avaliar cada caso individualmente.

De acordo com a tabela 6, não foi encontrado nenhum caso de *Diabetes mellitus*, e apenas 7 indivíduos apresentaram-se intolerantes à glicose (valores de glicose entre 100 e 125 mg/dL). Todavia, a presença de hiperglicemia, mesmo não havendo *Diabetes mellitus*, causa glicação das partículas de LDL-C, modificando as suas características nativas, da mesma maneira que a oxidação; tornando-as agressivas ao endotélio vascular (FRANÇA, 2002; LEE, KIM & BAE, 2002; NITENBERG, COSSON & PHAM, 2006).

A literatura não fornece dados sobre a prevalência desta condição clínica em grupos populacionais específicos, como os pertencentes a determinadas categorias profissionais (BATISTA & VICTOR, 2006). No entanto, o fato de tratar-se de uma amostra pequena, não afasta a preocupação, devido às conseqüências que poderão advir para estes trabalhadores, se não tiverem um controle glicêmico. Ainda mais se for levado em conta que na resistência a insulina, os TG são transferidos da VLDL para LDL-C e HDL-C em troca de ésteres de colesterol. Com isso, a lipase hepática, que também está com a atividade aumentada, hidrolisa o LDL-C e o HDL-C, gerando partículas de LDL pequenas e densas, além de hipertrigliceridemia e diminuição do HDL-C (BRUNZELL & HOKANSON, 1999 *apud* SIQUEIRA, ABDALLA & FERREIRA, 2006).

Indivíduos com sobrepeso e obesidade, freqüentemente apresentam elevações leves a moderadas dos níveis séricos de triglicerídeos e níveis séricos mais baixos de HDL-C (Diretrizes para cardiologistas sobre Excesso de peso e Doença Cardiovascular, 2002). Neste estudo a amostra constituiu-se de 19 caminhoneiros com obesidade (42%), 20 caminhoneiros com sobrepeso (44%) e 35 indivíduos (78%) com obesidade visceral.

Cercato *et al* (2000), relataram em um estudo com 474 obesos, um aumento da prevalência de hipertensão arterial sistêmica, *Diabetes mellitus* e hipertrigliceridemia com o aumento do peso, concluindo que a obesidade está claramente associada com o risco de desenvolver DCVs.Assim como uma pesquisa realizada por Carneiro *et al* (2003) a qual apontou a forte relação do sobrepeso e obesidade com alterações no perfil lipídico e constataram que a distribuição central da gordura corporal contribui principalmente para o desenvolvimento da hipertensão arterial.

Vinik (2005) também relacionou o excesso de peso, associado ao acúmulo de gordura na região mesentérica, ao maior risco de doença aterosclerótica. Ao ser estimulada pela ação da insulina, catecolaminas e cortisol, a gordura mesentérica secreta substâncias que atuam no processo de aterogênese (GIORGINO, LAVIOLA & ERIKSSON, 2005 *apud* RIBEIRO FILHO *et al.*, 2006). Entre estas substâncias estão as citocinas, que modulam a hiperlipemia pós-prandial, caracterizada pelo aumento dos triglicerídeos após uma refeição. Neste quadro clínico, ocorre menor vasodilatação do endotélio, maior quantidades de radicais livres, maior oxidação lipídica e formação de partículas pequenas e densas de LDL-C (KOLOVOU *et al.*, 2005 apud RIBEIRO FILHO *et al.*, 2006).

Atualmente, está comprovado que a atividade física regular constitui medida auxiliar para o controle das dislipidemias. A prática de exercícios físicos aeróbicos promove redução dos níveis plasmáticos de TG e aumento do HDL-C (PRADO & DANTAS, 2002; IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e prevenção da Aterosclerose, 2007). Entretanto, foi relatada pelos participantes a dificuldade da prática regular e contínua de exercícios, devido horários do trabalho, duração das viagens, tempo disponível, o que dificulta esta prática saudável por parte destes profissionais.

Conforme o Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias Detecção, Avaliação e Tratamento (1994), a história familiar de DAC também é considerada um fator de risco para o desenvolvimento desta patologia. Quanto a este dado, 20% dos participantes do estudo relataram histórico de DCVs em familiares de 1º grau.

Embora os dados apresentados neste estudo se refiram a uma única localidade e a um grupo específico, o trabalho foi importante, pois identificou os fatores de risco que a categoria profissional de motoristas de caminhão está submetida, e com isso sua maior predisposição ao desenvolvimento de DAC. Foi apontado que 51% dos participantes possuem cinco ou mais fatores de risco, estando a dislipidemia presentes em 73% dos casos. Portanto, o processo de prevenção de DCVs deve abranger o entendimento de seus mecanismos e a identificação de seus fatores de risco, com o objetivo de estabelecer estratégias de intervenção que reduzam o risco neste grupo populacional.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao laboratório de Análises Clínicas Clinilabor da cidade de São Borja-RS, Dr. Rogério dos Santos Rocha, Comissão Mista Brasilero Argentina para a ponte São Borja Santo Tomé – Delegação de Controle e Mercovia S.A., pela cooperação e incentivo, que proporcionaram condições para a realização deste trabalho. Aos participantes pela compreensão, o que permitiu o desenvolvimento do estudo.

APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, do Centro Universitário Franciscano (UNIFRA), da cidade de Santa Maria, RS; conforme o protocolo número 253.2007.2.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, F.; YAMADA, A.T.; ARAÚJO, M.V.M.; LATORRE, M.R.D.O. & MANSUR, A.J. - Perfil lipídico de indivíduos sem cardiopatia com sobrepeso e obesidade. Arq. Bras. Cardiol., 84 (5): 405-409, 2005.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA E CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Projeto Diretrizes: Prevenção da Aterosclerose – Dislipidemia. Rev. AMRIGS, 48 (1): 43-65, 2004.

BAMBA, V. & RADER, D.J. - Obesity and atherogenic dyslipidemia. Gastroenterology, 132 (6): 2181-90, 2007.

BARATA, R.C.B. - O desafio das doenças emergentes e a revalorização da epidemiologia descritiva. Rev Saúde. Publ., 31 (5): 531-7, 1997.

BATISTA, M.P.L. & VICTOR, E.G. - Escore de Framingham em motoristas de transportes coletivos urbanos de Teresina, Piauí. Arq. Bras. Cardiol., 87 (3): 315-320, 2006.

BIOTÉCNICA DIAGNÓSTICA - Disponível em: <http://www.biotecnicalt-

da.com.br/produtos/cat.pdf >acesso em: 24 de junho de 2007.

BLOMHOFF, J.P. – Lipoproteins, lipases and the metabolic cardiovascular syndrome. Cardiovasc. Pharmacol., 20 (8): 22-25, 1992 apud CIOLAC, E.G.; & GUIMARÃES, G.V. - Exercício físico e síndrome metabólica. Rev Bras Med Esporte, 10 (4): 319-324, 2004.

BRAUNWALD, E.; ZIPES, D.P. & LIBBY, P. - Tratado de Medicina Cardiovascular. 6. ed. São Paulo, Roca, 2003, 2 v.

BRUNZELL, J.D. & HOKANSON, J.E. – Dyslipidemia of central obesity and insuline resistance. Diabetes Care, 22 (suppl3): C10-3, 1999 apud SIQUEIRA, A.F.A.; ABDALLA, D.S.P. & FERREIRA, S.R.G. – LDL: da síndrome metabólica à instabilização da placa aterosclerótica. Arq. Bras. Endocrinol., 50 (2): 334-343, 2006.

CARNEIRO, G., FARIA, A.N., RIBEIRO, F.F., GUIMARÃES, A., LERÁRIO, D., FERREIRA, S.R.G. & ZANELLA, M.T. – Influência da distribuição da gordura corporal sobre a prevalência de hipertensão arterial e outros fatores de risco cardiovascular em indivíduos obesos. Rev. Assoc.Med. Bras., 49 (3): 306-311, 2003.

CASTRO, L.C.V.; FRANCESCHINI, S.C.C.; PRIORE, S.E. & PELÚZIO, M.C.G. - Nutrição e doenças cardiovasculares: os marcadores de risco em adultos. Rev. Nutr., 17 (3): 369-377, 2004.

CERCATO, C., SILVA, S., SATO, A., MANCINI, M. & HALPERN, A. – Risco Cardiovascular em Uma População de Obesos. Arq Bras. Endocrinol Metab., 44 (1): 45-48, 2000.

CERVATO, A.M.; MAZZILLI, R.N.; MARTINS, I.S. & MARUCCI, M.F.N. – Dieta Habitual e fatores de risco para doenças cardiovasculares. Curr Atheroscler Reports Brasil, 31 (3): 227-235, 1997.

CIOLAC, E.G.; & GUIMARÃES, G.V. - Exercício físico e síndrome metabólica. Rev Bras Med Esporte, 10 (4): 319-324, 2004.

FRANÇA, H.H. - O Paradoxo da Doença Coronariana. Arq. Bras. Cardiol., 79 (4): 419-421, 2002.

GIORGINO, F.; LAVIOLA, L. & ERIKSSON J.W. – Regional differences of insulin action in adipose tissue: insights from in vivo and in vitro studies. Acta Physiol Scand., 183: 13-30, 2005 apud RIBEIRO FILHO, F.F.; MARIOSA, L.S.; FERREIRA, S.R.G. & ZANELLA, M.T. - Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. Arq. Bras. Endocrinol. Metab., 50 (2): 230-238, 2006.

GRILLO, L.P.; CRISPIM, S.P.; SIEBERT, A.N.; ANDRADE, A.T.W.; ROSSI, A. & CAMPOS, I.C. - Perfil lipídico e obesidade em escolares de baixa renda. Rev. Bras. Epidemiol. 8 (1): 75-81, 2005.

GRUNDY, S.M.; BALADY, G.J.; CRIQUI, M.H.; FLETCHER, P.; GREELAND, P.; HIRATZKA, L.F.; HOUSTON-MILLER, N.; KRIS-ETHERTON, P.; KRUMHOLZ, H.M.; LAROSA, J.; OCKENE, I.S.; PEARSON, T.A.; REED, J.; WASHINGTON, R. & SMITH, S.C.Jr. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA task force on risk reduction. Circulation, 97: 1876-87, 1998.

KASHYAP, M.L. - Cholesterol and atherosclerosis: a contemporary perspective. Ann Acad Med Singapore, 26 (4): 517-23, 1997.

KOLOVOU, G.D., ANAGNOSTOPOULOU, K.K., DASKALOPOULOU, S.S., MIKHAILIDIS, D.P. & COKKINOS, D.V. – Clinical relevance of postprandial lipaemia. Curr Med Chem., 12: 1931-45, 2005 apud RIBEIRO FILHO, F.F.; MARIOSA, L.S.; FERREIRA, S.R.G. & ZANELLA, M.T. - Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. Arq. Bras. Endocrinol. Metab., 50 (2): 230-238, 2006.

LABTEST DIAGNÓSTICA - Disponível em: <http://www.labtest.com.br/?s=3 >. Acesso em: 20 de junho de 2007.

LEE, J.K.; KIM, H.S.; BAE, J.H. - Endothellail dysfunction: its relationship with acute hyperglycaemia and hyperlipidemia. Int. J. Clin. Pract. Suppl. 129: 59-64, 2002.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D.L. & COX, M.M. - Princípios de Bioquímica. 3. ed. São Paulo, Sarvier, 2000, 839p.

LIMA, E.S. & COUTO, R.D. - Estrutura, metabolismo e funções fisiológicas da lipoproteína de alta densidade. J. Bras. Patol. Méd. Lab., 42 (3): 169-178, 2006.

MARTINS, I.S.; COELHO, L.T.; CASAJUS, M.I. & OKANI, E.T. - Smoking, consumption of alcohol and sedentary life style in population grouping and their relationships with lipemic disorders. Rev. Saúde Públ. 29 (1): 38-45, 1995.

NITENBERG, A.; COSSON, E. & PHAM, I. - Postprandial endothelial dysfunction: role of glucose, lipids and insulin. Diabetes Metab., 32 (2): 28-33, 2006.

PARASKEVAS, K.I.; MIKHAILIDIS, D.P. & LIAPIS, C.D. - Internal carotid artery occlusion: association with atherosclerotic disease in other arterial beds and vascular risk factors. Angiology, 58 (3): 329-35, 2007.

PENNATHUR, S. & HEINECKE, J.W. - Oxidative stress and endothelial dysfunction in vascular disease. Curr. Diab. Rep., l7 (4): 257-64, 2007.

PRADO, E.S. & DANTAS, E.H.M. - Efeitos dos Exercícios Físicos Aeróbio e de Força nas Lipoproteínas HDL, LDL e Lipoproteína (a). Arq. Bras. Cardiol. 79 (4): 429-433, 2002.

RIBEIRO FILHO, F.F.; MARIOSA, L.S.; FERREIRA, S.R.G. & ZANELLA, M.T. - Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. Arq. Bras. Endocrinol. Metab., 50 (2):230-238, 2006.

RIEGEL, R.E. – Bioquímica. 2. ed. São Leopoldo, Editora Unisinos, 1996, 401p.

SCHIAVO, M.; LUNARDELLI, A. & OLIVEIRA, J.B. - Influência da dieta na concentração sérica de triglicerídeos. J. Bras. Patol. Med. Lab. 39 (4): 283-288, 2003.

SHAEFER, E.J. – Lipoproteins, nutrition and heart disease. Am. J. Clin. Nutr., 75 (2): 191-212, 2002.

SIQUEIRA, A.F.A.; ABDALLA, D.S.P. & FERREIRA, S.R.G. – LDL: da síndrome metabólica à instabilização da placa aterosclerótica. Arq. Bras. Endocrinol., 50 (2): 334-343, 2006.

SIQUEIRA, L.O.; ZUCCHETTI, E.L.; SCHWARZBACH, D.; MAROSTIKA, L.L.; MOREIRA, J.C.F. & PELIESER, M. - Análise do Metabolismo lipídico e glicêmico em atletas de futsal submetidos a diferentes protocolos de treinamento. Rev. Bras. Anal. Clin., 38 (2): 11, 2006

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias Detecção, Avaliação e Tratamento. Arq. Bras. Cardiol. 63 (suppl I): 1994.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Diretrizes para cardiologistas sobre Excesso de peso e Doença Cardiovascular. Arq. Bras. Cardiol., 78 (suppl I): 1-14, 2002

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e prevenção da Aterosclerose. Arq Bras. Cardiol., 88 (suppl I): 2-19, 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Portal Cardiol. 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Consenso brasileiro sobre diabetes 2002: diagnóstico e classificação do Diabetes Melito e tratamento do Diabetes Melito do tipo 2. – Rio de Janeiro: Diagraphic, 2003.

VAN ITALLIE, T.B. – Obesity: adverse effects on health and longevity. Am. J. Clin. Nutr., 32: 2723-33, 1992.

VINIK, A.I. - The metabolic basis of atherogenic dyslipidemia. Clin Cornerstone, 7: 27-35, 2005.

WILKINSON, I. & COCKCROFT, J.R. - Cholesterol, lipids and arterial stiffness. Adv. Cardiol., 44: 261-77, 2007.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Profª. Caroline Rizzi

Av. XV de novembro, 927

CEP. 99490-000 Tapera - RS

Riscos e Benefícios da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) em mulheres na menopausa*

Risks and Benefits of Hormonal Replacement Therapy (HRT) in women during menopause*

Ana Clara Grings[1], Juliana Kühne[1], Andressa Priscila Gomes[1], Tatiana Jacobsen[1], Ana Clara Cascaes[1] & Gustavo Müller Lara[2]

RESUMO - A menopausa é uma fase da vida em que as gônadas femininas cessam a produção de estrogênio e ocorre então o último sangramento cíclico. A idade média para ocorrência do climatério é de 51 anos mas, em alguns casos, ele pode acontecer precocemente decorrente de vários outros fatores.
O hipoestrogenismo que ocorre nesta etapa altera consideravelmente o organismo, deixando as mulheres vulneráveis aos distúrbios causados pela deficiência de estrógenos. Esta diminuição dos níveis hormonais pode gerar alterações ginecológicas e extra-ginecológicas.
Uma das maneiras mais comuns utilizadas atualmente para controle desta oscilação hormonal é o uso da terapia de reposição hormonal (TRH), à qual já foram agregados diversos riscos e benefícios para a sua utilização.
Quando a opção para redução da sintomatologia do climatério é o uso de suplementação de TRH, deve-se levar em conta que todas as mulheres têm históricos médicos diferentes e que a resposta ao tratamento é individual, o que resulta na necessidade de diferentes doses de TRH. Assim, devemos chamar atenção para o fato de que a reposição hormonal, quando realizada, deve sempre ser individualizada, não sendo possível a padronização de qualquer tratamento utilizado.
Portanto, a decisão de opção pelo tratamento de reposição hormonal, dependerá da aceitação da paciente, sendo que ela deve ser esclarecida sobre as conseqüências da depleção estrogênica no climatério, seus riscos e benefícios, efeitos colaterais e contra-indicações da mesma.
PALAVRAS-CHAVE - Estrógeno, Menopausa, Progestógenos, Terapia de Reposição Hormonal.

SUMMARY *- The menopause is a moment in life where the female gonads stop producing estrogen and then occurs the last cyclic bleeding. Usually it occurs in the age of 51, but in a few cases it happens before due to many others factors.*
The hypoestrogenism at this time takes to many changes in women's organism, and it makes women vulnerable to some disturbs caused by estrogens deficiency. Lower hormonal levels can lead to gynecological e non-gynecological modifications.
One of the most common ways currently used to control the hormonal levels is the Replacement Hormone Therapy, and are already known many risks and benefits related to it.
When the option to reduce the symptoms of the climaterium is the Replacement Hormone Therapy, we have to pay attention to the fact that every woman has a different medical history and that the response to the treatment is individual, what results in the necessity of different doses of hormones, it should always be individualized, so it is not possible to patronize any treatment utilized.
Therefore, the option for the Replacement Hormone Therapy depends on the patient acceptance, always with the explanation about consequences of the lower levels of estrogen at the climaterium, risks and benefits, side effects and contraindications.
KEYWORDS *- Estrogen, Menopause, Progestrogen, Hormonal Replacement Therapy.*

INTRODUÇÃO

A menopausa é uma fase da vida em que as gônadas femininas cessam a produção de estrogênio e ocorre, então, o último sangramento cíclico. Esta deficiência natural do organismo é considerada um evento fisiológico, não patológico, sendo que este evento é geneticamente programado (GIACOMINI e MELLA, 2006; GREENDALE *et al.*, 1999).
O período em que a menstruação já se apresenta irregular é identificado como perimenopausa e no momento em que as menstruações cessam, podemos designar o início da menopausa. O declínio da produção de estrogênio pelos ovários é um processo lento e gradativo, que se estende por alguns anos depois que as menstruações desaparecem. Este processo gradual de redução hormonal também é chamado de climatério e dura aproximadamente 12 meses (MOYA e CALLEJA, 2005; PEDRO *et al.*, 2003).
O fator mais importante para determinar quando irá ocorrer a menopausa é o número de folículos ovarianos. Ainda dentro do útero materno (em torno do quinto mês de gestação), a produção de folículos para, tendo então uma soma aproximada de cinco a sete milhões de folículos. O número destes folículos começa a decair ao longo da vida da mulher, independente de qualquer ciclo hormonal ou do estado fisiológico da mulher até o período da perimenopausa. Nesta etapa a perda folicular é acelerada e esta fase irá determinar a idade de ocorrência da menopausa (GIACOMINI e MELLA, 2006; GREENDALE *et al.*, 1999).
A idade média para ocorrência do climatério é de 51 anos, mas em alguns casos, ele pode acontecer precocemente decorrente de vários outros fatores como histerectomia, falência ovariana, hiperprolactinemia, hipotireoidismo, tumores hipotalâmicos, doenças auto-imunes, entre outras (ALDRIGHI *et al.*, 2005; GIACOMINI e MELLA, 2006).
O diagnóstico básico da menopausa é a união da clínica da paciente. Amenorréia presente por aproximadamente um ano juntamente com sinais de hipoestrogenemia e níveis séricos elevados de hormônio folículo-estimulante (FSH acima de 40 UI/ml) sugerem com clareza que a mulher encontra-se no climatério (CLAPAUCH *et al.*, 2005; LUBIÁN *et al.*, 2006).
O hipoestrogenismo altera consideravelmente o organismo, deixando as mulheres vulneráveis aos distúrbios causados pela deficiência de estrógenos. Esta diminuição dos níveis hormonais pode gerar alterações ginecológicas e extra-ginecológicas. Dentre as alterações ginecológicas podemos citar as disfunções menstruais e urogenitais e alterações na genitália interna e externa, como a diminuição de lubrificação e fluxo sanguíneo (ALDRIGHI *et al.*, 2005; CASAS e SISELES, 2005; GIACOMINI e MELLA, 2006).

Recebido em 17/06/2008
Aprovado em 02/07/2009
*Instituto de Ciências da Saúde, Centro Universitário Feevale, Novo Hamburgo, Rio Grande do Sul, Brasil.
[1]Alunas Acadêmicas do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Feevale.
[2]Mestre em Endocrinologia pelo programa de pós-graduação Ciências Médicas da Faculdade de Medicina UFRGS, Professor Titular de Imunologia Clínica, Curso de Biomedicina do Centro Universitário Feevale.

As alterações não ginecológicas mais importantes são os sintomas vasomotores, neuropsíquicos, atrofia das mucosas nasais e oculares, alterações atróficas da pele, gengivite, diminuição da libido, descalcificação dos dentes, gengivite, comprometimento do sistema nervoso central (SNC) e alterações metabólicas (ALDRIGHI *et al.*, 2005).
Os principais sintomas destas alterações são: fadiga, irritabilidade, diminuição do poder de concentração e de memória, ondas de calor repentinas na parte superior do corpo, depressão, palpitações, ansiedade, entre outros (GIACOMINI e MELLA, 2006; WANNMACHER e LUBIANCA, 2004).
Praticamente, todas as mulheres apresentam pelo menos alguns destes sintomas, sendo que eles podem ser mais intensos de acordo com a velocidade de redução hormonal no organismo (GREENDALE *et al.*, 1999).
Toda esta sintomatologia levou à pesquisas para encontrar meios de tratamento para reduzir o desconforto e minimizar os efeitos da redução brusca de estrogênios, buscando, então, alternativas na alimentação, fitoterápicos e, enfim, a terapia de reposição hormonal (TRH) (LUBIÁN et al., 2006; ZAHAR *et al.*, 2005).
Este tipo de terapia é altamente utilizado nos países latino-americanos, mas diversas polêmicas surgem a respeito da utilização da mesma, pois seus resultados podem ser muito variados entre as usuárias do tratamento (CASAS e SISELES, 2005), instigando, então, uma revisão sobre os possíveis prós e contras da TRH.

TIPOS DE TRATAMENTO

A terapia de reposição hormonal pode ser combinada, denominando-se assim quando são utilizados progestínicos juntamente com estrógenos (naturais ou sintéticos) (BIONDO-SIMÕES *et al.*, 2005).
Os estrógenos naturais, que são estradiol, estrona e estriol, são amplamente utilizados na terapia de reposição hormonal. Já os sintéticos são mais utilizados em métodos contraceptivos. Sabe-se que o tempo de retenção do estradiol no receptor alvo é maior, sendo assim um hormônio mais potente. Em algumas situações específicas podem ser utilizados androgênios e fitoestrógenos (BIONDO-SIMÕES *et al.*,2005).
Os estrógenos naturais podem ser administrados por via oral, transdérmica, percutânea e vaginal. É interessante citar que quando utilizadas as vias transdérmica ou percutânea é evitado o metabolismo hepático, não ocorrendo, então, interferência no sistema renina-angiotensina. Isso deve ser levado em consideração quando se trata de paciente com histórico de tromboembolismo e hipertensão (ARAUJO JUNIOR e ATHANAZIO, 2007).
A progesterona pode ser administrada por via oral, intramuscular, transdérmica e através da mucosa vaginal. Os principais metabólitos da progesterona são a pregnanediona, a pregnolona e o pregnanediol (DEMETRIO *et al.*, 2000).
Já os hormônios sintéticos, que possuem ação semelhante à progesterona, são utilizados em diversos casos, incluindo a reposição hormonal. O acetato de medroxiprogesterona e o acetato de ciproterona são alguns dos exemplos que podem ser citados. A tibolona tem efeitos de estrógeno e é usada para prevenir osteoporose e sintomas da menopausa, porém pode ter efeitos adversos (NETO *et al.*, 2001).
O esquema utilizado vai ser escolhido pelo médico de acordo com a sintomatologia e o histórico clínico da paciente (VIANA *et al.*, 1998).
A via de administração com mais vantagens é a oral. O custo é menor, a administração é mais fácil, assim como o ajuste da dose. E a interrupção do tratamento também é facilitada. Um fato importante relacionado com a administração oral de estrogênios é o fato de que pode haver melhora do perfil lipídico, pois no fígado ocorre inibição da lípase hepática levando ao aumento dos níveis séricos de HDL (SPRITZER e WENDER, 2007).
Quando se utiliza a via parenteral (transdérmica: através de adesivos ou gel; implantes subcutâneos; nasal, vaginal ou intra-uterina) as vantagens estão relacionadas à liberação e absorção uniforme do hormônio (BIONDO-SIMÕES *et al.*, 2005).
ESQUEMAS DE TRATAMENTO de acordo com FONSECA *et al.*, 2001:
Mulheres com útero na pré-menopausa: combinado cíclico. Estrogênios durante 21 a 25 dias com progestógenos associados nos 10 últimos dias.
Mulheres com útero na pós-menopausa: combinado contínuo. Ideal para mulheres que não desejam menstruar.
Mulheres histerectomizadas: uso isolado de estrogênios.

RISCOS E BENEFÍCIOS DA TERAPIA HORMONAL

Embora a deficiência hormonal ocasionada pela menopausa seja tratável, menos de 20% das mulheres pós-menopáusicas recebem estrogênio (HURD *et al.*, 2005). A TRH embora não totalmente desprovida de riscos, surgiu com o propósito de aliviar sintomas, de agir preventivamente e reduzir assim o aparecimento de doenças, como as cardiovasculares e a osteoporose. Dois aspectos muito importantes são as profilaxias da perda óssea e a atenuação dos sintomas vasomotores, que são efeitos benéficos comprovados deste tratamento (STANCEL e MITCHEL, 2003).
Atualmente, a TRH com estrogênio e progestogênio é recomendada para as mulheres que já passaram pela menopausa e têm útero. Para as mulheres com útero que não conseguem tolerar os progestogênios, ou que apresentam risco elevado de doença cardiovascular devido aos perfis desfavoráveis das lipoproteínas, o uso isolado dos estrogênios torna-se preferível. Para as pacientes submetidas à histerectomia, o carcinoma de endométrio deixa de ser preocupante e o estrogênio costuma ser mais usado isoladamente, tendo em vista os efeitos deletérios potencialmente associados aos progestogênios (SANTOS *et al.*, 2001).
Constituem contra-indicação absoluta aos estrogênios: as neoplasias malignas de mama e endométrio recentes, dependendo do estágio clinico; hepatopatia severa ativa; tromboembolismo agudo; sangramento genital anormal de causa desconhecida e porfiria. Quanto às contra-indicações relativas aos estrogênios, assinalam-se: tromboembolismo venoso prévio; doença coronariana estabelecida; hipertensão arterial severa ou hipertensão previa sem estabilização após tratamento (VIGETA e BRETÃS, 2004).
A terapêutica hormonal tem passado, nos últimos anos, por dúvidas e incertezas, em conseqüência de diversas publicações relacionadas ao seu uso e, desta forma, torna-se importante analisar as vantagens e desvantagens dessa terapia, uma vez que surge de tempos em tempos, uma literatura contraditória a esse respeito. No entanto, há vários aspectos que merecem ser avaliados e, para isso, segue um levantamento dos seus efeitos sobre os principais aspectos da saúde da mulher na menopausa:
• Osteoporose – pesquisas mostram que TRH aumenta a densidade mineral óssea, previne a perda óssea e reduz risco de osteoporose após a menopausa, sendo a melhor terapêutica no que se refere à relação custo-benefício (HALBE, 1999; NETO *et al.*, 2000).
O uso de um progestogênio associado, cíclico ou contínuo,

não prejudica o benefício sobre a massa óssea, podendo até ter um efeito adicional. Doses inferiores às habituais também têm efeitos benéficos na preservação da massa óssea (MARINHO *et al.*, 2001).

• Problemas cardiovasculares – apesar de vários estudos mostrarem índices menores de doenças coronárias em mulheres que fazem uso do estrogênio na pós-menopausa, seus efeitos cardioprotetores ainda não estão bem esclarecidos (BARRET-CONNOR e GRADY, 1998). Uma possível explicação pode basear-se em suas ações sobre o perfil lipídico, que levam à diminuição do colesterol e elevação da lipoproteína de alta densidade (HDL), além de possíveis efeitos sobre os vasos, com restauro da função endotelial, aumento da velocidade do fluxo arterial, diminuição da resistência vascular, da pressão arterial, da atividade fibrinogênica e de agregação plaquetária, e de uma provável ação antioxidante. A TRH não modifica o risco de acidente vascular encefálico, embora ele seja maior com a aplicação de doses elevadas de hormônio (NETO *et al.*, 2000). O uso de progestagênios na prevenção de doenças coronarianas é controverso, pois alguns autores afirmaram que diminui o nível de HDL (ALVES e VISMARI, 2001).

• Trombose venosa e embolia pulmonar - Dois estudos caso-controle e um ensaio clínico, o estudo HERS9, de prevenção secundária, mostraram aumento de duas a três vezes no risco para trombose venosa e embolia pulmonar com a TRH. Entretanto, o risco absoluto é baixo, passando de 1 caso para 2 ou 3, em 10.000 mulheres. Os dados se referem principalmente ao uso de estrogênio oral. Não existem dados consistentes para as vias de administração não oral (MARINHO *et al.*, 2001).

• Irregularidades menstruais, fogachos e sono – a TRH produz altos índices de promoção de regularidade menstrual e é considerada uma terapêutica eficiente para minimizar os sintomas vasomotores (fogachos) da menopausa, perturbadores do sono feminino nesta fase (BARRET-CONOR e GRADY, 1998).

• Ansiedade e humor – um efeito positivo da TRH estrogênica sobre o humor das mulheres climatéricas e na pós-menopausa está descrito na literatura, mas conclusões definitivas sobre este efeito elevador do humor do estrógeno são controversas devido às limitações metodológicas encontradas em muitos desses estudos (DEMETRIO, 2000).

• Doença de Alzheimer (DA) – aqui os resultados são contraditórios: pequeno número de estudos sugere que a TRH pode proteger contra o desenvolvimento da demência (TANG *et al.*, 1996).

Já foi demonstrada a presença de receptores para estrogênios em áreas como o hipocampo, córtex cerebral, amigdala e *locus ceruleus*. Estudos experimentais mostram que o estrogênio estimula o aumento das sinapses e o crescimento neuronal, especialmente dendrítico e reduz a concentração da substância beta amilóide, com aumento do fluxo sangüíneo cerebral, regula enzimas específicas do cérebro, melhora dos níveis de neurotransmissores, além de ter um efeito antioxidante. As evidências relacionando o uso de estrogênio com a prevenção da doença de Alzheimer são ainda pouco consistentes (MARINHO *et al.*, 2001). Nem todos os estudos mostraram resultados favoráveis (MARINHO *et al.*, 2001).

• Sistema urogenital – a atrofia da mucosa urogenital é um fator que pode contribuir para a diminuição da satisfação sexual e uma indicação importante para a terapia estrogênica (HURD, 1996). Com esta terapêutica, o número destes receptores na uretra, vagina e bexiga retornam aos níveis pré-menopausa, o que melhora a perda urinária em 50% das mulheres, por aumento da espessura da mucosa uretral (ROSSI, 2001).

• Câncer colorretal - Estudos observacionais mostram diminuição na incidência de câncer colorretal em mulheres usuárias de TRH. O efeito aumenta com o tempo de uso, alcançando até 50% em usuárias por mais de 10 anos. Esta diminuição seria devido às causadas pelas alterações na secreção biliar ou mesmo um efeito direto da mucosa intestinal. Há também redução na incidência, tamanho e número de pólipos (MARINHO *et al.*, 2001).

• Câncer endometrial – o uso de estrogênios isolados pela mulher climatérica leva a um aumento no risco de desenvolver hiperplasia endometrial e carcinoma de endométrio, a depender da dose e duração da administração. Com uma dose normal, o aumento é de 4 a 5 vezes maior quando o tratamento com estrogênios se prolonga por mais de quatro ou cinco anos (SAMSIOE, 2001). Muitos autores defendem a idéia de que, nas mulheres com útero, existe a necessidade de associar um progestogênio, de forma que o risco para desenvolver essas lesões passe a ser o mesmo ou até menor do que o apresentado pelas mulheres em menopausa que não utilizam a TRH (MELO *et al.*, 1999; LISBOA e WANNACHER, 2001).

Pacientes histerectomizadas dispensam o emprego de progestogênios, cuja função primordial em TRH recai sobre a prevenção dos estados hiperplásicos do endométrio (FERNANDES, 2000).

O aumento da incidência do câncer de endométrio em usuárias de estrogênio sem reposição foi observado desde 1975. Posteriormente, foi demonstrado o efeito protetor dos progestogênios. A sua associação passou a ser a rotina em pacientes com útero. Com os esquemas atualmente empregados, resta um risco pequeno de câncer de endométrio, semelhante ao das não usuárias. Alguns estudos recentes têm mostrado um pequeno aumento do risco relativo após uso prolongado de estrogênio, mesmo quando associado com um progestogênio por 10 dias (MARINHO *et al.*, 2001).

• Risco de câncer de mama – existe muita controvérsia no que se refere ao risco de câncer de mama devido à TRH. Várias metanálises sugeriram desde a ausência de risco aumentado até um alto risco. Recente análise de 51 estudos epidemiológicos (incluindo cerca de 90% dos dados mundiais) revelou um aumento de 2,3% no risco relativo de câncer de mama para cada ano de uso da TRH. E mais importante que a dose parece ser a duração do tratamento, havendo um risco maior após 5-10 anos de uso. O uso conjunto de progestogênios não diminui, indicando até mesmo aumento de tal risco; em contrapartida, há evidências de que a mortalidade relacionada ao câncer de mama pode ser menor em pacientes submetidas à estrogenioterapia (NETO *et al.*, 2000; LISBOA e WANNACHER, 2001).

Uma meta-análise dos estudos observacionais, feita em 1997, resumiu 90% da literatura (53.705 mulheres com câncer de mama, comparadas com 108.411 controles). Os resultados encontrados forneceram as seguintes conclusões: Cada ano de uso de TRH confere risco relativo de 1,023 (incremento anual de 2,3%), semelhante ao de 1,028 por ano a mais de idade menopausa natural. O uso por até 5 anos não altera o risco de forma significativa; em números absolutos: entre os 50 e os 70 anos, em cada 1.000 mulheres, 45 novos casos de câncer de mama irão aparecer em mulheres não usuárias de TRH. O uso de TRH por 5 anos acrescentaria 2 novos casos (MARINHO *et al.*, 2001). O uso por 10 anos acrescentaria 6 casos e por 15 anos, 12 casos nestas 1.000 mulheres. O aumento na incidência foi devido a maior freqüência de doença localizada. A TRH talvez estimule o crescimento de tumores já existentes. Mesmo mostrando aumento da incidência, este, e outros

estudos, entretanto, não mostraram aumento da mortalidade pela doença (MARINHO *et al.*, 2001).
Apesar de todas as evidências a respeito dos riscos e benefícios da TRH, ainda não há uma conclusão definitiva a respeito do assunto (MARINHO *et al.*, 2001).
Todas as pacientes deverão ser orientadas quanto às medidas complementares ou alternativas para prevenção das doenças citadas, tais como: dieta, exercício físico, mudança de hábitos de vida e mesmo medicação não hormonal.

NOVOS ESTUDOS E PERSPECTIVAS PARA O TRATAMENTO DA MENOPAUSA

Nas últimas décadas, aumentou o interesse pela utilização de fitoestrógenos para o controle de sintomas da menopausa, por suas ações estrogênicas e antiestrogênicas (HAN *et al.*, 2002; ESTEVES e MONTEIRO, 2001).
Entre os fitoestrógenos que vêem despertando interesse no meio científico é citado a soja e seus produtos como o tofu, leite de soja e fermentados como o misso (ANUPONGSANUGOOL *et al.*, 2005), por possuir derivados bioativos que são as isoflavonas (ESTEVES e MONTEIRO,2001).
O efeito estrogênico das isoflavonas é melhor observado em mulheres do sudeste da Ásia onde o consumo de soja é 20 vezes maior no que do resto do mundo, que consomem mais produtos industrializados a base de carne vermelha (HAN *et al.*, 2002; FERRARI e MOTTIN, 2001).
As isoflavonas são compostos químicos fenólicos que podem se apresentar ligados ou não á moléculas de açúcar, sendo que as duas principais isoflavonas encontradas em grãos de soja são a genísteína e a daidzeina ou suas respectivas formas com glicosídeos , a genistina e daidzina.
Estes derivados das isoflavonas são bioativos e possuem estrutura química semelhante ao 17-β estradiol, um fundamental hormônio feminino (QUEIROZ e SCRAMINI, 2006; HAN *et al.*, 2002 ; ANUPONGSANUGOOL *et al.*, 2005).
Estes compostos se encaixam nos receptores de estrogênio imitando as propriedades fisiológicas e bioquímicas do estrogênio (FERRARI e MOTTIN, 2001).
As isoflavonas, genísteína e a daidzeína são hidrolizadas no intestino por glicosidas intestinais (FERRARI e MOTTIN, 2001), agindo de três maneiras diferentes: como estrógenos, antiestrógenos, como inibidores de enzimas ligadas ao desenvolvimento de câncer e como antioxidantes (FERRARI e MOTTIN, 2001; HAN *et al.*, 2002; GELLER e STUDEE, 2005).
Quando o estrogênio se faz presente no organismo os fitoestrógenos exercem um efeito agonístico sobre os estrógenos, competindo com ele pelos sítios de ligação nos receptores de estrógenos existentes na célula, impedindo que este hormônio exerça seus efeitos negativos, como aumentar o risco de câncer de mama nas mulheres. Informações epidemiológicas são restritas, não sendo encontrados dados que relacionem a terapia com fitoestrógenos e a incidência de câncer de mama em mulheres na pós menopausa (QUEIROZ e SCRAMINI, 2006 ; FERRARI e MOTTIN, 2001).
Pesquisas apontam que a genisteína além de possuir efeitos antiestrogênicos, também é efetiva em processos carcinogênicos, pois inibe várias enzimas envolvidas nos processos (FERRARI e MOTTIN, 2001; HAN *et al.*, 2002; QUEIROZ e SCRAMINI, 2006).
A daidzeína desempenha suas ações quando combinada com a genisteína (QUEIROZ e SCRAMINI , 2006).
Na falha de produção do estrogênio (menopausa) os fitoestrógenos desempenham a função do estrogênio e suprem a necessidade hormonal amenizando os sintomas pertinentes da menopausa e paralelamente as doenças crônicas advindas da carência de estrogênio (FERRARI e MOTTIN, 2001; ESTEVES e MONTEIRO, 2001; QUEIROZ e SCRAMINI, 2006).
Estudos demonstram a efetivade no aumento da densidade mineral óssea em mulheres que utilizam as isoflavonas derivadas de soja na pós menopausa sugerindo uma redução no risco no desenvolvimento de osteoporose na pós menopausa pois os osteoblastos e os osteoclastos seriam células alvo para a ação da daidzeína e genisteína (BHAJMANDI *et al.*, 2005; ESTEVES e MONTEIRO, 2001). Estudos realizados em cultura celular ressaltam que a genísteína liga-se com receptores de estrógenos e desempenham suas ações da mesma forma que o hormônio.
As conseqüências da interrupção da produção de estrogênio são inúmeras entre elas é citado o aumento nas chances de desenvolver doenças cardiovasculares (DESPAIGNE *et al.*, 2001).
O mecanismo como os fitoestrógenos se ligam aos receptores de estrogênio dentro das células de forma parecida com o estradiol resulta em influência no metabolismo do colesterol e das lipoproteínas.
Informações epidemiológicas sugerem que os fitoestrógenos possuam a função de diminuir os níveis de LDL colesterol, pois a oxidação se dá no interior das artérias quando estas partículas se tornam isoladas dos antioxidantes hidrossolúveis circulantes; assim, as isoflavonas poderiam ser inseridas nas lipoproteínas, protegendo possivelmente contra a oxidação, a qual é considerada aterogênica (FERRARI e MOTTIN, 2001).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A TRH é um assunto polêmico e questionável; diversos estudos vêem sendo feitos com a finalidade de esclarecer quais são os seus reais benefícios e riscos.
Para WANNMACHER *et. al.*, 2006, essa terapia constitui uma das mais complexas decisões médicas na saúde da mulher, pelo fato de que nas últimas décadas muitas informações desencontradas vêem sendo veiculadas.
Alguns estudos apontam que a TRH tem um efeito benéfico contra a perda óssea (ROZENFELD, 2007) sobre o metabolismo lipídico, ósseo, sistema vascular e sistemas de coagulação (OLIVEIRA e FILHO , 2005) durante a sua administração.
Mas esta capacidade de proteção no organismo pode variar muito entre as mulheres em tratamento, pois diversos fatores devem ser levados em conta, principalmente a questão genética onde envolve genes que podem estar relacionados à maneira com que o estrogênio atua no organismo e a vulnerabilidade da mulher vir a desenvolver alguma doença como o câncer de endométrio e de mama.
Um estudo feito pela WHI (Women's Health Iniciative), em 2004, com 11.000 mulheres que faziam o uso de estrógeno isolado, ficou evidenciado que a TRH não previne a doença cardíaca e aumenta o risco de derrame cerebral. Enquanto outro grupo com 8.506 mulheres que utilizavam estrógenos conjugado os resultados foram ainda mais impressionantes e preocupantes devido à ocorrência de diversos eventos coronarianos, derrames, trombo-embólicos e câncer de mama invasivos em relação ao grupo placebo, que se apresentou aparentemente saudável. Frente a esta realidade, ainda pouco elucidada, SACKETT, 2002, aponta o perigo de novas doenças, dada à freqüência com que o tratamento está sendo prescrito à centenas de mulheres saudáveis que podem seriamente estar sendo prejudicadas.
Ainda, o estudo da WHI estima que o uso de estrógenos e progestágenos associados duplicam o risco de demência, principalmente a Doença de Alzheimer (ROZENFELD, 2007).

Estes resultados contradizem-se com o estudo de OLIVEIRA e FILHO, 2005, que afirma que a TRH após a menopausa tem um efeito benéfico e que seus benefícios superam os seus riscos.

Por isso, é importante salientar a importância dos estudos na área, para avaliar-se os impactos e se realmente este tipo de terapia pode produzir efeitos benéficos.

A decisão de opção pelo tratamento de reposição hormonal dependerá da aceitação da paciente, sendo que ela deve ser esclarecida sobre as conseqüências da depleção estrogênica no climatério, seus riscos e benefícios, efeitos colaterais e contra-indicações da mesma. A partir da sua aceitação, o clínico deverá planejar uma TRH direcionada, selecionando a melhor forma de tratamento, considerando o tempo que se julgue necessário a utilização hormonal na menor dose eficaz e a via de administração (GIACOMINI e MELLA, 2006).

A reposição hormonal, quando realizada, deve sempre ser individualizada, não sendo possível a padronização de um tipo de tratamento para todas as mulheres (ALVES e VISMARI, 2001).

Para as pacientes que não podem ser submetidas à TRH, existem tratamentos alternativos como: moduladores seletivos de receptores de estrogênio, fitoestrógenos e tibolona, sobre os quais a literatura ainda prescinde de estudos capazes de esclarecer dúvidas restantes acerca da eficácia no tratamento e prevenção dos sintomas relacionados à menopausa (ALVES e VISMARI, 2001).

Portanto, ainda não é possível afirmar se a TRH realmente é benéfica, assunto que exige uma maior compreensão sobre os mecanismos envolvidos na interação destes hormônios sintéticos, e que é sensato aguardar os resultados de novos estudos.

REFERÊNCIAS

ALVES, E. A. e VISMARI, L. Terapêutica de Reposição Hormonal em mulheres menopausadas: riscos e benefícios. Revista Científica Uninove, v.2, p. 77-81, 2001.

ALDRIGHI, J. M.; ALECRIN, I. N.; OLIVEIRA P. R.; SHINOMATA, H.O. Tabagismo e antecipação da idade da menopausa. Rev. Assoc. Méd. Bras, v. 1, p 51-53, 2005.

ANUPONGSANUGOOL, E.; TEEKACHUNHATEAN, S.; ROJANASTHIEN, N.; PONGSATHA, S.; SANGDEE, C. Pharmacokinetics of isoflavones, daidzein and genistein, after ingestion of soy beverage compared with soy extract capsules in postmenopausal Thai women. BMC Clinical Pharmacology, 2005.

ARAUJO JUNIOR, N. L. C. e ATHANAZIO, D. A. Terapia de reposição hormonal e o câncer do endométrio. Cad. Saúde Pública , Rio de Janeiro, v. 23, n. 11, 2007.

BARRETT-CONNOR, E. Y. e GRADY, D. Hormone replacement therapy, heart disease and other considerations. Ann. Rev. Public. Health, 19, p. 55- 72, 1998.

BHAJMANDI, E. A. L.; LUCAS, D.A.; KHALIL, L.; DEVAREDDY, L.; SMITH, B.; McDONALD, J.; ARQUITT, A.B.; PAYTON, M.E.; MASON, C. One year soy protein supplementation has positive effects on bone formation markers but not bone density in postmenopausal women. Nutrition Journal, 2005.

BIONDO-SIMOES, M. L. P.; ZIMMERMANN, E.; DAHER, T. S.; BORSATO, K.S.; NORONHA, L. Effects of hormonal replacement therapy on colon anastomosis healing in rats. Acta Cir. Bras. v. 20, n. 3, p. 237-242, 2005.

CASAS, P. F. e SISELES, N. Posición Latinoamericana em Relación com el Estado Actual de la Terapia Hormonal. Ginecol. Obstet. Mex. v.73, p 205-211, 2005.

CLAPAUCH, R.; ATHAYDE, A.; MEIRELLES, R. M. R.; WEISS, R.V.; PARDINI, D.P.; LEÃO, L.M.C.S.M.; MARINHEIRO, L.P.F. Terapia Hormonal da Menopausa: Posicionamento do Departamento de Endocrinologia Feminina e Andrologia da SBEM em 2004. Arq. Bras. Endocrinol. Metab. v. 49, n.3, 2005.

DEMETRIO, F.N. Efeito da terapia de reposição estrogênica sobre o humor e a ansiedade em mulheres menopausadas. São Paulo. Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Medicina, 2000, 202p.

DESPAIGNE, D. A. N. Fitoestógenos y su utilidad para el tratamiento del síndrome climatérico. Rev. Cubana Endocrinol . v. 12, p. 128-131, 2001.

ESTEVES, E. A. e MONTEIRO, J. B. R. Efeitos benéficos das isoflavonas de soja em doenças crônicas. Rev. Nutr., v. 14, p. 43-52, 2001.

FERRARI, R.A. e MOTTIN, I. Isoflavonas de soja: uma breve revisão. Departameto de zootecnia e tecnologia de alimentos UEPG. 2001

FERNANDES, C.E. Efeitos da associação trifásica 17-beta-estradiol/acetato de noretisterona no controle das irregularidades menstruais em pacientes na perimenopausa. Revista Brasileira de Medicina, S57, p. 30-37, 2000.

FONSECA, A. M.; BAGNOLI, V. R.; ALDRIGHI, J. M.; JUNQUEIRA, P.A.A. Esquemas de terapia de reposição hormonal no climatério. Rev. Assoc. Med. Bras. v. 47, n. 2, p. 98-98, 2001.

GELLER, S. E. e STUDEE, L. Botanical and Dietary Supplements for Menopausal Symptoms: What Works, What Doesn't . Journal of Women's Health, 2005

GIACOMINI, D. R. e MELLA, E. A. C. Reposição Hormonal: vantagens e desvantagens. Semina: Ciências Biológicas e Saúde, Londrina, v. 27, n. 1, p.71-92, jan./jun. 2006.

GREENDALE, G. A.; LEEN, N. P.; ARRIOLA, E. R. The menopause. Lancet, London. v. 353, n. 9152 p. 571- 580, 1999.

HALBE, H.W. Osteoporose pós-menopausal: como diagnosticar e tratar. Revista Brasileira de Medicina, S56, p. 235-245, 1999.

HAN, K. K.; SOARES JUNIOR, J. M.; HAIDAR, M. A.; GIRÃO, M.J.B.C.; NUNES, M.G.; LIMA, G.R.; BARACAT, E.C. Phytoestrogen Effects on Some Clinical and Laboratory Parameters in Climacterium. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. v. 24, n. 8, p. 547-552, 2002.

HURD, W. W; AMESSE, L. S; RANDOLPH, J. F. Tratado de ginecologia. In: BEREK, J. S.; ADASHI, E.; HILLARD. Menopausa. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

HURD, W.W. Menopausa. In: NOVAK, J. Tratado de Ginecologia. 12. ed. São Paulo: Atheneu. p.696-712, 1996.

LISBOA, K.O. e WANNACHER, L. Reposição Hormonal na menopausa: benefícios e riscos. Reprodução e Climatério, 16 (1), p. 11-19, 2001.

LUBIÁN, D. M. Retirada de la terapia hormonal sustitutiva: por qué, cuándo y cómo?. Ginecologia y Obstetricia Clínica. v. 7, p. 37-45, 2006.

MARINHO, R. M.; FERNANDES, C.E.; WEHBA, S. Projeto diretrizes: atenção primária e terapia de reposição hormonal no climatério. Disponível em: <http/ www.febrasgo.org.br>. Acesso em: 04 jun. 2008.

MELO, N. R. Efeito da terapêutica estrogênica transdérmica associada ao progestagênio oral sobre o perfil lipídico e a remoção plasmática de uma emulsão rica em colesterol. São Paulo. Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Professor Livre-Docente, junto ao Departamento de Obstetrícia e ginecologia, 1999, 74p.

MOYA, J. M. F. e CALLEJA, J. Situación actual del tratamiento del Síndrome Vasomotor. Gicología y Obstetricia Clínica. v. 6, p. 53-61, 2005.

NETO, J.S.P.; PEDRO, A. O.; PAIVA, L. C. Climatério – abordagem terapêutica. In: VILAR, L. et al. Endocrinologia Clínica. 2. ed. Rio de Janeiro: Medsi, p. 496-508, 2000.

OLIVEIRA, A. e FILHO, M. J. Perfil Nutricional e Lipídico de Mulheres na Pós-Menopausa com Doença Arterial Coronariana. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. v. 84, n. 4, Abril 2005.

PEDRO, A. O.; NETO, A. M. P.; PAIVA, L. H. S.; OSIS, M.J.; HARDY, E. Idade de ocorrência da menopausa natural em mulheres brasileiras: resultados de um inquérito populacional domiciliar. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 19, p. 17-25. 2003.

QUEIROZ, S.C.N. e SCRAMIN, R.T.N.S. Importância dos Fitoestrógenos, presentes na Soja para a Saúde Humana. 2006. Disponível em: http://www.agencia.cnptia.embrapa.br/recursos. Acesso em: 05/04/08.

ROSSI, P. Distúrbios urogenitais no climatério. Revista Brasileira de Medicina, 58 (6), p. 370-380. 2001.

ROZENFELD, S. Terapia hormonal para a menopausa (TH): múltiplos interesses a considerar. Ciência & Saúde Coletiva, v. 12, n. 2, p. 437-442, 2007.

SAMSIOE, G. Menopausa e terapia de reposição hormonal. 2. ed. São Paulo:

Merit Publishing International, 2001.144p.
SANTOS, L. de O. M.; PESSOLE, M. de L.; IOSHII, S. O. Efeito dos estrógenos conjugados e da Medroxiprogesterona sobre a mama. Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia, v.23 n.8, p.23-35, set./out. 2001. Disponível em: <http/ www.scielo.br>. Acesso em 04 jun. 2008.
SACKETT, D. L. The arrogance of preventive medicine. Can Med Assoc Journal. v. 167, p. 363-364, 2002.
SPRITZER, P. M. e WENDER, M. C. O. Hormone therapy in menopause: when not to use. Arq Bras Endocrinol Metab. v. 51, n. 7, p. 1058-1063, 2007.
STANCEL, G. M; MITCHELL, D. L.. As bases farmacológicas da terapêutica. In: GILMAN, A. G. Estrogênios e progestogênios. São Paulo: Guanabara Koogan, 2003.
TANG, M.X.; JACOBS, D.; STREN Y.; MARDER, K.; SCHOFIELD, P.; GURLAND, B.; ANDREWS, H.; MAYEUX, R. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of AD. Lancet. n.348, p. 429-32, 1996.
VIANA, L. C.; MARTINS, M.; GEBER, S. Climatério. In: Alves J, organizador. Ginecologia. Rio de Janeiro: Medsi Editora. p. 504-8, 1998.
VIGETA, S. M. G. e BRETÃS, A. C. P. A experiência da perimenopausa e pós-menopausa com mulheres que fazem o uso ou não da terapia de reposição hormonal: Universidade Federal de São Paulo Departamento de Enfermagem, v.1 n.1, p.1682-1688, nov./dez. 2004.
WANNMACHER, L. e LUBIANCA, J. N. Terapia de reposição hormonal na menopausa: evidências atuais. Uso racional de medicamentos: temas selecionados. v. 1, n. 6, p. 1-6, 2004.
ZAHAR, S. E. V.; ALDRIGHI J. M.; NETO, A. M. P.; CONDE, L.O.; ZAHAR, L.O.; RUSSOMANO, F. Qualidade de vida em usuárias e não usuárias de terapia de reposição hormonal. Rev. Assoc. Méd. Bras. v. 51, n. 3, 2005.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:
Prof. Ms. Gustavo Muller Lara
Centro Universitário Feevale RS 239, no. 2755
Laboratório de Biomedicina – Prédio Branco
CEP 93352-000 Novo Hamburgo - RS
Email: gustavoml@feevale.br

Educação continuada à distância
é com a **SBAC**

Navegue pelo portal **SBAC E-Learning**

www.sbac.org.br/ead

SBAC eLEARNING

A mais perfeita tradução de proximidade!

Da mãe África aos filhos Brasil: expressão da herança genética para a anemia falciforme em estudantes do curso de farmácia da Universidade Federal do Piauí

The mother africa children Brazil: expression of genetic inheritance for sickle cell anemia in students of pharmacy at the Federal University of Piauí

Leonardo Ferreira Soares[1], Bernardo Melo Neto[2], Ciro Gonçalves e Sá[2], Evaldo Hipólito de Oliveira[3], Bismark Azevedo Cruz de Araújo[4] & Rafael Pires Veloso[5]

RESUMO - Doença hereditária de maior prevalência no mundo e no Brasil, a anemia falciforme já é considerada um problema de saúde pública. Caracterizada pela homozigose do gene da hemoglobina S, acarreta uma gama de sinais e sintomas que exige atenção integral ao paciente. O traço falciforme é caracterizado pela heterozigose do gene da hemoglobina S, ou seja, o sujeito não manifesta a doença, apenas carrega a herança genética. Na presente pesquisa objetivou-se verificar a presença do traço falciforme em estudantes do curso de graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Piauí, utilizando-se a metodologia da eletroforese de hemoglobinas, realizadas a partir de amostras sanguíneas previamente coletadas, seguindo-se de questionário sociodemográfico, realizadas no mês de setembro de 2007. Como resultado detectou-se a prevalência de 1,5% do traço falciforme, o que esta de acordo com as literaturas consultadas que indicam a prevalência de 1 a 4% do traço falciforme nas regiões brasileiras.
PALAVRAS-CHAVE - Falciforme, hemoglobinopatias.

SUMMARY *- Hereditary illness of bigger prevalence in the world and Brazil, the sickle cell already is considered a problem of public health. Characterized for homozigose of the gene of the sickle hemoglobin, it causes a gamma of signals and symptoms that demands integral attention to the patient. The sickle trace is characterized by heterozigose of the gene of the sickle hemoglobin, or either, the not manifest citizen the illness, only loads the genetic inheritance. The present research was based on the study of the presence of the sickle trace in students of the course of graduation in Pharmacy of the Center of Sciences of the Health of the Federal University of the Piauí, having used itself it methodology of hemoglobins eletroforesis, carried through from sanguineous samples previously collected, following themselves of interview half-structuralized, carried through in the month of September of 2007. As result detected it prevalence of 1,5% of the sickle trace, the one that this in accordance with consulted literatures that indicate the prevalence of 1 4% of the sickle trace in the Brazilian regions.*
KEYWORDS *- Sickle cell, Hemoglobinopathies.*

INTRODUÇÃO

A anemia falciforme é definida como uma hemoglobinopatia, caracterizada pela expressão clínica da homozigose do gene da hemoglobina S (PAIVA e SILVA, 1993). Na anemia falciforme ocorre uma polimerização da hemoglobina S na ausência de oxigênio, promovendo alterações na estrutura das hemácias, que tomam a forma de foice ou "*sickle*" na língua inglesa.

Bioquimicamente, as alterações ocorrem devido à substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6 da cadeia de globina. A deformação na estrutura das hemácias leva a alterações circulatórias que podem provocar a formação de trombos, acarretando má circulação sanguínea em vários órgãos, provocando infarto ou outros processos patológicos isquêmicos (GALO DA ROCHA, 2004).

A hospitalização de pacientes falciformes em crise a partir dos processos patológicos desenvolvidos pela doença é freqüente, as complicações clínicas advindas da doença são caracterizadas por crises de dor, obstruções vasculares, por processos isquêmicos no baço, rins, pulmões; que podem levar à necrose e perda de função do órgão. Episódios agudos de crises são as causas mais comuns de hospitalização de pacientes portadores da doença falciforme (BALLAS; LUSARDI, 2005).

Considerada a patologia genética de maior prevalência mundial, a anemia falciforme possui uma freqüência de 25 a 40% em países africanos. No Brasil, existe uma distribuição heterogênea, sendo considerado um problema de saúde pública (SAÚDE,2004); estudos epidemiológicos sobre a doença falciforme no Brasil são ainda reduzidos, não havendo até meados dos anos 90 qualquer programa oficial de saúde pública voltado para os indivíduos portadores de anemia falciforme; em muitos estados as notificações ainda são deficientes, dificultando o seu perfil epidemiológico (DINIZ; GUEDES, 2005).

A doença falciforme, incluindo-se a anemia falciforme, tem elevada prevalência ocorrendo em 1:500 nascimentos de afro-americanos e 1:4.000 descendentes de hispano-americanos. O indivíduo com o traço falciforme (AS) apresenta-se sem sintomatologia, porém na forma homozigota (SS) ocorre a anemia falciforme, hemoglobinopatia mais comum no mundo, responsável por um grande número de mortes (ZAGO *et al.*, 1983, Gonçalves *et al.*, 2003).

O gene da hemoglobina S é um gene de alta freqüência em toda a América e no Brasil, é mais freqüente nas regiões sudeste e nordeste. Na África Equatorial, 40% da população é portadora e a doença falciforme atinge uma prevalência de 2 a 3% da população. No Brasil a anemia falciforme acomete de 0,1 a 0,3% da população negróide, com tendência a atingir parcela cada vez mais significativa da população, devido ao alto grau de miscigenação em nosso país. De fato, estudos populacionais têm demonstrado a crescente presença de hemoglobina S em indivíduos caucasóides (DI NUZZO; FONSECA, 2004).

Recebido em 27/05/2008
Aprovado em 05/05/2009
Trabalho realizado no Laboratório de Hematologia Clínica da Universidade Federal do Piauí/ Recursos do Fundo Nacional de Saúde-FNS
[1]Professor Hematologia Clínica UFPI/Doutorando em Biotecnologia RENORBIO/UECE.
[2]Alunos do Curso em Especialização em Saúde Pública-UFPI
[3]Professor Imunologia Clínica UFPI/ Doutorando em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários/UFPA
[4]Professor Hematologia e Toxicologia/FACID/PI
[5]Acadêmico de Farmácia UFPI

MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo foi do tipo transversal (ROUQUAYROL, 1994) onde a população alvo foram os estudantes do curso de Farmácia da Universidade Federal do Piauí. A amostragem foi do tipo não probabilística voluntária e composta por 65 estudantes do curso de graduação em Farmácia da Universidade Federal do Piauí, campus Teresina, de um total de 214 alunos matriculados. Para essa tomada de amostra a análise probabilística e margem de erro foram de 4,76%. A coleta das amostras e a aplicação do questionário sociodemográfico foram efetuadas durante o mês de setembro do ano de 2007, após os sujeitos da pesquisa concordarem em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido sobre a pesquisa, a qual teve o projeto previamente submetido e aprovado, no Conselho de Ética e Pesquisa da UFPI.
Uma vez coletada, as amostras eram armazenadas e enviadas até o Laboratório de Hematologia Clínica do Curso de Farmácia para as devidas análises. Durante o estudo realizou-se análise eletroforética, segundo Medeiros, 2005 e HOCKING, 1997; na análise hematimétrica foi utilizado um contador automático de células Cell Dyn 3000 (Abbott). Os resultados dos exames e os questionários sociodemográficos foram tabulados e expressos na forma de gráficos e tabelas de forma descritiva.

RESULTADOS

Os resultados obtidos através do perfil eletroforético em 65 amostras de sangue coletadas voluntariamente de alunos do curso de Farmácia da Universidade Federal do Piauí detectaram 3,08% de herança genética, onde 1,54% dos alunos apresentaram o traço falciforme (hemoglobina S), podendo ser detectado ainda traços de hemoglobina C em 1,54% dos indivíduos (TABELA 01).
Os dados coletados pelo questionário aplicado aos alunos revelaram que a faixa etária situou-se entre 17 e 34 anos, com idade média de 20,5 anos ± 2,95 (média e desvio-padrão). Em relação a faixas etárias isoladas, observou-se que 43,07% tinham entre 17 e 19 anos, 38,46%, entre 20 e 22 anos, 13,85% tinham de 23 a 25 amos, 1,54% entre 26 e28 anos e 3,08% com 29 anos e mais (GRÁFICO 01).

TABELA I
Valores de hemoglobinas normais e anormais encontrados nos alunos participantes da pesquisa. Teresina, 2007

Indivíduos	Hb Normal	Hb Anormal HbS	Hb Anormal HbC	Total
Alunos	96,92%	1,54%	1,54%	100%

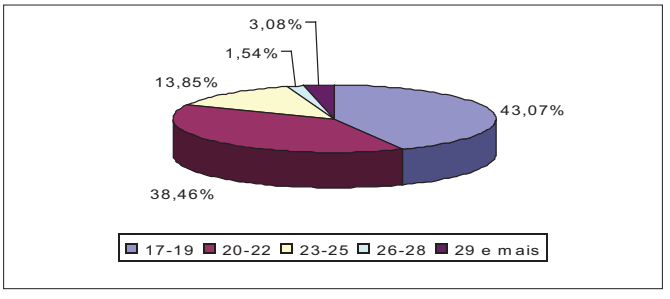


GRÁFICO 1 – Porcentagem das faixas etárias dos alunos participantes da pesquisa. Teresina, 2007

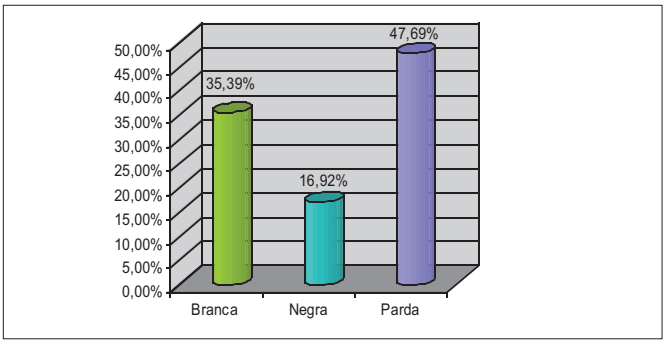


GRÁFICO 02 – Caracterização da etnia dos alunos. Teresina, 2007

TABELA II
Resultados dos dados Hematológicos dos 65 alunos participantes da pesquisa. Teresina, 2007

Parâmetros laboratoriais	Resultados (X ± dp)
HEM ($10^6/mm^3$)	4,92 ± 0,59
HGB (g/dL)	13,57 ± 1,73
HT (%)	44,24 ± 5,59
VCM (m^3)	89,89 ± 5,21
HCM (pg)	27,61 ± 2,09
CHCM (g/dL)	30,69 ± 1,04
RDW (%)	13,67 ± 0,74

Legenda. HEM: Contagem de hemácias; HGB: hemoglobina; HT: hematócrito; VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; CHCM: concentração da hemoglobina corpuscular média; RDW: variação do volume corpuscular média.

DISCUSSÃO

A publicação por parte do Ministério da Saúde da Portaria n. 822/2001 trouxe contribuições significativas para a saúde pública no estudo das hemoglobinopatias ao incluí-la no Programa Nacional de Triagem Neonatal. No entanto tal Portaria encontrou os serviços de saúde pública, em sua grande maioria, sem aporte financeiro e técnico para a identificação dos pacientes com hemoglobinopatia e/ou portadores do traço falciforme. De qualquer forma, faz-se necessária a constatação da presença do traço a falciforme, através de estudos populacionais que, segundo Orlando (2000), permite o diagnóstico de heterozigotos e o aconselhamento genético.
A presente pesquisa evidenciou a prevalência de 1,5% do traço falciforme nas amostras dos estudantes de graduação do curso de Farmácia da Universidade Federal do Piauí, confirmando Naoum (2000), quando relata uma variação de 2 % da prevalência média de portadores do traço falciforme no Brasil, podendo aumentar de acordo com a região e a etnia da população em estudo. Estudos realizados por Silva Filho, 2002, relatam uma prevalência de 3,2% do traço falciforme em trabalhadores no estado do Rio de Janeiro. Na Bahia, o traço falciforme apresentou uma freqüência de 6,9 a 15,4%, em indivíduos afro-descendentes, pesquisadas por Gonçalves *et al.* (2003) na cidade de Salvador, caracterizando a herança genética, advinda de várias regiões da África, quando do advento da escravatura. As análises hematológicas não apresentaram alterações significativas quanto aos parâmetros de hemácias, hemoglobina, hematócrito e os índices hematimétricos, diferente do conseguido por FLEURY, 2007 quando fez análise de um

grupo de pacientes com anemia falciforme, encontrando grandes variações nos valores dos parâmetros.(TABELA 2). Para Zago, (2002), o traço falciforme no Brasil trata-se de uma característica genética levando-se em conta a grande miscigenação racial e a significativa presença da população afro-descendente.

Os dados indicam a maior prevalência da anemia falciforme entre negros e pardos, fato também evidenciado nesta pesquisa, onde entre negros e pardos autodeclarados, somou-se um total de 64,61%, fez com que a doença passasse a ser entendida politicamente como o marcador racial da negritude, fato evidenciado nos Estados Unidos na década de 70, quando foi denunciado o descaso dos sistemas de saúde diante das demandas específicas da população negra, assemelhando-se com a realidade atual no Brasil. Caso esta hipótese esteja correta, circunscrever a anemia falciforme aos negros e pardos significa também falar sobre suas origens e diferenças. Diniz e Guedes, (2005), conflitando com Ramalho, (2002), que diz não ser a cor da pele o marcador do traço falciforme, pois a herança falciforme não tem relação direta com a cor da pele do sujeito, ressaltando apenas a importância histórica sobre as origens da doença. Na coleta de dados observou-se a presença de indivíduos auto-declarados negros em 16,92%, pardos 47,69% e brancos 33,39%. (GRÁFICO 02)

Para Diniz e Guedes, (2006), a informação sobre a anemia falciforme leva o sujeito a identificá-la e buscar mais informação e atendimento especializado, já a desinformação leva a sua estigmatização; os dados obtidos nos gráficos 8 e 9 revelaram que 96,92% dos alunos já tiveram acesso à informações em saúde sobre a anemia falciforme. As informações foram repassadas em 53,97% pela escola, enquanto que 33,33% foram repassadas na Universidade, demonstrando que a informação pode ser considerada um desafio na construção do conhecimento sobre a anemia falciforme e que a educação é uma das principais formas dessa informação chegar a toda a população.

No caso da anemia falciforme há um apelo no sentido de chamar as pessoas a identificar a doença e buscar atendimento especializado. Mas há também a ênfase na idéia de que as pessoas informadas podem contribuir para prevenir o avanço da doença. Mediar essa tênue fronteira entre prevenção e reconhecimento das liberdades individuais pode ser considerado um desafio não só para a saúde pública mas também para os meios de comunicação (Diniz e Guedes, 2006).

Como afirma Orlando, (2000), a prevenção de hemoglobinopatias, como a anemia falciforme, tem grande importância na identificação dos heterozigotos e esclarecê-los a respeito de suas alterações genéticas, o que leva a um maior conhecimento sobre essa doença e diminuindo a morbidade e mortalidade dos indivíduos que possuem a forma mais grave da doença.

A triagem populacional de heterozigotos assintomáticos para aconselhamento genético é procedimento controverso, pois envolve o risco de rotulação, discriminação, estigmatização, perda de auto-estima e invasão de privacidade (PAIVA e SILVA; RAMALHO, 1997), sendo dessa forma, extremamente recomendável, o total sigilo das informações prestadas pelo paciente e assegurar a total privacidade dos resultados obtidos na triagem das hemoglobinas.

CONCLUSÃO

Através deste trabalho, pode-se perceber a importância que deve se dar para a pesquisa do traço falciforme em um grupo populacional. Com o índice de prevalência de 1,5%, os resultados confirmaram os dados pesquisados em todo o Brasil e fornece informações necessárias para a construção de um perfil epidemiológico quanto ao traço falciforme no Brasil. Os dados hematimétricos obtidos revelaram normalidade nas amostras colhidas. A continuidade do trabalho se faz necessária na perspectiva da construção de um perfil epidemiológico, do traço e da doença no estado do Piauí, com uma amostragem mais significativa e grupos populacionais diferentes.

Este trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí.

REFERÊNCIAS

BALLAS SK; LUSARDI M. Hospital readmission for adult acute sickle cell painful episodes: frequency, etiology, and prognostic significance. Am J Hematol; 79(1):17-25, 2005 May.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Seminário Nacional de Saúde da População Negra. Brasília. 2004.

DI NUZZO, D. V. P.; FONSECA, S. F. Anemia falciforme e infecções. Jornal de Pediatria, 2004, vol.80, n. 5, ISSN 0021-7557.

DINIZ, D; GUEDES, C. Confidencialidade, aconselhamento genético e saúde pública: um estudo de caso sobre o traço falciforme. Cadernos de Saúde Pública. 21(3):747-755, maio-jun. 2005.

DINIZ, D.; GUEDES, C. Informação genética na mídia impressa: a anemia falciforme em questão. Ciênc. saúde coletiva , Rio de Janeiro, v. 11, n. 4, 2006 .

FLEURY, M. K. Haplótipos do cluster da globina beta em pacientes com anemia falciforme no Rio de Janeiro: Aspectos clínicos e laboratoriais. Revista Brasileira de Análises Clínicas, vol. 39(2): 89-93, 2007.

GALLO da ROCHA, H. H. Anemia Falciforme. Editora Rubio. 1 ed. 291p.2004.

GONÇALVES, M. S.; BONFIM, G. C; MACIEL, E.; CERQUEIRA, I. ,S haplotypes in sickle cell anemia patients from Salvador, Bahia, Northearstern Brazil. Braz. J. Med. Biol. Res., v.36, n.10, p.1283-1288, 2003.

HOCKING, D. R. The separation and identification of hemoglobin variants by isoelectric focusing electrophoresis: an interpretative guide. Georgia (USA):Medical College of Georgia, 1997.

LAGUARDIA, J.; No fio da navalha: anemia falciforme, raça e as implicações no cuidado à saúde. Revista Estudos Feministas, 2006, vol.14, n. 1, ISSN 0104-026X.

MEDEIROS T. M. D Roteiro prático para o diagnóstico das hemoglobinopatias. UFRN. 2005.

NAOUM P. C. Interferentes eritrocitários e ambientais na anemia falciforme. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 22 (1):5-22, Jan./Apr. 2000.

NAOUM, P. Prevalência e controle da hemoglobina S. Rev Brasileira de Hematologia e Hemoterapia 2000; 22(2):142-8.

PAIVA E SILVA, R. B; RAMALHO A. S; CASSORLA, R. M. S. A anemia falciforme como problema de Saúde Pública no Brasil. Revista de Saúde Pública 27(1):54-8, fev. 1993.

RAMALHO, A. S.; MAGNA, L. A.; PAIVA E SILVA, R. B. A portaria n.o 822/01 e a triagem neonatal das hemoglobinopatias. Rev. Brás. Hematol. Hemoter., São José do Rio Preto, v.24, n.4, p.1-7, 2002.

ROUQUAYROL, M. Z. Epidemiologia & Saúde. Rio de Janeiro: Medsi Editora Médica e Científica Ltda., 1994. 527 p.

SILVA FILHO, I. L. Hemoglobinopatias em trabalhadores expostos a riscos ocupacionais. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. São José do Rio Preto. V24, n4, 2002.

ZAGO, M. A.; COSTA, F. F.; ISMAEL, S. J.; BOTTURA, C. Enfermedades drepanocíticas en una población brasileña. Sangre., v.28, n.3, p.191-198, 1983.

ZAGO, M. Considerações gerais. In: MacDowell B, organizadora. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2002. p. 7-11.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Prof. Leonardo Ferreira Soares

Rua Dr. Area Leão, 1994/302 H

CEP. 64002-410 Teresina - PI

PRÊMIO DOLES DE BIOQUÍMICA CLÍNICA

REGULAMENTO

I - DO PRÊMIO

1) O Prêmio Doles de Bioquímica Clínica é promovido pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas - SBAC, com o patrocínio da DOLES REAGENTES;
2) O Prêmio será no valor correspondente a R$ 3.000,00 (três mil reais), além de diploma alusivo;
3) O Prêmio será entregue na solenidade programada pela SBAC nos Congressos Brasileiros de Análises Clínicas - CBAC.

II - DOS OBJETIVOS

O Prêmio Doles de Bioquímica Clínica tem por objetivos;
11) Estimular o desenvolvimento de pesquisas na área de Bioquímica Clínica no País; e
2) Premiar o melhor trabalho de bioquímica clínica inscrito e apresentado no Congresso Brasileiro de Análises Clínicas, com vistas a melhoria técnica do Laboratório Clínico.

III - DA PARTICIPAÇÃO

11) Poderão concorrer ao Prêmio, todos os trabalhos inscritos e apresentados na sessão de Temas Livres dos Congressos Brasileiros de Análises Clínicas;
2) Para concorrer ao Prêmio, os autores deverão remeter à Secretaria da SBAC, até 30 dias antes do Congresso, 05 (cinco) cópias em papel do trabalho original completo e uma cópia em disquete ou CD (linguagem word) e uma cópia em disquete (linguagem Word for Windows), atendendo às normas de publicação da Revista Brasileira de Análises Clínicas contendo: introdução (com objetivo definido do trabalho) material e métodos, resultados, discussão, conclusão, bibliografia, resumo em português, summary em inglês, palavras chaves (unitermos) e key words (uniterms).
3) Os trabalhos concorrentes deverão ser escritos em português e ser originais, ainda não publicados nem comprometidos para publicação em qualquer Revista Científica da Especialidade;
4) O trabalho premiado será obrigatoriamente publicado na íntegra, com exclusividade, na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
5) Os demais trabalhos selecionados pela Comissão Julgadora para concorrer ao Prêmio Doles de Bioquímica Clínica poderão ser publicados na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
6) O não atendimento aos ítens 1 à 3 desqualifica o trabalho e/ou o recebimento do Prêmio.

IV - DA COMISSÃO JULGADORA

1) A Comissão Julgadora será composta de pelo menos 05 (cinco) membros nomeados pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, sendo um o Presidente;
2) A composição da Comissão Julgadora será divulgada pela SBAC nos Programas oficiais dos CBAC;
3) A Comissão Julgadora selecionará os 03 (três) melhores trabalhos apresentados, outorgando a um deles o Prêmio Doles de Bioquímica Clínica, e aos outros 02 (dois), será outorgado um diploma de Menção Honrosa;
4) A decisão da Comissão Julgadora é soberana e irrecorrível.

V - DISPOSIÇÕES GERAIS

11) O Prêmio Doles de Bioquímica Clínica é indivisível e será conferido a apenas um trabalho, ficando a inteiro critério dos autores seu eventual rateio;
2) O Trabalho concorrente ao Prêmio Doles, obrigatoriamente, deve ser apresentado na sessão de Temas Livres por um dos autores regularmente inscrito no Congresso;
3) Caso a Comissão Julgadora dos Prêmios decidir não premiar nenhum dos trabalhos apresentados para concorrer ao prêmio em virtude de não atingir os objetivos de prêmios,
o valor deste será revertido para pagamento dos anúncios da empresa promotora publicados na RBAC, no SBAC Jornal e divulgados no site da SBAC.
4) Os casos omissos serão resolvidos pela Diretoria da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, ouvida a Comissão Julgadora.

Rio de Janeiro, 30 de dezembro de 2004.
Dr. Ulisses Tuma
Presidente

Informações:
Sociedade Brasileira de Análises Clínicas
Prêmio Doles de Bioquímica Clínica
Rua Vicente Licínio, 95 • Tijuca • 20270-902 • Rio de Janeiro • RJ

Avaliação da resistência da *Escherichia coli* frente a Ciprofloxacina em uroculturas de três laboratórios clínicos de Aracaju-SE*

Escherichia coli: evaluation of its resistance by Ciprofloxacinin in urine culture of three clinical laboratories of Aracaju-SE*

Karoline Maria P. de Menezes[1]; Marcela Almeida G. Góis[2]; Isamar Dantas Oliveira[3]; Malone Santos Pinheiro[4] & Ana Maria Guedes de Brito[5]

RESUMO - Esse artigo objetivou avaliar a resistência da *Escherichia coli* ao antibiótico ciprofloxacina a partir dos resultados de uroculturas e seus antibiogramas no município de Aracaju-SE, no ano de 2007. Para tal, utilizou-se os registros do setor de microbiologia de dois laboratórios ambulatoriais e um hospitalar. Foram executadas no período em estudo, 3.646 uroculturas, sendo 2.629 negativas e 1.017 positivas. Dentre as positivas (64,1%) foram para *Escherichia coli*, seguida de *Enterobacter* spp. (10,7%) *Klebsiella* spp. (10,1%), *Staphylococcus* spp. (7,3%), *Proteus* spp. (5,4%), *Morganella* spp. (1%), *Serratia* spp. (0,8%) e *Pseudomonas* spp. (0,7%). Já os antibióticos utilizados nas uroculturas positivas foram: ciprofloxacina (98,9 %), ceftriaxona (97,5%), amicacina (95,3%), ampicilina (94,9%), ceftazidima (94,7%), nitrofurantoína (90,3%) e tobramicina (90,1%). Neste estudo a *Escherichia coli* mostrou uma resistência de 21,3%. Mediante esse resultado sugere-se que, ao ser administrado ciprofloxacina para tratamento de infecções urinárias por *Escherichia coli* em Aracaju-SE, ele seja realizado com bastante parcimônia.
PALAVRAS-CHAVE - Urocultura; *Escherichia coli*; Ciprofloxacina; Resistência; Aracaju/SE.

SUMMARY *- This article aimed to evaluate the resistance of the Escherichia coli to the ciprofloxacin antibiotic based on urine cultures results and antibiograms in Aracaju-SE of 2007. To reach this goal, records from the Microbiology sector of two ambulatory laboratories and one hospital laboratory were used. During this period of studies, 3.646 urine cultures were accomplished, of which 2.629 were negative and 1.017 were positive. The samples were positive for Escherichia coli (64,1%), followed by Enterobacter spp. (10,7%), Klebsiella spp. (10,1%), Staphylococcus spp (7,3%), Proteus spp. (5,4%), Morganella spp. (1%), Serratia spp. (0,8%) and Pseudomonas spp. (0,7%). The antibiotics used in positive urine cultures were ciprofloxacin (98,9%), ceftriaxone (97,5%), amikacin (95,3%), ampicilin (94,9%), ceftazidime (94,7%), nitrofurantoin (90,3%) and tobramycin (90,1%). In this study, Escherichia coli showed a resistance of 21,3%. These results suggest that the ciprofloxacin administration for treating urinary infections by Escherichia coli should be done with frugality in Aracaju-SE.*
KEYWORDS *- Urine culture; Escherichia coli; Ciprofloxacin; Resistance; Aracaju/SE.*

INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) caracteriza-se pela presença de micro-organismos como fungos, vírus e bactérias, que se multiplicam nas vias urinárias, constituídas pelos rins, ureteres, bexiga e uretra[1,2,3,4,5]. Esse agravo à saúde acomete tanto pessoas do gênero masculino quanto feminino, com maior freqüência nas do gênero feminino devido possuírem uma uretra curta e localizada na região perianal, propiciando assim o contágio por agentes patogênicos[6,7,2]. Cerca de 10 % a 20% das mulheres mundialmente contraem ITU em alguma época de suas vidas, sendo que dentre essas, 25 % a 30% apresentam recidivas[8,9,10].

A infecção acima referida é freqüentemente causada por bacilos gram-negativos, pertencentes à família Enterobacteriaceae. A a *Escherichia coli*, todavia, é a bactéria mais detectada nas uroculturas, na proporção de 75% a 90% dos casos[11,12,13,14,15]. Essa bactéria faz parte da microbiota intestinal, entretanto, por contaminação pode ocorrer sua colonização na mucosa genital e sua disseminação para o trato urinário desencadeando infecção [16,2].

Quanto ao quadro clínico dos portadores de ITU, eles podem estar assintomáticos ou sintomáticos. Nos casos sintomáticos nota-se disúria, polaciúria, dor supra-púbica, febre, calafrios, urgência miccional, entre outros sintomas. Quando o infectado apresenta-se sintomático facilita o diagnóstico clínico, contudo, a confirmação só deve suceder mediante o resultado da urocultura quantitativa e qualitativa, visto que ela determina o agente etiológico, a ocorrência de multiplicação no trato urinário, seu isolamento, bem como sua sensibilidade e resistência aos antibióticos através do Teste de Sensibilidade a Antimicrobianos (TSA)[7].

Diversos estudos têm mostrado que a terapêutica empírica inapropriada pode ser a causa de mortalidade em pacientes com bacteremia originada no trato urinário. Além de pesquisas já terem sinalizado que essa terapia pode culminar no uso desnecessário de antimicrobianos, embora, alguns estudiosos recomendem medicar as pessoas sugestivas de ITU em análises de urina, através do tratamento empírico, devido ao alto custo da urocultura, o tempo para realização dela e a efetividade da terapia empírica. Eles alertam que para tal deve-se conhecer os principais agentes etiológicos da comunidade e a sensibilidade deles em presença dos antimicrobianos [2,17].

Na década de 80, ocorreu a introdução do grupo das fluoroquinolonas (FQs), cujo pertence à ciprofloxacina, entre outros antibióticos, tendo sido indubitavelmente um grande avanço no tratamento da ITU, posto que possuíam amplo espectro de ação, com boa biodisponibilidade e excelente tolerância por via oral, assim bactérias multirresistentes apresentaram-se sensíveis a esse novo grupo de drogas[6,14,18].

Na época supracitada as FQs firmaram-se como os medicamentos mais utilizados na terapia empírica e acreditava-se que seria raro o surgimento e disseminação de resistência a essas

Recebido em 23/06/2008
Aprovado em 29/04/2009
[1]Graduanda em Biomedicina – UNIT.
[2]Graduanda em Biomedicina – UNIT.
[3]Professora de Microbiologia Clínica – UNIT. Mestranda em Ciências da Saúde – UFS.
[4]Professor e Coord. do Lab. Central de Biomedicina – UNIT. Mestrando em Saúde e Ambiente – UNIT.
[5]Professora e Coord. Adjunta doCurso de Farmácia – UNIT. Mestre em Saúde e Ambiente – UNIT.

drogas, devido sobretudo à dificuldade de geração de mutantes *in vitro* de cepas de *Escherichia coli* resistentes a elas [11,6,14,18].
As FQs atuam inibindo duas enzimas: a topoisomerase IV e a DNA-girase, que participam da síntese do ácido desoxirribonucléico (DNA) bacteriano, e são necessárias para sua replicação, cujas funções seriam quebrar as ligações entre a fita da dupla hélice de DNA, posicionar no local da ruptura uma outra fita dupla e reparar esses locais simultaneamente. As FQs interagem com o complexo formado pelo DNA bacteriano com a DNA-girase ou com a topoisomerase IV, formando assim um novo complexo bloqueando sua replicação, inibindo a síntese normal do DNA, conseqüentemente acontece a morte da célula bacteriana[19,20,21,22].
Com o decorrer do tempo foi observado que a resistência às FQs podia verificar-se através da alteração enzima-alvo, pela mutação da DNA-girase ou topoisomerase IV, ocorrendo à medida que as bactérias se replicavam, podendo dar vazão a erros, modificando a seqüência do DNA que seria transferido a futuras gerações, tendo-se assim uma resistência adquirida, onde a droga diminuiria sua afinidade com a enzima-alvo. Outro mecanismo de resistência às FQs analisado foi a mutação das porinas, que é uma proteína de membrana externa que leva a droga até a enzima-alvo, com a sua mutação essa droga é lançada para fora da célula, através da bomba de efluxo que trabalha de forma sinérgica às porinas [12,20,23].
Vários pesquisadores têm reportado que a bactéria *Escherichia coli* é a responsável por alta prevalência nos casos de ITU. Por outro lado, estudos realizados em diferentes países, a exemplo: Estados Unidos, Espanha, Índia, Brasil, entre outros, alertam para resistência da bactéria acima citada a diversos antimicrobianos, inclusive a ciprofloxacina. Mediante ao exposto, faz-se mister avaliar a resistência da *Escherichia coli* à ciprofloxacina a partir de achados em uroculturas no município de Aracaju/SE-Brasil, visto que, na literatura consultada não foi encontrado, referências a cerca da resistência dessa bactéria ao antibiótico objeto de estudo em Aracaju-SE.

METODOLOGIA

Esse trabalho trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo, cujo com a meta de alcançar os objetivos propostos, realizaram-se os seguintes procedimentos para o seu desenvolvimento e estruturação: levantamento bibliográfico com a finalidade de consolidar a fundamentação teórica e compilação dos resultados de uroculturas e seus respectivos antibiogramas executados em dois laboratórios clínicos ambulatoriais e um hospitalar, a escolha dos laboratórios foi justificada pelo fluxo de usuários, no período de janeiro a dezembro de 2007 no município de Aracaju-SE.
A revisão da literatura baseou-se em pesquisas efetivadas no acervo bibliográfico da Universidade Tiradentes, onde nessa instituição buscou-se sistematicamente em livros e periódicos pelo tema objeto desse estudo. Além disso, também foi desenvolvida uma pesquisa em meio eletrônico, a exemplo de *sites* de busca específico como Pubmed, Bireme, Scielo e Lilacs, posto são bases de dados gerais da Área da Saúde, na procura de artigos e publicações técnicas de 1994 à 2007.
Nessas bases, os termos-chave utilizados para a pesquisa eletrônica foram: infecções do trato urinário, *Escherichia coli*, sensibilidade e resistência bacteriana a ciprofloxacina em Aracaju-SE.
No que tange aos dados das uroculturas e seus antibiogramas, eles foram feitos manualmente através de livros de registro do setor de Microbiologia nos laboratórios supra citados no período em estudo, onde foi inferido os registros de todas as uroculturas positivas quanto negativas. Quando positivas estavam determinados os agentes etiológicos conforme a metodologia da Newprov[24], bem como a quantificação da multiplicação bacteriana e o teste de sensibilidade ou resistência aos antimicrobianos para os agentes isolados. Os pontos de corte dos halos de sensibilidade e resistência foram aqueles publicados pelo National Comittee for Clinical Laboratory[25].
A tabulação dos dados foi realizada com o auxílio do Microsolft Excel 2007, tendo sido elaboradas tabelas e gráficos expressos em freqüência e em números absolutos, constando nos resultados.

RESULTADOS

No período de janeiro a dezembro de 2007, foram executadas 3.646 uroculturas, delas 2.629(72,11%) apresentaram-se negativas e 1.017(27,89%) positivas. Nas positivas os agentes etiológicos detectados foram: *Escherichia coli* (64,1%), *Enterobacter* spp. (10,6%), *Klebsiella* spp. (10,1%), *Staphylococcus* spp. (7,3%),*Proteus* spp. (5,4%) *Morganella* spp. (1%), *Serratia* spp. (0,8%) e *Pseudomonas* spp. (0,7%) (Tabela 1).

TABELA I
Distribuição em números absolutos e freqüência nas uroculturas dos agentes etiológicos diagnosticados em Aracaju-SE no ano de 2007.

Agentes etiológico	n*	(%)
Escherichia coli	652	64,1
Enterobacter spp.	108	10,6
Klebsiella spp.	102	10,1
Staphylococcus spp.	75	7,3
Proteus spp.	55	5,4
Morganella spp.	10	1,0
Serratia spp.	08	0,8
Pseudomonas spp.	07	0,7

Fonte: Pesquisa realizada nos livros de registros do setor de Microbiologia nos laboratórios em estudos no município de Aracaju-SE.
*n- número de amostras positivas.

Quanto aos antibióticos mais utilizados nesse estudo no TSA foram: ciprofloxacina (98,9 %), ceftriaxona (97,5%), amicacina (95,3%), ampicilina (94,9%) ceftazidima (94,7%), nitrofurantoína (90,3%) e tobramicina (90,1%) (Tabela 2).

TABELA II
Distribuição em números absolutos e freqüência dos antibióticos no TSA em Aracaju-SE no ano de 2007.

Antimicrobianos	n*	(%)
Ciprofloxacina	645	98,9
Ceftriaxona	636	97,5
Amicacina	622	95,3
Ampicilina	619	94,9
Gentamicina	619	94,9
Ceftazidima	618	94,7
Nitrofurantoína	589	90,3
Tobramicina	588	90,1
Tetraciclina	569	87,2
Norfloxacina	535	82,0
Ácido Pipemídico	533	81,7
Sulfonamidas	523	80,2
Sulfametaxazol-trimetropina	505	77,4
Pefloxacina	452	69,3

Fonte: Pesquisa realizada nos livros de registros do setor de Microbiologia nos laboratórios em estudos no município de Aracaju-SE.
*n- número de amostras positivas.

TABELA III
Freqüência de sensibilidade e resistência aos antimicrobianos pela bactéria *Escherichia coli*.

Antimicrobianos	Sensibilidade		Resistência	
	n*	%	n*	%
Ampicilina	75	12,1	544	87,9
Tetraciclina	115	20,2	454	79,8
Sulfonamidas	134	25,6	389	74,7
Sulfametaxazol-trimetropina	147	29,1	358	70,9
Ácido Pipemidico	225	42,2	308	57,8
Nitrofurantoína	294	59,1	295	40,9
Ciprofloxacina	508	78,7	137	21,3
Norfloxacina	438	81,8	97	18,2
Pefloxacina	372	82,3	80	17,7
Tobramicina	506	86,0	82	14,0
Ceftriaxona	565	88,8	71	11,2
Gentamicina	556	89,8	63	10,2
Ceftazidima	564	91,2	54	8,8
Amicacina	589	94,6	33	5,4

Fonte: Pesquisa realizada nos livros de registros do setor de Microbiologia nos laboratórios em estudos no município de Aracaju-SE.
*n- número de amostras positivas.

DISCUSSÃO

As infecções bacterianas que acometem o trato urinário são incontestavelmente responsáveis por uma elevada prevalência de morbimortalidade na população mundial.
Os antibióticos têm sido amplamente usados para o tratamento e profilaxia delas, no entanto, depois de várias décadas de antibioticoterapia continuamente bem sucedida contra essas infecções, na atualidade enfrenta-se um cenário preocupante: a evolução acelerada de resistência para com os antibióticos pelas bactérias que desencadeiam as referidas infecções[26].
Nesse contexto, os laboratórios de Microbiologia desempenham um papel de fundamental importância na orientação e no controle do tratamento específico para as infecções do trato urinário através da realização de uroculturas e TSA fidedignos, vale salientar que infelizmente na maioria das vezes a terapia antimicrobiana é usualmente indicada antes que o resultado do antibiograma seja conhecido. Além disso, nos portadores com cistite aguda não complicada, pré-terapia empírica sem uma cultura de urina é freqüentemente utilizada, bem como a auto medicação têm contribuído de forma crucial para o surgimento de resistência bacteriana aos antibióticos vigentes[27].
Nesse estudo buscou-se avaliar através de achados em uroculturas e seus respectivos antibiogramas realizados em dois laboratórios ambulatoriais e um hospitalar na cidade de Aracaju-SE no ano de 2007, a *Escherichia coli*, visto ser um dos agentes etiológicos mais comuns em infecções do trato urinário tanto comunitário quanto hospitalar e sua resistência ao antibiótico ciprofloxacina por ser um dos mais utilizados para o seu tratamento.
Os resultados demonstraram que das 1.017 uroculturas positivas 64,1% foram para *Escherichia coli*, corroborando com um estudo realizado por Almeida, Simões e Raddi que também relataram como sendo a *Escherichia coli* (74%) o agente mais diagnosticado nas ITUs comunitária(26).
Uma pesquisa desenvolvida em hospitais da Turquia no ano de 2003, essa bactéria também foi o agente mais encontrado em ITUs, de origem hospitalar (32,4%), seguida por *Klebsiella* spp. (17%)(28). Um estudo todavia, realizado em um Serviço de Urologia no ano de 2002 foi observado que a *Pseudomonas aeruginosa* (23,9%), foi a bactéria com maior incidência seguida de *Enterococcus* spp. (20,4%)[29].
Quanto à resistência da *Escherichia coli* à ciprofloxacina, nesse estudo foi de 21,3%, acredita-se que essa resistência esteja correlacionada com falha de tratamento, posto a literatura preconiza que em áreas onde a resistência local for superior a 20%, a terapêutica empírica com esse antibiótico não é recomendada[21]. Assim, é importante destacar que a utilização racional de antimicrobianos acatando tempo e dose de tratamento, bem como a informação dos agentes etiológicos mais comuns e a prevalência de resistência na população são de suma importância, visando se impedir falhas terapêuticas e seleção de microrganismos resistentes[30].
Diversos pesquisadores têm reportado o aumento da resistência da ciprofloxacina pela *Escherichia coli* em seus estudos, a exemplo: Merino *et al.* (22,9%)[31], Dias-Neto *et al.* (22%)[32], Fariña *et al.* (18,7%)[21], Dallacorte, Schneider e Benjamin (35%)[33] entre outros, em consonância com esta pesquisa, notando-se nitidamente aumento da resistência pela *Escherichia coli* à ciprofloxacina.

CONCLUSÃO

Nesse estudo a resistência da *Escherichia coli* à ciprofloxacina foi de 21,3%, indubitavelmente esse resultado é preocupante, visto ser preconizado pela literatura a extrema cautela ao ser administrado empiricamente em ITUs esse antibiótico quando sua resistência for superior a 20%.
Sugere-se que estudo como esse seja realizado periodicamente em Aracaju-SE com a meta de monitorar possíveis mudanças no perfil de resistência desse antibiótico pela *Escherichia coli* nas mencionadas infecções tanto comunitária quanto hospitalar. Depreende-se que assim será possível fomentar uma melhor assistência à comunidade aracajuana e evitar a perda posterior de um antimicrobiano tão importante na terapêutica de ITUs por *Escherichia coli*.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Antonio Carlos Caparran Martinez, pela contribuição para a realização desse estudo e sua dedicação à Microbiologia.

REFERÊNCIAS

1. BLATT, J.M.; MIRANDA, M.C. Perfil dos microorganismos causadores de infecções do trato urinário em pacientes internados. Rev. Panam Infectol. 7(4):10-14, 2005.
2. SOARES, L.A.; NISHI, C.Y.M.; WAGNER, L.H. Isolamento de bactérias causadoras de infecções urinárias e seu perfil de resistência aos antimicrobianos. Rev. Bras. Med. Fam. e Com. Rio de Janeiro, 2(6), 2006.
3. VIEIRA, S.M.J.; SARAIVA, C.M.R.; MENDONÇA, L.C.V.; FERNANDES, V.O.; PINTO, M.R.C.; VIEIRA, A.B.R. Suscetibilidade antimicrobiana de bactérias isoladas de infecções do trato urinário de pacientes atendidos no Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza. Belém-PA: RBAC, 39(2): 119-121, 2007.
4. POLETTO, K.Q.; REIS, C. Suscetibilidade antimicrobiana de uropatógenos em pacientes ambulatoriais na cidade de Goiânia-GO. Rev. Soc. Bras. Méd. Trop. Uberaba, 38(5), 2005.
5. SCHAECHTER, M.; ENGLEBERG, N.C.; EISENSTEIN, B.I.; MEDOFF, G. Microbiologia: mecanismos das doenças infecciosas. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
6. HONRA, G.Q.; SILVA, M.D.; VICENTE, W.T.; TAMARIZ, J.O. Concentración mínima inhibitoria y concentración mínima bactericida de ciprofloxacina em bacterias uropatógenas aisladas em el Instituto Nacional de Enfermidades Neoplásicas. Rev. Méd. Hered., 16(1), 2005.
7. PIRES, M.C.S.; FROTA, K.S.; M JUNIOR, P.O.; CORREIA, A.F.; ESCALANTE, J.J.C.; SILVEIRA, C.A. 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. Uberaba, 40(6), 2007.
8. ANDRIOLO, A. Guia de medicina ambulatorial e hospitalar: Medicina Laboratorial. São Paulo: Manole, 2005.
9. MIMS, C.; PLAYFAIR, J.; ROITT, I.; WAKELIN, D.; WILLIAMS, R. Microbiolo-

gia Médica. 2. edição, São Paulo: Manole, 584p, 2002.
10. MULLER, E.V.; SANTOS, D.F., CORRÊA, N.A.B. Prevalência de microrganismos em infecções do trato urinário de pacientes atendidos no laboratório de análises clínicas da Universidade Paranaense. Umuarama-PR: RBAC. v. 40(1): 35-37, 2008.
11. PEREIRA, A.S.; ANDRADE, S.S.; MONTEIRO, J.; SADER, H.S.; GALES, A.P.C.C. Evaluation of the susceptibility profiles, genetic similarity and presence of qnr gene in Escherichia coli resistant to ciprofloxacin isolated in Brazilian hospitals. Braz J Infect Dis Salvador. 11(1), 2007.
12. GOBERNADO, M.; VALDÉS, L.; ALÓS, J.L. Resistencia a las quinolonas em aislamientos de Escherichia coli procedentes de mujeres com cictitis aguda extrahospitalaria: diferencias em relación com la edad. Rev Esp Quimioterap. 20(2), 2007.
13. KIFFER, C.R.; MENDES, C.; OPLUSTIL, C.P.; SAMPAIO, J.L. Antibiotic resistance and trend of urinary pathogens in general outpatients from a major urban city. Int. braz j urol. Rio de Janeiro, 33(1), 2007.
14. BAIL, L.; ITO, C.A.S.; ESMERINO, L.A. Infecção do trato urinário: comparação entre o perfil de suscetibilidade e a terapia empírica com antimicrobianos. RBAC. 38(1): 51-56, 2006.
15. NEVES, G.K.; MANGRICH, I.E.; ZOCCOLI, C.M.; CANCIAN, R.; PERSUHN, D.C. Análise molecular de estirpes de Escherichia coli isoladas a partir de amostras de urina de pacientes ambulatoriais por RFLP da região intergência 16s-23s`. RBAC. v. 40(1): 61-64, 2008.
16. EMERINO, L.A.; GONÇALVES, L.G.; SCHELESKY, M.E. Perfil de sensibilidade antimicrobiana de cepas Escherichia coli isoladas de infecções urinárias comunitárias.UEPG Ci. Biol. Saúde.Ponta Grossa. 9(1): 31-39, 2003.
17. LOUREIRO, L.B.; MOURE, C.S.; FERNANDEZ, M.A.M. Infecciones del tracto urinário. Pautas de tratamento empírico de la infección no complicada según los datos de sensibilidad antimicrobiana de un área de salud. FAP, 4(1), 2006.
18. LOPES A.A.; SALGADO, K.; MARTINELLI R.; ROCHA, H. Aumento da freqüência de resistência à norfloxacina e ciprofloxacina em bactérias isoladas em uroculturas. Rev. Ass. Med. Brasil. 44(3): 196-200, 1998.
19. <www.netdrugs.info/dci/cipro_00.shtml>
20. TALÉNS-VISCONTI, R.; GARRIGUES, T.M.; CANTÓN, E.. Mecanismos de resistência bacteriana a las quinolonas. Rev. Española de Quimioterapia. marzo. v. 15. n. 1, 2002.
21. FARIÑA, N.; SANABRIA, R.; LASPINA, F.; SAMUDIO, M.; FIGUEREDO, L de. MIÑO, Kaspar H de. Actividad in vitro de fluoroquinolonas en bacilos gram negativos aislados de urocultivos de pacientes ambulatórios. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. v. 5. n.1. Asunción jun. 2007
22. PENA, C.; ALBAREDA, J.M.; PALLARES, R.; PUJOL M.; TUBAU F.; ARIZA J. Relationship between quinolone use and emergence of ciprofloxacin-resistant Escherichia coli in bloodstream infections. Antimicrob Agents Chemother. 39(2): 520–524, 1995 February.
23. OLOFSSON, S.K.; MARCUSSON, L.L.; LINDGREN, P.K.; HUGHES, D.; CARS, O. Selection of ciprofloxacin resistance in Escherichia coli in an in vitro kinetic model: relation between drug exposure and mutant prevention concentration. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 57(6):1116-1121, 2006.
24. PILONETTO, M.; PILONETTO, D.V. Manual de Procedimentos Laboratoriais em Microbiologia. Edição 01. Ed Microscience, 1998.
25. . SILVERSTEIN, S.C.; KABBASHC. Penetration, retention, intracellular, localization, and antimicrobial activity of antibiotic within phaeocytes.curr.opin.hematol. NCCLS (NACIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY). I: 85-91,1994.
26. ALMEIDA, M.C.; SIMÕES, M.J.S.; RADDI, M.S.G. Ocorrência de infecção urinária em pacientes de um hospital universitário. Rev. Ciênc. Farmac. Básica. Apl. v. 28. n. 2, p. 215-219, 2007.
27. GUPTA, K.; HOOTON, T.M.; ROBERTS, P. L.; STAMM, W.E. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in youg women. Ann. Intern. Med. v. 135, n. 1, p. 9-16, 2001.
28. LEBLEBICIOGLU H. Esen S. Hospital-acquired urinary tratc infection in Turkey: a nationwide multicenter point prevalence study. J Hosp. Infec. 53:207-10, 2003.
29. MERLE, V.; GERMAIN, J.M.; BUGEL, H.; NOUVELLON, M.; LEMELAND J.F.; CZERNICHOW, P.; GRISE, P. Nosocomial Urinary Tract infections in urology patients: assessment of a prospective surveillance program including 10,000 patients. Eur Urol, 41:483-9, 2002.
30. RICHARD, D. Rational antibiotic treatment of outpatient genitourinary infections in a changing environment. The American Journal of Medicine. 118:75-135,2005.
31. MERINO, S.J.M. C.; MAQUIEIRA G. C.; FOZ, F.J.; GARCÍA, M.; RODRÍGUEZ, J.; GARCÍA, A. Sensibilidad microbiana de Escherichia coli en infecciones urinarias extrahospitalarias. Actas Urol Esp v.27 n.10 Madrid nov.-dic. 2003
32. DIAS-NETO, J.A.; SILVA, L.D.M.; MARTINS, A.C.P.; TIRABOSHI, R.B.; DOMINGOS, A.L.A.; SUAID, H.J.; S. JÚNIOR, T.; COLONGNA, A.J. Prevalence and bacterial susceptibility os hospital acquired urinary tact infection. Acta Cirúrgica Brasileira. v. 18 (Supl.5) 2003.
33. DALLACORTE, R.R.; SCHNEIDER, R.H.; BENJAMIN, W.W. Perfil das infecções do trato urinário em idosos hospitalizados na Unidade de Geriatria do Hospital São Lucas da PUCRS Scientia Medica. Porto Alegre. v. 17, n. 4, p. 197-204, out./dez. 2007.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:
Profª. Malone Santos Pinheiro
Av. Adélia Franco, 3580/203
CEP. 49040-020 Aracaju - SE

Curso de Pós-Graduação em
Análises Clínicas
Autorizado pelo MEC
Portaria nº 1339/2008

Centro de Pós-Graduação

Faça a diferença!

Inscrição: Rua Vicente Licinio 95 - Tijuca - RJ - www.sbac.org.br / 21 2187-0800

Você tem muitos motivos para fazer sua pós-graduação com a SBAC

- Há mais de 40 anos, a SBAC defende os interesses dos laboratórios clínicos e dos profissionais atuantes na área laboratorial, por isso, sabe o que é mais importante na hora de você se atualizar.
- Realiza anualmente o Congresso Brasileiro de Análises Clínicas, que em 2010 estará em sua 37ª edição, além de vários eventos regionais, sempre com os melhores professores da área laboratorial.
- Possui um dos mais altos índices de reconhecimento pelos profissionais atuantes na área laboratorial, seja no Brasil ou no Exterior.
- Patrocina diversos programas de interesse dos laboratórios, todos voltados para a melhoria da competência técnica dos profissionais, como o Programa Nacional de Controle de Qualidade, PNCQ, o DICQ Sistema Nacional de Acreditação e a Revista Brasileira de Análises Clínicas, RBAC.
- O CPG disponibiliza várias opções na área específica de laboratórios para o seu aprimoramento.

Muito mais do que um curso ...

... uma referência!

CPG

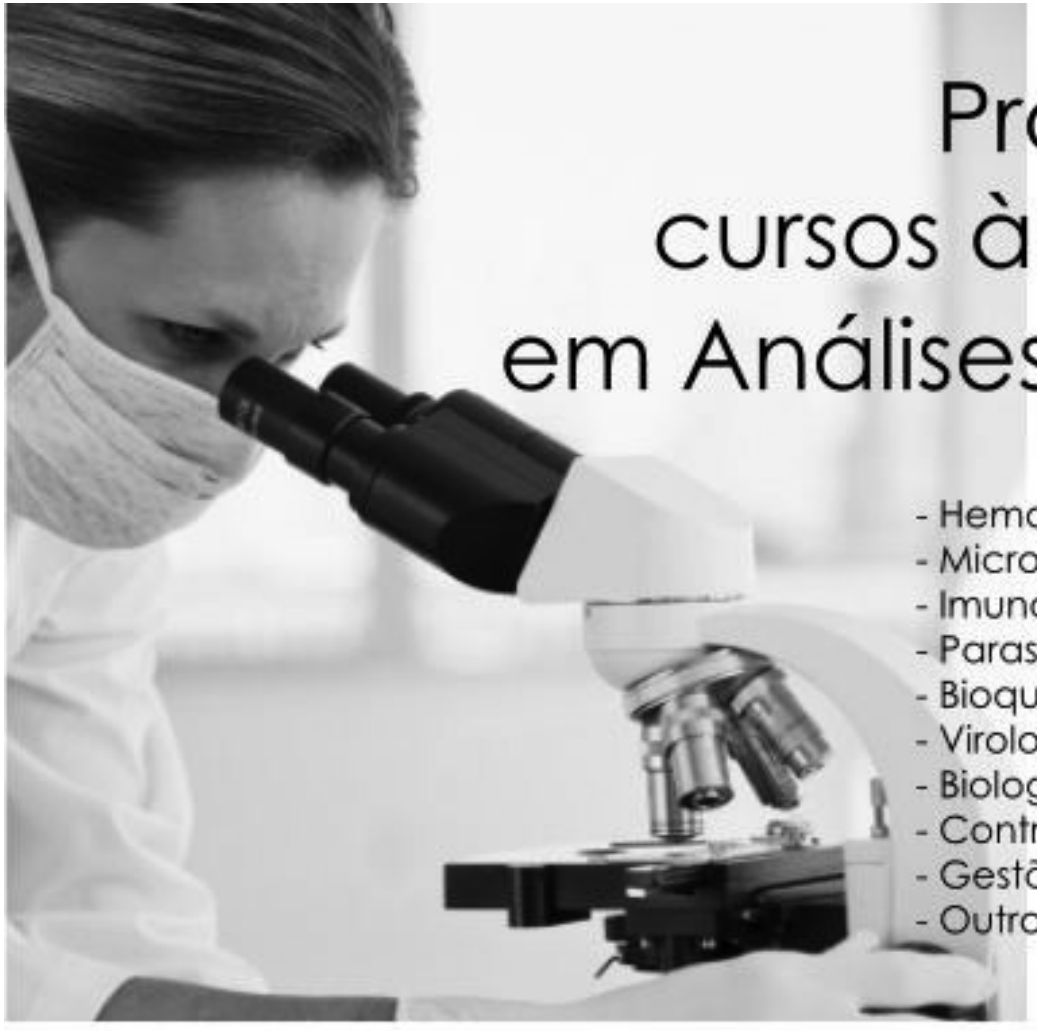
Centro de Pós-Graduação da
Sociedade Brasileira de Análises Clínicas

INFORMAÇÕES E INSCRIÇÕES:

Sociedade Brasileira de Análises Clínicas
Rua Vicente Licínio,99 Tijuca Rio de Janeiro - RJ
CEP: 20.270-902

Fone: 21 2187 - 0800
Fax: 21 2187 - 0805
E-mail: cpg@sbac.org.br

CPG - SBAC. Quem sabe o que quer... faz!



Procurando cursos à distância em Análises Clínicas?

- Hematologia Clínica
- Microbiologia Clínica
- Imunologia Clínica
- Parasitologia Clínica
- Bioquímica Clínica
- Virologia Clínica
- Biologia Molecular
- Controle de Qualidade
- Gestão do Laboratório
- Outros

Mesmo que procure em diversos campos...
Mesmo que utilize a melhor ótica...

...só encontrará **AQUI**!

SBAC eLEARNING

Onde qualquer local é a sua sala de aula!

www.sbac.org.br/ead