

ISSN 2448-3877



RBAC

Revista Brasileira de Análises Clínicas
Brazilian Journal of Clinical Analyses

Volume 48 - nº 03 | Ano 2016



O Laboratório DLE há três décadas se dedica a Medicina Laboratorial no Brasil.

Somos uma empresa brasileira de saúde que investe na nacionalização de exames especializados com o intuito de diminuir a busca de soluções diagnósticas para doenças raras no exterior, reduzindo assim custos e prazos, para contribuir com a melhoria da assistência à saúde.

Com uma missão bem definida, oferecemos soluções globais práticas, em análises especializadas e em informações científicas atualizadas, para atender às necessidades específicas de laboratórios farmacêuticos, operadoras, prestadores de serviços de saúde e ao cliente referenciado.

O DLE atua nas áreas de Triagem Neonatal e Pré-natal, Bioquímica Genética, Genética Molecular, Citogenômica e testes para doenças raras.

Perceba nossa diferença.

Os exames oferecidos pelo Laboratório DLE estão disponíveis em todo o Brasil. Faça contato.

Certificações/Acreditações



Participação em Programas de Proficiência



Canal do Cliente 4020-8080

Seg. a Sex. das 08h às 18h | Ao custo de uma ligação local.

DLE.com.br | (11) 5907-8181 | (21) 3299-3000

CARTA DO PRESIDENTE/LETTER FROM THE PRESIDENT

- 177** A certificação digital de laudos
The digital certification reports
Aquino JL

EDITORIAL/EDITORIAL

- 178** A tradicional ética africana do *ubuntu* e a moderna liderança empresarial: à guisa de uma introdução para a gestão laboratorial
The traditional african ethic of ubuntu and the modern business leadership: by way of an introduction to laboratory management
Neufeld PM

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW

- 182** Hiperparatireoidismo secundário: uma complicação da doença renal crônica
Secondary hyperparathyroidism: a chronic kidney disease complication
Porto RA, Truite MR, Bucharles SE, Hauser AB
- 189** Análise dos valores de referência do líquido cefalorraquidiano
Analysis of reference values of cerebrospinal fluid
Gnutzmann LV, Plewka J, Suldotski MT, Felisberto M, Nesi V
- 198** Padrão hormonal feminino: menopausa e terapia de reposição hormonal
Female hormone pattern: menopause and replacement therapy
Oliveira J, Peruch MH, Gonçalves S, Haas P

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO/UPDATE ARTICLE

- 211** Avaliação do RDW como indicador da deficiência de ferro em pacientes com insuficiência renal crônica submetidos à hemodiálise
Evaluation of RDW as an indicator of the iron deficiency in patients with chronic renal failure under hemodialysis
Silva M, Couto NM

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

- 216** Comparação da atividade de antifúngicos imidazólicos e triazólicos frente a *Candida albicans*
Activity comparison of imidazole and triazole antifungals against Candida albicans
Castro IMN, Vasconcelos Júnior AA, Cunha FA, Cunha MCSO, Menezes EA
- 223** Estudo comparativo entre hemocultura automatizada e manual em um laboratório do sudoeste do Paraná, Brasil
Comparative study of automated and manual blood culture in a laboratory of the southwest of Paraná, Brazil
Guareze GM, Bordignon JC
- 229** Avaliação dos níveis de sICAM-1 em pacientes com doença falciforme
Assessment of sICAM-1 levels in patients with sickle cell disease
Galeazzi VR, Merisio PR
- 235** Mulheres com exames citopatológicos alterados: Avaliação do seguimento de acordo com as condutas preconizadas pelo Ministério da Saúde
Women with abnormal cytopathological tests: follow-up evaluation in accordance with procedures recommended by the Ministry of Health
Dalmolin SP, Dexheimer GM, Delving LKOB
- 240** Soroprevalência em doadores de sangue do Vale do Taquari, RS
Seroprevalence in blood donors of Taquari Valley, RS
Marca F, Weidlich L
- 245** Avaliação da atividade de enzimas hepáticas em dependentes, ex-dependentes e não usuários do etanol
Evaluation of hepatic enzyme activity in dependent, ex-dependent and non-users of ethanol
Telli EMRP, Frigeri M, Mello SR
- 253** Fatores que influenciam a não realização do exame de Papanicolaou e o impacto de ações educativas
Factors associated with not performing pap smear test and the impact of educational activities
Azevedo AG, Cavalcante IB, Cavalcante JB, Rolim LADMM

Sumário/Contents

- 258** *Análise de leucócitos em urina de pacientes com uroculturas positivas*
Analysis of leukocytes in urine from patients with positive urine cultures
Fonseca FLA, Santos PM, Belardo TMG, Fonseca ALA, Caputto LZ, Alves BCA, et al.
- 262** *Importância do controle glicêmico como forma de prevenir complicações crônicas do diabetes mellitus*
The importance of glycemic control on the prevention of chronic complications of diabetes mellitus
Medeiros LSS, Medeiros LSS, Moraes AMB, Rolim LADMM
- 268** *Seroprevalência da toxoplasmose em pacientes HIV reagentes atendidos pelo SAE/CTA*
Seroprevalence of toxoplasmosis among HIV positive patients treated by SAE/CTA
Fontoura JL, Lara RM, Borges CR, Miné JC
- COMUNICAÇÃO BREVE/SHORT COMMUNICATION**
- 273** *Avaliação da eficácia de corantes citológicos frente à sedimentoscopia urinária*
Evaluation of the effectiveness of cytological dye in the urinary sedimentoscopy
Bernardino ACSS, Oliveira ADL
- 278** *Prevalência de enteroparasitas em pacientes atendidos em um laboratório de Novo Hamburgo, RS*
Prevalence of intestinal parasites in patients attending a laboratory in Novo Hamburgo, RS
Ludwig V, Tavares RG, Martins MMR, Sopelsa AMI
- 284** *Pesquisa de bacilos Gram negativos não fermentadores no interior do corpo de torneiras de um hospital público de Volta Redonda, RJ*
Research of non-fermenting Gram negative bacilli inside the body of taps in a public hospital in Volta Redonda, RJ
Duarte HA, Lourenço EA, Souza NCP, Silva LF, Ribeiro GJ, Medeiros JRC, Pereira CAS
- 290** **INSTRUÇÕES AOS AUTORES / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**

RBAC

Revista Brasileira de Análises Clínicas
Brazilian Journal of Clinical Analyses

Editor-chefe/Editor-in-Chief

Paulo Murillo Neufeld (RJ)

Editores Eméritos/Honorary Editors

Mateus Mandu de Souza (RJ)

Editores Associados/Associate Editors

Mauren Isfer Anghehem Oliveira (PR)

Paulo Jaconi Saraiva (RS)

Lauro Santos Filho (PB)

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

Edição online

ISSN 2448-3877

Produção Editorial/Publisher

Trasso Comunicação Ltda

www.trasso.com.br



Sociedade Brasileira de Análises Clínicas

DIRETORIA EXECUTIVA / EXECUTIVE BOARD

Jerolino Lopes Aquino (MT)

Presidente/President

Maria Elizabeth Menezes (SC)

Vice-Presidente/Vice-President

Jairo Epaminondas Breder Rocha (RJ)

(in memoriam)

Secretário-Geral/General Secretary

Luiz Roberto dos Santos Carvalho (BA)

Secretário/Secretary

Estevão José Colnago (RJ)

Tesoureiro/Treasurer

Marcos Kneip Fleury (RJ)

Tesoureiro Adjunto/Assistant Treasurer

Conselho Fiscal/Fiscal Board

Titulares / Holders

Mauren Isfer Anghehem Oliveira (PR)

Maria da Conceição de L. Oliveira (SE)

Lenira da Silva Costa (RN)

Suplentes/Alternates

Gilcilene Maria dos Santos (DF)

Jorge Luiz Joaquim Terrão (ES)

Paulo Roberto Hatschbach (PR)

Diretor Executivo/ Director Executive

Luiz Fernando Barcelos (RS)

Endereço para correspondência/Editorial Office

Rua Vicente Licínio, 99 Tijuca - Rio de Janeiro, RJ - Brasil

20270-902 – Fone: 21 2187-0800 – Fax: 21 2187-0805

E-mail: rbac@sbac.org.br

Afiliações/Affiliations



Comitê Editorial/Editorial Board

Bioquímica Clínica/Clinical Biochemistry

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

Citologia Clínica/Clinical Cytology

Rita Maria Amparo Bacelar Palhano (MA), Celso Rubens Loques Mendonça (RJ), André Valpassos Pacifici Guimarães (RJ), Carlos Eduardo de Queiroz Lima (PE), Rita Gorete Amaral (GO), Alexandre Sherley Casimiro Onofre (SE), Sílvia Helena Rabelo Guimarães (GO)

Controle de Qualidade/Quality Control

José Abol Corrêa (RJ), Luís Fernando Barcelos (RS), Mateus Mandu de Souza (RJ), Celso Rubens Loques Mendonça (RJ), Gabriel de Souza Lima Oliveira (SP)

Endocrinologia/Endocrinology

Carlos Alberto Camargo (SP), Ana Maria Menezes (SP)

Toxicologia/Toxicology

Regina Helena Queiroz (SP), Maria da Graça Almeida (RN)

Microbiologia Clínica/Clinical Microbiology

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

Imunologia Clínica/Clinical Immunology

Mateus Mandu de Souza (RJ), Paulo Jaconi Saraiva (RS), Antônio Walter Ferreira (SP), Adelaide José Vaz (SP), Sílvia Fernandes R. da Silva (CE), Manuela Berto Pucca (SP)

Parasitologia Clínica/Clinical Parasitology

Antônio Pedro Soares (MG), Geraldo Atilio de Carli (RS), Jerolino Lopes Aquino (MT), Alverne Passos Barbosa (GO), Mauren Isfer Anghehem Oliveira (PR)

Micologia Clínica/Clinical Micology

Paulo Murillo Neufeld (RJ), Maria José Gianini (SP), Regina Célia Candido (SP), Rosane Rhan (MT)

Biologia Molecular/Molecular Biology

Mario Hiroyuki Hirata (SP), Rosário Dominguez Crespo Hirata (SP), Marcelo Ávila Mascarenhas (RS), Kelly Melo (SP), Maria Elizabeth Menezes (SC)

Hematologia Clínica/Clinical Hematology

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

Entidades mantidas pela SBAC Entities maintained by the SBAC

PNCQ - Programa Nacional de Controle de Qualidade/National Program of Quality Control

Coordenador/Coordinator: Francisco Edison Pacifici Guimarães (RJ)

DICQ Sistema Nacional de Acreditação/ National System of Accreditation

Coordenador/Coordinator: André Valpassos Pacifici Guimarães (RJ)

CEPAC - Centro de Ensino e Pesquisa em Análises Clínicas Post Graduation Center

Coordenadora/Coordinator: Maria Elizabeth Menezes (SC)

CB-36 – ABNT

Superintendente/Superintendent:
Humberto Marques Tiburcio (MG)

CSM-20

Coordenador Técnico/Technical Coordinator:
Luiz Fernando Barcelos (RS)

Comissões Institucionais/ Institutional Commissions

Coordenador Geral/General Coordinator:

Jerolino Lopes Aquino (MT)

Comissão de Congressos/Congress Commission:

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

Normas e Habilitação/Norms and Qualification:

Coordenação/Coordination:
Celso Rubens Loques Mendonça (RJ)
Membros/Members: Elvira Maria Loureiro Colnago (RJ), Mateus Mandu de Souza (RJ), Estevão José Colnago (RJ), Luiz Fernando Barcelos (RS), Willy Carlos Jung (SC)

Ensino/Education:

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

Ética/Ethics:

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



Jerolino Lopes Aquino

A certificação digital de laudos

The digital certification reports

Depois da prorrogação, em janeiro deste ano, chegou a hora: os laboratórios terão que se adequar à RDC 30 e utilizar a certificação digital ou assinatura de próprio punho para emitirem laudos. A medida foi tomada pela Anvisa com a finalidade de autenticar os documentos e dar mais segurança para os pacientes quanto à origem e autenticidade dos documentos.

Com o grande volume de laudos emitidos diariamente, é inviável a assinatura de próprio punho de todos os exames, o que faz com que os laboratórios tenham, de fato, que se adequar às novas medidas, que, na realidade, não são tão novas assim.

Em 2005, a Anvisa publicou a RDC 302, que regulamenta o funcionamento de laboratórios clínicos e, em 2015, acrescentou o parágrafo que determina a obrigatoriedade dos laboratórios e postos de coleta aderirem à certificação digital, para a emissão de seus laudos.

A certificação digital deverá seguir, ainda, as regras da Medida Provisória 2200/2001, que garante a eficácia da assinatura eletrônica de documentos, através do estabelecimento de um conjunto de normas, padrões, procedimentos e entidades que visam à criação de uma estrutura segura para a emissão dos certificados digitais.

Desde que foi implementado o aditivo à RDC 30, a questão vem sendo discutida, principalmente, no tocante aos seus impactos financeiros e estruturais, em especial, para os pequenos e médios laboratórios.

Acreditamos que o processo é benéfico, sendo seguro para o paciente, em decorrência da legitimidade do documento, bem como para a instituição emitente do laudo, uma vez que, em meio eletrônico, fica facilitada a gestão e o rastreamento dos dados das pessoas atendidas, minimizando o risco de extravio de documentos e registros.

Mesmo considerando os avanços da medida, nos preocupam os métodos e os prazos, para sua implantação. É importante mencionar que a maior dificuldade será para os pequenos e médios laboratórios, haja vista o alto custo do investimento para a implementação do sistema e treinamento dos profissionais. Uma outra dificuldade, que também vislumbramos, é a exiguidade de tempo para a adequação dos laboratórios clínicos às novas diretrizes, fundamentalmente, pela nossa falta de know-how na tecnologia de certificação digital.

Toda fase de adaptação é difícil, mas acredito que, especialmente neste caso, a mudança virá para o bem geral dos envolvidos. Com essa crença, e buscando sempre apoiar os laboratórios e seus profissionais, a SBAC coloca toda a sua estrutura e expertise à disposição da comunidade de análises clínicas do país, para que juntos atravessemos mais esse desafio.

Forte abraço a todos,

Dr. Jerolino Lopes Aquino

Presidente da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC)

A tradicional ética africana do *ubuntu* e a moderna liderança empresarial: à guisa de uma introdução para a gestão laboratorial

The traditional african ethic of ubuntu and the modern business leadership: by way of an introduction to laboratory management

O termo *ubuntu* tem sua origem nas línguas bantu (subfamília *nguni*) da África do Sul. A palavra *ubuntu* é compartilhada com a mesma grafia e transcrição fonológica por quatro grupos étnicos (*ndebele*, *swati*, *xhosa* e *zulu*). *Ubuntu* é uma palavra formada pela junção do prefixo *ubu* com a raiz *ntu* e traz o sentido de unidade e totalidade indivisível. Desse modo, *ubu* está invariavelmente orientado para *ntu*, isso é, na acepção de *ubuntu*, toda a realidade está integrada.^(1,2)

Uma primeira aproximação sobre o significado dessa palavra africana pode ser conseguida pela leitura de uma história bastante difundida na literatura e atribuída à jornalista e filósofa argentina Lia Diskin, sobre a ideologia *ubuntu*. Essa história versa, exatamente, acerca de um pesquisador em meio a um povo que tem *ubuntu*:⁽³⁾

Um antropólogo estudava os usos e costumes de uma tribo na África e, ao terminar sua pesquisa, ficou aguardando o transporte que o levaria de volta ao aeroporto. Como havia algum tempo, antes da partida, propôs uma brincadeira para as crianças do local. Num cesto, o pesquisador colocou doces e balas, deixando-o embaixo de uma árvore. Em seguida, chamou as crianças e combinou com elas que, quando ele desse o sinal, todas deveriam sair correndo até o cesto. Assim, aquela que chegasse em primeiro lugar ficaria com os doces e as balas. Quando o antropólogo, então, deu o sinal, todas as crianças se deram as mãos e saíram correndo em direção à árvore. Lá chegando, distribuíram entre si o prêmio. Não compreendendo o comportamento das crianças, o pesquisador perguntou a elas por que todas tinham ido juntas, já que uma só poderia ter ficado com tudo? Elas simplesmente responderam "Ubuntu! Como um de nós pode estar feliz, enquanto todos os outros estão tristes?"

Ubuntu é uma filosofia moral e humanista africana que se fundamenta nas alianças e no relacionamento mútuo entre as pessoas.⁽⁴⁾ O *ubuntu* nasce da ideia ancestral [1.500 anos a.C.] de que a força da comunidade vem do apoio comunitário e de que a dignidade e a identidade são alcançadas por meio do mutualismo, da empatia, da generosidade, do compromisso comunitário e do trabalho colaborativo em prol de si mesmo e dos demais. Nesse sentido, o *ubuntu* se diferencia da filosofia ocidental derivada do racionalismo iluminista que coloca o indivíduo no centro da concepção de ser humano.⁽⁵⁾

O *ubuntu* pode ser considerado como um exercício prático de filosofias populares africanas, muito frequentemente representadas em provérbios.⁽²⁾ O provérbio xhosa e zulu "*Umuntu ngumuntu ngabantu*" (uma pessoa só se faz pessoa através

de seu relacionamento com outras pessoas), o provérbio Gikuyu "*Kiunuhu gitruagw*" (a avareza não alimenta) e o provérbio "*É preciso uma aldeia inteira para educar uma criança*" são exemplos de axiomas alinhados com o espírito da ética *ubuntu* cujo objetivo principal é a ligação do indivíduo com o coletivo.^(1,3,5) De fato, o *ubuntu* contempla a humanidade/ humanismo em toda a sua essência e profundidade e está no extremo oposto da filosofia do individualismo e do consumismo.⁽⁶⁾

Na realidade, *ubuntu* é a expressão compartilhada de vivências cotidianas, ou seja, uma forma de conhecimento aplicado que estimula a jornada rumo "ao tornar-se humano" ou "ao que nos torna humanos" ou, em seu sentido coletivo, "uma humanidade que transcende a alteridade em todos os níveis interpessoais."⁽⁵⁾

A noção fundamental da ética *ubuntu* é a "filosofia do nós". Os princípios de partilha, preocupação e cuidado mútuos, além de solidariedade, são seus elementos constitutivos.^(7,8) Claramente, está baseada no altruísmo, na fraternidade e na colaboração entre as pessoas, bem como na bondade, na lealdade e na felicidade. *Ubuntu* e felicidade, inclusive, são ideias profundamente conectadas. No conceito africano, a felicidade é entendida como aquilo que faz bem a toda coletividade ou ao outro.⁽⁹⁾

Filosoficamente, o *ubuntu* enumera ainda que a pessoa só é humana por meio de sua pertença a um coletivo humano, que a humanidade de uma pessoa é definida por meio de sua humanidade para com os outros, que uma pessoa existe por meio da existência dos outros em uma relação indissociável consigo mesma, que o valor da humanidade está diretamente ligado à forma como a pessoa apoia a humanidade e a dignidade dos outros e, ainda, que a humanidade de uma pessoa é definida por seu compromisso ético com os outros, sejam eles quem forem.⁽⁵⁾

Em linhas gerais, a moral, a interdependência entre as pessoas e a proteção da harmonia e da dignidade humana são considerados os valores nucleares do *Ubuntu*.⁽¹⁰⁾ O fundamento do *ubuntu* pode ser sumarizado nas seguintes sentenças:⁽¹¹⁾

Sou porque nós somos

Sou quem sou pelo que nós somos

Só existo porque nós existimos

Aquilo o que é comum a todas as pessoas

Minha humanidade está inextricavelmente ligada à sua humanidade

Vínculo universal que nos conecta com toda a Humanidade

A ideia central de humanidade e colaboração mútua contida no *ubuntu* permite a aplicação dessa filosofia em qualquer atividade, tal como a política, a educação, os esportes, o direito, a medicina e a gestão de empresas.⁽¹²⁾ Na área de negócios, particularmente, o *ubuntu* está sendo traduzido para o mundo corporativo na forma de gestão participativa. Nela, todos os funcionários e até mesmo os fornecedores e demais parceiros comerciais discutem as decisões estratégicas da empresa.⁽¹³⁾

Notadamente, esse novo conceito filosófico apresenta um enorme potencial para a melhoria das relações no âmbito empresarial.⁽⁵⁾ Nesse ambiente, o maior impacto tem sido observado no âmbito da cultura organizacional e da liderança coletiva, além da individual.⁽¹⁴⁾

Nas empresas, o *ubuntu* pode servir como um laço de união e acordo entre pessoas diferentes que trazem visões e maneiras próprias de enfrentar os dilemas do dia-a-dia das organizações, já que seus ideais propõem a integração, o diálogo e a ampla cooperação.^(13,14) Uma forma hermética ou muito pessoal de focar os problemas pode ser um sério entrave para um trabalho em equipe eficiente. O *ubuntu*

traz à tona, efetivamente, o conceito de oportunidade cujo cerne é a participação de todos nos processos produtivos.⁽¹⁵⁾

Para a aplicação da filosofia do *ubuntu* nas empresas, é condição *sine qua non* que seus líderes estejam alinhados com ela.⁽¹²⁾ Neste sentido, caracteristicamente, o líder *ubuntu* deve estar muito mais interessado no êxito do grupo do que no sucesso individual.^(5,16) Somado a isso, um traço singular desse tipo de líder é a crença na lealdade da equipe e dos grupos de trabalho subordinados. Compondo o perfil do líder *ubuntu*, estão ainda associados:⁽¹⁴⁾

A preocupação com o bem comum

A valorização da diversidade como riqueza

O trabalho baseado na geração de confiança

O relacionamento/comunicação pautado no reconhecimento profissional

O interesse pelas pessoas/conjunto antes dos resultados

A atitude de compromisso do líder *ubuntu* com o grupo gera condições propícias para a construção de vínculos de cooperação entre quem lidera e a equipe de trabalho, empoderando e dando unidade a todo o conjunto.^(5,14) O *ubuntu* propõe nas organizações a coordenação dos esforços e pensamentos que levem a uma maior felicidade e qualidade de trabalho, permitindo que se alcance, assim, os objetivos estabelecidos de forma mais rápida e efetiva.⁽¹⁴⁾

O *ubuntu* é a contribuição do continente africano ao mundo das empresas, as quais, cada vez mais, têm sido solicitadas a se posicionarem sobre suas relações interpessoais. Ao contrário dos mecanismos proverbiais de gestão, o *ubuntu* tem, na comunidade, a base de todo o relacionamento humano. Com esse enfoque, o *ubuntu* empresarial propõe a criação de "uma comunidade de pessoas" entre todos os membros de uma determinada organização.⁽¹⁷⁾ Pela filosofia do *ubuntu*, essa "comunidade de pessoas" é vista como um "único empregado" e o bem-estar coletivo é entendido como a maior preocupação de um sistema de gestão de recursos humanos.^(17,18)

Como síntese, a tradicional filosofia *ubuntu* pode dar suporte a modernas práticas de gestão empresarial, particularmente para aquelas estruturadas em torno da ideia de que "primeiro vem o funcionário e depois vem o cliente", tendo em vista descrever e fundamentar o empoderamento como o caminho para o fortalecimento da democracia organizacional.⁽¹⁹⁾

REFERÊNCIAS

1. Nogueira Jr R. Ubuntu como modo de existir: elementos gerais para uma ética afroperspectivista. Revista da ABPN. 3(6):147-150, nov 2011- fev 2012.
2. Asprilla MCR. El valor de la filosofía africana: *ubuntu*. Huellas de Identidad. 2009. Disponível em: <http://crisobalrivas13.blogspot.com.br/2009/08/filosofiaafricanaubuntu.html>. Acesso em: 20 mar 2016.
3. Rocha JG, Silva CC, Albuquerque GG. Ylê Ayê Orum Ubuntu: Bebendo das fontes da africanidade. Cadernos do CNLF. 27 (2): 167-177, 2013.
4. Espaço Ubuntu. A filosofia *ubuntu*. 2015. Disponível em: <http://www.espacoubuntu.com.br/a-filosofia.html>. Acesso em: 20 mar 2016.
5. Swanson D. Ubuntu, uma "alternativa ecopolítica" à globalização econômica Neoliberal. Revista do Instituto Humanitas Unisinos. 353, 2010. Disponível em: http://www.ihuonline.unisinos.br/index.php?option=com_content&view=article&id=3689&secao=353. Acesso em: 20 mar 2016.
6. Casa Africa. El *ubuntu* hecho persona. 2015. Disponível em http://www.casaffrica.es/MCA_MAndela_8971.jsp. Acesso em: 20 mar 2016.
7. Nascimento A. Ubuntu, o comum e as ações afirmativas. Lugar Comum. 41: 29-36, 2014.
8. Ramose M. A importância vital do "Nós". Revista do Instituto Humanitas Unisinos. 353, 2010. Disponível em: http://www.ihuonline.unisinos.br/index.php?option=com_content&view=article&id=3688&secao=353. Acesso em: 20 mar 2016.

9. Malomalo B. "Eu só existo porque nós existimos": a ética *ubuntu*. Revista do Instituto Humanitas Unisinos. 353. 2010. Disponível em: http://www.ihuonline.unisinos.br/index.php?option=com_content&view=article&id=3691&secao=353. Acesso em: 20 mar 2016.
10. Mbigi L and Maree J. Ubuntu: the spirit of african transformation management. Knowres Pub. 2005, 131p.
11. Alter Ego. Filosofia *ubuntu*. 2012. Disponível em: <http://alteregoo.com/filosofia2/Filosofiaubuntu>. Acesso em: 20 mar 2016.
12. Etica y otras yerbas. "Ubuntu". 2012. Disponível em: <http://eticayotrasyerbas.blogspot.com.br/2012/10/ubuntu.html>. Acesso em: 20 mar 2016.
13. Hill L. Lições de Buda e *ubuntu*. Época Negócios. 2009. Disponível em: <http://epocanegocios.globo.com/Revista/Common/0,,EMI22760-16363,00-LICOES+DE+BUDA+E+UBUNTU.html>. Acesso em: 20 mar 2016.
14. Areválo JJ ¿Cuál es la filosofía de los "líderes *ubuntu*" que conquista a las nuevas generaciones? 2016. Disponível em: <http://www.iprofesional.com/notas/232183-Cul-es-la-filosofa-de-los-lideres-Ubuntu-que-conquista-a-las-nuevas-generaciones>. Acesso em: 21 ago 2016.
15. Díaz B. La filosofía *ubuntu* como marco ético de relaciones recíprocas entre personas/ equipos/ organizaciones. Cuadernos de Coaching. 9: 19-20, 2012.
16. Cronista.com. La filosofía africana del trabajo aplicada a los negocios. 2010. Disponível em: <http://www.cronista.com/impresageneral/La-filosofia-africana-del-trabajo-aplicada-a-los-negocios-20101022-0003.html>. Acesso em: 20 mar 2016.
17. Cubeiro JC. Ubuntu. Hablemos de Talento. 2007. Disponível em: <http://jccubeirojc.blogspot.com.br/2007/10/ubuntu.html>. Acesso em: 20 mar 2016.
18. Azua S. La empresa: un compromiso colectivo y solidario. Porta Economía Solidaria. 2013. Disponível em: http://www.economiasolidaria.org/noticias/la_empresa_un_compromiso_colectivo_y_solidario. Acesso em: 20 mar 2016.
19. Nayar V. Primeiro os Colaboradores, Depois os Clientes: Virando a Gestão de Cabeça para Baixo. 1ª. Ed. Bookman. 2011, 211p.

Paulo Murillo Neufeld, PhD

Editor-Chefe da Revista Brasileira de Análises Clínicas (RBAC)

Hiperparatireoidismo secundário: uma complicação da Doença Renal Crônica

Secondary hyperparathyroidism: a Chronic Kidney Disease complication

Rafael A. Porto¹

Marília R. Truite²

Sérgio Elias Gardano Bucharles³

Aline Borsato Hauser⁴

Resumo

A Doença Renal Crônica (DRC) é considerada um problema de saúde pública mundial e sua incidência vem aumentando progressivamente, chegando a ser classificada como uma epidemia. Uma de suas complicações é a Doença Mineral Óssea, uma desordem sistêmica que envolve alterações clínicas, bioquímicas e ósseas. Uma das causas desse distúrbio é o hiperparatireoidismo secundário, complicação decorrente da alteração do metabolismo de cálcio e fósforo, que representa uma importante causa da perda da qualidade de vida dos pacientes. Na DRC ocorre um quadro de hiperfosfatemia e hipocalcemia devido à perda da função renal, ao déficit de vitamina D ativa, e pelo desequilíbrio na manutenção do produto cálcio-fósforo. Como consequência à hipocalcemia ocorre um aumento na secreção do paratormônio, responsável pela reabsorção de sais ósseos, elevando os níveis de Ca^{+} no líquido extracelular. A tendência resultante é o estabelecimento de um quadro de HPTS, que pode causar fraturas patológicas, deformidades ósseas e decréscimo na sobrevida dos pacientes. Esta revisão sugere o HPTS como alvo de futuras investigações clínicas e laboratoriais para melhor elucidar os mecanismos envolvidos no desenvolvimento desta complicação e, assim, estabelecer o uso de medidas terapêuticas e profiláticas que aumentem a expectativa de vida dos pacientes com DRC.

Palavras-chave

Doença renal crônica; Hiperparatireoidismo secundário; Fatores de risco

INTRODUÇÃO

A *National Kidney Foundation* (NKF) define a Doença Renal Crônica (DRC) como uma lesão presente por um período igual ou superior a três meses, definida por anormalidades estruturais ou funcionais dos rins, manifestada por alterações patológicas que resultam na presença de biomarcadores de lesão renal em análises de soro ou urina.⁽¹⁾

Na DRC ocorre uma perda progressiva e irreversível da função renal, o que resulta em uma redução da taxa de filtração glomerular (TFG) e acúmulo de toxinas urêmicas. Esta situação leva ao desenvolvimento, em estágios avançados da doença, da chamada síndrome urêmica, com manifestações que se assemelham a uma intoxicação sistêmica causada por uma ou várias substâncias dialisáveis.⁽²⁾

Atualmente, a DRC é considerada um problema de saúde pública mundial e, portanto, devem ser aplicadas políticas de saúde no Brasil e no mundo para minimizar esta situação.⁽³⁾ Além de apresentar alta morbidade e mortalidade, sua incidência vem aumentando progressivamente segundo Censo de 2011 da Sociedade Brasileira

de Nefrologia (SBN) (Figura 1), chegando a ser classificada como uma doença epidêmica de alto custo.⁽⁴⁾ Em 2002, estimava-se terem sido gastos R\$ 1,4 bilhão no tratamento de pacientes em diálise crônica e com transplante renal.⁽⁵⁾

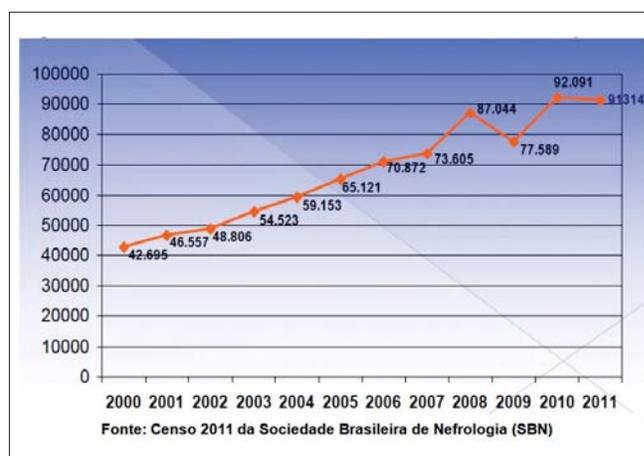


Figura 1. Total estimado de pacientes em tratamento dialítico por ano.

¹Farmacêutico(a) (UP) atuante em análises clínicas em Curitiba, PR, Brasil.

²Médico nefrologista do Instituto do Rim do Paraná com doutorado pela PUC-PR – Curitiba, PR, Brasil.

³Professora do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Paraná – UFPR – Curitiba, PR, Brasil.

As doenças renais levam a óbito aproximadamente 15 mil pessoas por ano no país, sendo usualmente silenciosa no início. O diagnóstico precoce evita que ocorra falência renal, além de reduzir as chances de complicações.^(6,7)

Levando-se em conta os fatores de risco tradicionais (Tabela 1) para o desenvolvimento da DRC, o aumento da prevalência de diabetes e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) contribuem significativamente para o aumento do número de pacientes com DRC.⁽⁸⁾

Tabela 1 - Fatores de risco para Doença Renal Crônica e seus desfechos

Tipo	Definição	Exemplo
Fatores de suscetibilidade	Suscetibilidade aumentada para lesão renal	Idade avançada, história familiar, sexo masculino, raça negra
Fatores desencadeantes	Desencadeiam diretamente a lesão renal	Diabetes, HAS, doença autoimune, infecção sistêmica, infecção do trato urinário, toxicidade por drogas
Fatores de progressão	Causam piora da lesão renal e declínio mais rápido da função renal, uma vez iniciada a lesão	Nível mais alto de proteinúria, nível mais alto de pressão arterial, controle precário da glicemia em diabetes, tabagismo
Fatores de doença avançada	Aumentam a morbidade e a mortalidade na insuficiência renal em fase terminal	Dose mais baixa de diálise, acesso vascular temporário, anemia, albumina sérica baixa, encaminhamento tardio

Fonte: National Kidney Foundation, *Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease*: New York, 2002

A DRC é dividida em cinco estágios funcionais, de acordo com o grau de função renal do paciente, sendo que, quando a TFG cair para <15 mL/min é necessário submeter o paciente à diálise ou transplante renal (Tabela 2). A presença da DRC pode ser detectada por meio de teste para detecção de proteinúria e dosagem de creatinina sérica para avaliar a TFG. O reconhecimento e o manejo precoces de pacientes em estágios iniciais da DRC podem reduzir o aumento no número dos pacientes urêmicos.^(3-5,9)

Tabela 2 - Estadiamento da Doença Renal Crônica

Estágio	Descrição	TFG (mL/min/1,73 m ²)
1	lesão renal com função renal normal	≥ 90
2	Insuficiência renal leve ou funcional	60-89
3	Insuficiência renal moderada ou laboratorial	30-59
4	Insuficiência renal grave ou clínica	15-29
5	Insuficiência renal terminal ou dialítica	< 15 ou em diálise

Fonte: Barros et al. *Nefrologia: Rotinas, Diagnóstico e Tratamento*. 3a edição. Porto Alegre 2006

Em sua evolução, a DRC é acompanhada por um desequilíbrio hidroeletrólítico, metabólico e do sistema imunológico, visto que o processo inflamatório crônico é comprovado pela presença de níveis mais elevados de citocinas inflamatórias neste grupo de pacientes, apesar dos mecanismos envolvidos não estarem bem elucidados.⁽¹⁰⁾ Assim, a doença é caracterizada pela perda das funções bioquímicas e fisiológicas de todos os sistemas do organismo, secundária ao acúmulo de toxinas urêmicas, surgindo alterações como hiponatremia, hipercalemia, acidose metabólica, hiperfosfatemia, hipocalcemia e hipervolemia, e as complicações associadas como anemia, aterosclerose acelerada, calcificação vascular, resistência à insulina, au-

mento do catabolismo muscular, perda de apetite, aumento da permeabilidade da membrana peritoneal e doença mineral óssea (DMO), que representam importantes indicadores de mortalidade por doença cardiovascular (DCV) e doenças infecciosas neste grupo de pacientes.^(2,10,11) A HAS também é uma manifestação da DRC, caracterizada pelo volume circulante excessivo, podendo ser controlada com redução da ingestão de sódio, diuréticos potentes e remoção do líquido pela diálise. O excesso de volume circulante pode desencadear o aparecimento de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e edema agudo de pulmão.^(2,12)

O trabalho em questão aborda o hiperparatireoidismo secundário (HPTS), uma complicação decorrente da alteração do metabolismo de cálcio e de fósforo em pacientes com DRC, uma das formas de apresentação da DMO. Esta complicação determina um estado de alto *turnover* ósseo, caracterizado por uma alta atividade osteoblástica e osteoclástica.⁽¹³⁾ A importância do estudo do HPTS se encontra no impacto negativo na qualidade de vida e na alta morbimortalidade destes pacientes, uma vez que essa doença contribui diretamente para o aumento de fraturas ósseas, hospitalização e mortalidade, devido à redução da densidade mineral óssea.⁽¹⁴⁾

A PRODUÇÃO DE PTH E O METABOLISMO DE CÁLCIO E FÓSFORO

As glândulas paratireoides normalmente apresentam-se na forma de quatro nódulos esféricos de coloração rósea, localizadas na parte posterior da tireoide.⁽¹⁵⁾ São responsáveis pela produção do PTH, que é metabolizado pelo fígado e excretado pelos rins.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ A principal função do PTH é estimular a liberação de cálcio para o plasma, e, para isso, age principalmente nos ossos, nos rins e indiretamente no intestino delgado.⁽¹⁹⁾

Nos ossos, o PTH estimula a reabsorção óssea permitindo o acoplamento entre osteoblastos e osteoclastos, aumentando de uma forma geral o *turnover* ósseo. Doses intermitentes de PTH associam-se a um predomínio da formação, enquanto que exposição prolongada e concentrações elevadas induzem a uma perda óssea por predomínio da reabsorção.⁽¹⁷⁾ Nos rins, o PTH age diretamente nos túbulos renais, aumentando a reabsorção de cálcio e diminuindo a reabsorção de fósforo e de bicarbonato.⁽¹⁹⁾ Como ação indireta no intestino delgado, o PTH estimula, via 1- α -hidroxilase, a biossíntese renal de 1,25(OH)₂D₃, a qual age promovendo a absorção intestinal de cálcio e fosfato da dieta, com consequente *feedback* negativo nas glândulas paratireoides.⁽¹⁷⁾

A matriz óssea é composta por uma parte orgânica (35%) e uma parte inorgânica (65%), que constitui a parte mineral hidroxiapatita. O cálcio e o fósforo são os principais constituintes minerais do esqueleto, uma vez que ele contém 98% de cálcio e 80% do fósforo do organismo. O cálcio da dieta é absorvido por transporte ativo no intestino, principalmente no duodeno e jejuno. Esse transporte ocorre na borda-em-escova das células epiteliais e envolve uma ATPase dependente de cálcio e uma proteína ligadora de cálcio, chamada de calbindina D.⁽²⁰⁾ A síntese dessa proteína e o funcionamento do transporte ativo dependem da vitamina D ativa.⁽²¹⁾

Aproximadamente 99% do cálcio do organismo estão armazenados nos ossos, sendo apenas 1% no líquido extracelular e 0,1% no líquido intracelular. Portanto, o osso atua como grande reservatório para o armazenamento de cálcio e como fonte de rápida mobilização quando a concentração desse íon no líquido extracelular ocasionalmente diminui. Quando a concentração de cálcio do líquido extracelular cai abaixo da normal, as glândulas paratireoides são diretamente estimuladas, promovendo a produção e secreção de PTH. A seguir, este hormônio atua diretamente sobre os ossos, aumentando a reabsorção de sais ósseos, liberando grandes quantidades de cálcio no líquido extracelular. Quando a concentração de íons cálcio se apresenta elevada, a secreção de PTH diminui, de modo que não ocorre quase nenhuma reabsorção óssea. Outro fator que influencia a reabsorção de cálcio é a concentração plasmática de fosfato para manter o produto cálcio e fósforo em níveis circulantes adequados.⁽²²⁾

A vitamina D apresenta duas vias de formação: a via endógena e a via exógena. A vitamina D exógena apresenta-se sob duas formas: D2 (ergocalciferol), sintetizada em plantas a partir do precursor ergosterol e a D3 (colecalciferol), dos alimentos não vegetais. Ambas sofrem o mesmo processo de metabolização para se tornarem ativas. A vitamina D3 é produzida a partir do 7-diidrocolesterol (pré-vitamina D3), precursor imediato do colesterol. Por ação da radiação solar (ultravioleta B), é transformada em pré-vitamina D3, que sofre uma isomerização induzida pelo calor e forma vitamina D3. Esta atinge a circulação, sendo transportada até o fígado, onde se inicia o processo de hidroxilação.⁽²³⁾ A vitamina D é convertida no fígado na sua forma intermediária (25(OH)D), a qual é o principal metabólito circulante da vitamina D. As concentrações séricas de 25(OH)D refletem tanto a entrada quanto a produção endógena e pode ser medida para se verificar o nível geral de vitamina D. No rim, a forma 25(OH)D sofre uma segunda hidroxilação e é convertida pela enzima 1- α -hidroxilase em sua forma ativa (1,25(OH)₂D₃), a qual possui um importante papel na integridade dos ossos e músculos por regular o metabolismo do cálcio. O nível sérico da vitamina D na sua forma ativa não é relacionado com o estado geral de vitamina D e, por isso, não é clinicamente útil.⁽²⁴⁾

O HPTS na DRC é caracterizado pela hiperplasia das glândulas paratireoides, sendo uma complicação frequente nos pacientes em diálise, podendo estar presente mesmo em fases da DRC, porém sendo mais prevalente nas fases avançadas da doença. Vários são os fatores responsáveis pela patogênese da doença, destacando-se a hiperfosfatemia, a hipocalcemia e o déficit de vitamina D.⁽²⁵⁾

O HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

No paciente com DRC, o balanço de fósforo é alterado devido à perda dos néfrons, desta forma há uma redução nas taxas de excreção de fósforo, levando à hiperfosfatemia.⁽⁴⁾ A retenção de fósforo pode também funcionar como inibidor indireto da produção da forma ativa da vitamina D devido à inibição da enzima 1- α -hidroxilase renal, que é responsável pela conversão da vitamina D em sua forma ativa (1,25(OH)₂D₃). Como consequência da diminuição da vitamina D ativa, ocorre uma redução na absorção intestinal e reabsorção óssea de cálcio, favorecendo o desenvolvimento de episódios mais frequentes e sustentados de hipocalcemia.⁽²⁵⁾

Assim, a perda progressiva de massa renal determina queda dos níveis circulantes da forma ativa da vitamina D e uma drástica redução na absorção intestinal de cálcio. A tendência resultante à hipocalcemia leva ao estabelecimento de um quadro de HPTS, que permite manter o cálcio plasmático em nível normal ou pouco reduzido à custa de uma mobilização das reservas ósseas e do estabelecimento de um balanço negativo de cálcio, resultando em uma progressiva descalcificação óssea, uma vez que o PTH vai buscar no reservatório ósseo o cálcio que deveria provir da absorção intestinal.⁽²⁾

Para agravar ainda mais a situação, pacientes dependentes de diálise crônica apresentam grande retenção de fósforo aumentando o produto cálcio e fósforo acima do nível crítico, gerando na maioria das vezes calcificações

ectópicas, principalmente vasculares. Este processo pode ter consequências graves como a obstrução coronariana e a complicação por DCV.^(2,17)

O HPTS é considerado uma das mais importantes causas de mortalidade em pacientes com DRC por causar fraturas, deformidades ósseas e decréscimo do tempo de vida desses pacientes.⁽²⁶⁾ Em estudos epidemiológicos feitos com grande número de pacientes portadores de DRC, observa-se que até 80% dos mesmos apresentam valores de PTH acima dos valores laboratoriais normais de referência, especialmente aqueles que se encontram em programa regular de terapia renal substitutiva (hemodiálise e diálise peritoneal).⁽²⁷⁾ Analisando apenas o grupo composto por pacientes em tratamento dialítico, aproximadamente 50% podem desenvolver esta complicação em formas mais graves da doença e a mesma se associar a outras complicações, como desnutrição, também muito prevalente na população em tratamento dialítico.⁽²⁸⁾

Um estudo com base na dosagem de PTH sérico revelou uma incidência de 56% de HPTS em pacientes com DRC em fase terminal. Tal estudo demonstrou uma direta correlação entre tempo de diálise e o aparecimento da doença, uma vez que, após o segundo ano de tratamento dialítico, a incidência do HPTS chegava a 70% destes pacientes.⁽²⁹⁾ Estudos demonstram que, no Brasil, a prevalência das lesões ósseas decorrentes do HPTS elevou-se de 32,3% na década de 80 para 44% nos anos 90.⁽³⁰⁾

A principal característica dessa doença é a hiperplasia das glândulas paratireoides, que leva ao aumento da síntese e secreção do PTH⁽³¹⁾ devido à diminuição da concentração sérica de cálcio, que leva ao decréscimo na síntese de calcitriol e à retenção de fósforo, além da resistência esquelética à ação do PTH.⁽³¹⁾ Esta situação atenua a excreção de cálcio na urina e mobiliza o cálcio dos ossos, mantendo as concentrações séricas normais, ou seja, preservando a homeostase deste cátion.⁽³²⁾ (Figura 2).

A hipocalcemia é um poderoso estimulante para a secreção de PTH e para o crescimento das glândulas da paratireoide. Os efeitos do cálcio parecem ser mediados pelo receptor de cálcio, e vários estudos têm demonstrado que existe um decréscimo da expressão do receptor de cálcio nas glândulas hiperplásicas que são vistas nos doentes renais. O decréscimo dos receptores de cálcio pode levar potencialmente a um aumento nos níveis de secreção de PTH porque a resposta da glândula da paratireoide frente ao estímulo do cálcio pode estar diminuída. Entretanto, a relação entre a expressão do receptor de cálcio e os níveis de PTH não é clara.⁽³³⁾

Apesar da osteodistrofia renal (complicações do osteometabolismo associadas à Doença Renal Crônica) ser conhecida há mais de 50 anos, os conceitos sobre os mecanismos envolvidos nesta doença sofreram modificações e evoluíram com o tempo.⁽³⁴⁾ Atualmente, a DMO é considerada uma desordem sistêmica manifestada por uma ou

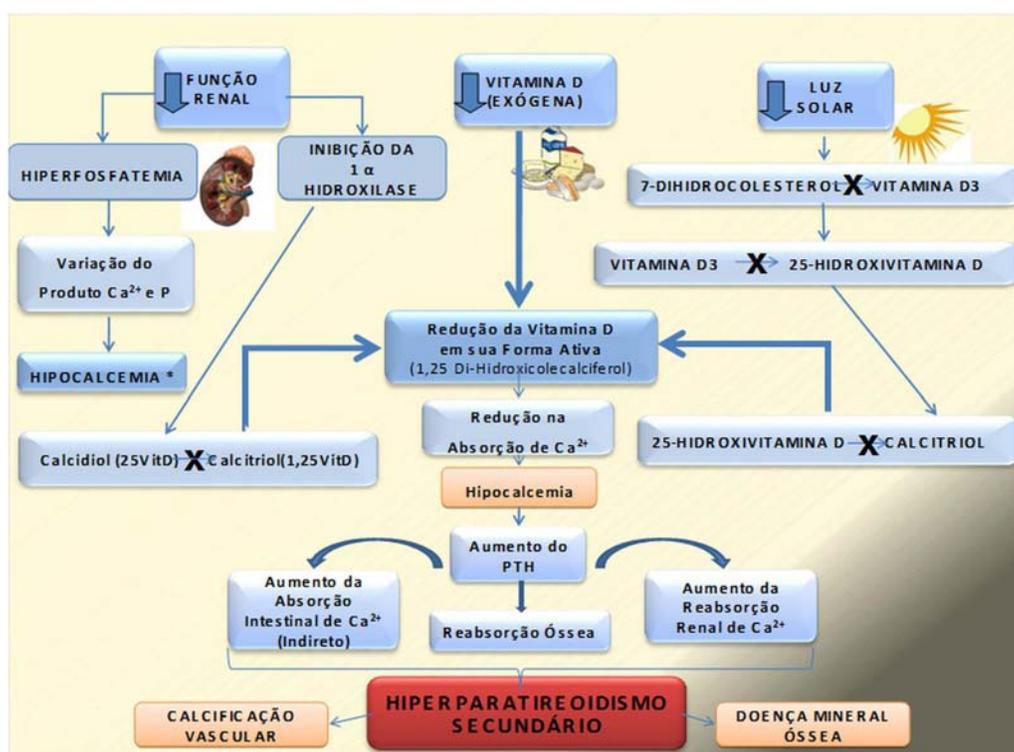


Figura 2. Representação esquemática da fisiopatologia do hiperparatireoidismo secundário na DRC. Fonte: os autores

mais combinações de anormalidades,⁽³⁵⁾ envolvendo alterações clínicas, bioquímicas e ósseas. Dentre as alterações bioquímicas, destacam-se às ocorridas nos metabolismos de cálcio, fósforo, PTH e vitamina D, e, em relação às alterações ósseas, destacam-se as anormalidades no *turnover*, mineralização, volume ou crescimento ósseo, além das calcificações extraósseas como calcificação vascular ou de outros tecidos.^(14,36) Esta situação, antes conhecida como osteodistrofia renal (ODR), atualmente foi conceituada pelo KDIGO como DMO. Assim, o termo ODR ficou reservado para as alterações na histologia óssea avaliadas por biópsia e DMO corresponde a uma situação mais ampla desta complicação.⁽³⁷⁾ Estas anormalidades estão inter-relacionadas e provavelmente irão variar de acordo com o tipo particular e a rapidez da progressão da DRC, bem como em função de características individuais dos pacientes.⁽³³⁾

Pacientes nos primeiros estágios da DRC raramente apresentam evidências clínicas de DMO, porém, estudos recentes têm revelado que alterações histológicas podem se desenvolver antes do aparecimento dos sintomas clínicos da doença.⁽³⁸⁾ A DMO pode ser classificada conforme o estado de *turnover* ósseo. As formas de alto *turnover* têm um perfil histológico definido como osteíte fibrosa, incluídas também as formas leves. A única causa desse distúrbio é o HPTS. No outro extremo se identificam as formas de baixo *turnover*, que, em função da taxa de mineralização, se dividem em: osteomalácia e enfermidade óssea adinâmica.^(32,39-41) Muitos dos pacientes com DRC apresentam os dois tipos da doença óssea, sendo que a acidose metabólica pode intensificar este processo.^(38,39)

A DMO em pacientes com doença renal muitas vezes é assintomática, e os sintomas aparecem somente nos estágios finais. Muitos deles são inespecíficos⁽³⁶⁾ e incluem dores ósseas, fraturas, deformidades ósseas, miopatia, ruptura de tendão e retardo de crescimento. Em adição, estas alterações metabólicas e suas terapias prolongadas podem provocar calcificações de tecidos.⁽⁴²⁾ Como a atividade aumentada dos osteoclastos e dos osteoblastos e a extrema velocidade de remodelação dificultam a mineralização adequada dos novos ossos, como consequência tem-se um osso estruturalmente fraco e com baixa densidade.⁽⁴³⁾ A osteosclerose é uma manifestação relacionada à atividade excessiva dos osteoclastos em resposta a reabsorção óssea, ou pela produção aumentada de osteoides mineralizados.⁽⁴⁴⁾ As lesões ósseas que aparecem podem variar muito entre os pacientes, devido a fatores de idade, etiologia da doença, dieta, tratamento instituído e duração do tratamento dialítico.⁽¹⁴⁾ A remodelação óssea desencadeia ou acelera, também, a calcificação vascular, a qual é um risco para o desenvolvimento de DCV.⁽³⁷⁾ A calcificação vascular é extremamente comum e importante nos pacientes com doença renal, nos quais se desenvolve e progride rapida-

mente e prediz uma variedade de consequências adversas.⁽³³⁾ Na DRC, qualquer forma histológica da doença óssea renal pode estar associada aos níveis altos ou baixos de densidade óssea; assim, a densidade mineral óssea e os critérios da OMS não podem ser usados para o diagnóstico de osteoporose neste grupo de pacientes.⁽⁴⁵⁾

A maioria dos pacientes com HPTS em fase terminal não responde ao tratamento clínico e, após alguns anos de diálise, removem as glândulas da paratireoide (paratireoidectomia total) quando o HPTS não responde mais ao tratamento farmacológico.⁽⁴⁶⁾ Todas as glândulas são removidas, mesmo as glândulas menores e macroscopicamente normais, que podem ser responsáveis pela persistência e retorno da doença no futuro.⁽²⁸⁾

Para o diagnóstico do HPTS em pacientes com DRC são realizados testes laboratoriais de marcadores do metabolismo ósseo, incluindo dosagem de PTH, cálcio e fósforo.^(33,47) A dosagem de fósforo e cálcio deve ser feita frequentemente e a terapia precisa ser ajustada de acordo com o guia de prática clínica para manter as concentrações dentro dos limites definidos.⁽³³⁾ Os marcadores bioquímicos têm sido utilizados há muito tempo para análise do desenvolvimento da DMO no paciente com DRC. A dosagem de PTH é usada amplamente por ser o hormônio regulador do *turnover* e da atividade celular óssea. Outros marcadores que refletem a formação óssea estão sendo avaliados, como: fosfatase alcalina total, fosfatase alcalina osso-específica, pró-colágeno tipo I, peptídeo terminal-C e osteocalcina. Por outro lado, encontram-se os marcadores da reabsorção óssea, como: fosfatase ácida tartrato resistente tipo 5b (TRAP-5b), colágeno telopeptídeo tipo 1 (ICTP) e osteoprotogerina (OPG). Estes marcadores podem fornecer informações do *turnover* ósseo, mas nenhum garante suficiente correlação com o estado clínico da DMO.⁽⁴⁸⁾

A maioria dos estudos de perda óssea na DRC depende da absormetria radiológica de dupla energia (DXA), a qual mede a densidade mineral óssea.⁽⁴⁹⁾ Porém, testes de densidade óssea não distinguem entre os diferentes tipos de histologia do osso.⁽⁵⁰⁾ A biópsia óssea é um método *gold standard* para determinar o estado ósseo por meio de estudos histológicos, entretanto, é um método invasivo que requer tempo de análise. Assim, é de grande interesse o desenvolvimento de técnicas de imagem não invasivas que possam melhorar a previsão de risco de fraturas em pacientes com DRC.^(48,51,52)

O projeto das diretrizes do *Kidney Disease Quality Initiative* (K/DOQI) foi desenvolvido e tem sido divulgado amplamente pela NKF no intuito de que sejam adotadas práticas de diagnóstico, prevenção e tratamento das doenças renais baseadas nas melhores evidências dos trabalhos científicos. Dentre essas, algumas são específicas para a abordagem das alterações do metabolismo mine-

ral. De acordo com estas recomendações, pacientes em diálise devem manter as concentrações de cálcio sérico corrigido para a albumina entre 8,4-9,5 mg/dL, fósforo sérico entre 3,5-5,5 mg/dL, produto cálcio x fósforo menor que 55 mg/dL e PTH plasmático entre 150-300 pg/mL. O tratamento do HPTS continua sendo um desafio para a área médica. Ele deve incluir uma combinação da restrição de fósforo na dieta, análogos da vitamina D, uso de calcimiméticos e de quelantes de fósforo. Assim, o primeiro passo é aperfeiçoar os níveis de fósforo e cálcio séricos. Isto pode ser alcançado por meio de dieta de restrição e pelo início da terapia com quelantes de fósforos. O segundo passo deve ser focado no controle dos níveis de PTH e vitamina D pelo uso de calcimiméticos (Cinacalcete) e/ou análogos da vitamina D. Por último, o controle de doses de quelantes de fósforo, calcimiméticos e análogos da vitamina D devem ser ajustados para se alcançarem os valores recomendados pela NKF.⁽⁵³⁻⁵⁶⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DRC é considerada uma epidemia mundial, onde o alto custo do tratamento é uma preocupação para os órgãos governamentais e, por isso, um diagnóstico precoce da doença é fundamental. O HPTS é uma complicação da DRC e, por alterar o metabolismo de cálcio e fósforo, pode acarretar a DMO. O aumento do PTH, a hiperfosfatemia, a hipocalcemia e a deficiência de vitamina D ativa são os principais fatores da gênese do HPTS, podendo levar a calcificação vascular, dores e deformidades ósseas.

O HPTS, por ser uma importante causa de mortalidade e de perda da qualidade de vida em pacientes com DRC, deve ser alvo de estudos adicionais para que o paciente possa receber o tratamento ideal aumentando sua expectativa de vida. Assim, esta revisão sugere futuras investigações em estudos clínicos para elucidar os mecanismos envolvidos no HPTS a DRC, assim como o uso de medidas terapêuticas e de profilaxia desta complicação.

Abstract

Chronic Kidney Disease (CKD) is considered a global public health problem and its incidence has been progressively increasing, nearly becoming an epidemic. One of its complications is the Mineral Bone Disease, which is a systemic disorder that involves clinical, biochemical or bone alteration. One of its causes is the secondary hyperparathyroidism, a complication resulting from alterations of the metabolism of calcium and phosphorus and results a decrease in quality of life in patients. The CKD causes hyperphosphatemia and hypocalcemia due to kidney damage, active vitamin D deficiency and maintenance of calcium - phosphorus product. As a result of the hypocalcemia, the secretion of the parathyroid hormone increases, which is responsible for the bone reabsorption, increasing the levels of calcium in the extracellular liquid. The resultant tendency is the secondary hyperparathyroidism, which can cause pathologic fractures, bone deformities and reduction of life expectancy for patients. In conclusion, the secondary hyperparathyroidism, must be further studied in future investigations on clinical and laboratory studies to clarify the

pathophysiology of this complication, besides the use of therapeutic proceedings and prophylaxis that increase life expectancy and quality in patients with CKD.

Keywords

Chronic kidney diseases; Hyperparathyroidism secondary; Risk factors

REFERÊNCIAS

- National Kidney Foundation. K/DOQI. Diretrizes de Prática Clínica para Doença Renal Crônica: Resumo Executivo. New York, 2002.
- Riella MC. Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos. 4a edição. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan 2003.
- Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2007 Aug;72(3): 247-59.
- Sesso R, Gordan P. Dados disponíveis sobre a doença renal crônica no Brasil. *J Bras Nefrol* Vol XXIX - nº 1, Março de 2007.
- Barros E, Manfro RC, Thomé FS, Gonçalves LF. Nefrologia: Rotinas, Diagnóstico e Tratamento. 3ª edição, Porto Alegre, Artmed 2006.
- Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2007 Aug;50(2):169-80.
- Moreira B, Fernandes PFCBC, Monte FS, Galvão RIM, Martins AMC. Conhecimento sobre o tratamento farmacológico em pacientes com doença renal crônica. *Rev Bras Cienc Farm* 2008 Abr-Jun;44(2):315-25.
- Soares AA. Desempenho da taxa de filtração glomerular estimada pelas fórmulas do estudo MDRD e equação quadrática mayo em adultos saudáveis. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia. Acessível em <http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/15926>.
- Romão Jr JE. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *J Bras Nefrol.* 2004;26 Suppl 1:1-3.
- Hauser AB, Stinghen AE, Kato S, Buchares S, Aita C, Yuzawa Y, et al. Characteristics and causes of immune dysfunction related to uremia and dialysis. *Perit Dial Int.* 2008 Jun;28 Suppl 3:S183-7.
- Porto CC. *Vademecum de Clínica Médica.* 2ª ed. Goiânia: Guanabara Koogan, 2008/2009, v. 01.
- Draibe SA, Ajzen H. Insuficiência renal crônica: problemas e soluções, NIEPEN e Fundação IMEPEN, Juiz de Fora, 2004.
- Cardoso FNC, Yanaguizawa M, Taberner GS, Kubotal ES, Fernandes ARC, Natour J. Contribuição da avaliação radiológica no hiperparatireoidismo secundário. *Rev. Bras. Reumatol.* 2007 Jun;47(3): 207-11.
- Lehmkuhl A, Maia AJM, Machado MO. Estudo da prevalência de óbitos de pacientes com doença renal crônica associada à doença mineral óssea. *J Bras Nefrol.* 2009;31(1):10-7.
- Prospero JD, Baptista PP, Amary MF, Santos PP. Paratireoides: estrutura, funções e patologia. *Acta ortop. bras.*, 2009;17(2):53-7.
- Canto M, Lauand GCT. Deficiência de vitamina D e fatores determinantes dos níveis plasmáticos de 25-hidroxivitamina D. *Brasília méd.* 2008;45(3):208-17.
- Leal STC. Correlação dos achados histopatológicos das glândulas paratireoides com as características clínicas e laboratoriais de pacientes com hiperparatireoidismo secundário à insuficiência renal crônica submetidos à paratireoidectomia. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-graduação em Endocrinologia, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2007.
- Gracitelli ECM, Vidoris AAC, Luba R, Castro, LM. Paratormônio e osteoporose: bases fisiológicas para utilização do PTH no tratamento da osteoporose. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002 June; 46(3):215-20.

19. Gonçalves CDM, Rodrigues SSA. Cirurgia do Hiperparatireoidismo. Rev. Col. Bras. Cir. 2002 June;29(3):166-76.
20. Houssay BA, Cingolani EH. Fisiologia Humana de Houssay. 7ª edição. Porto Alegre. Editora Artmed 2004.
21. Kobayashi F, Lopes AL, Taddei JAAC. Densidade mineral óssea de adolescentes com sobrepeso e obesidade. Jornal de Pediatria. 2005;81(04):337-42.
22. Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiologia Médica. 11ª edição. Rio de Janeiro. Editora Elsevier 2006.
23. Grudtner VS, Weingrill P, Fernandes AL. Aspectos da absorção no metabolismo do cálcio e vitamina D. Rev Bras Reumatol. 1997; 37:143-51.
24. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor. J Am Coll Cardiol. 2008 Dec 9;52(24): 1949-56.
25. Sampaio EA, Lugon JR, Barreto CF. Fisiopatologia do hiperparatireoidismo secundário. J Bras Nefrol. 2008;30(Supl 1):6-10.
26. Gomes EMS, Nunes RC, Lacativa PGS, Almeida MHF, Franco FM, Leal CTS, et al. Ectopic and extranumerary parathyroid glands location in patients with hyperparathyroidism secondary to end stage renal disease. Acta Cir Bras. 2007 Mar-Apr;22(2):105-9.
27. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. Kidney Int. 2007 Jan;71(1):31-8.
28. Peters BSE, Jorgetti V, Martini LA. Influência do hiperparatireoidismo secundário grave no estado nutricional de pacientes com insuficiência renal crônica. Rev. Nutr. 2006;19(1):111-8.
29. Brazilian Guidelines for Bone and Mineral Disorders in CKD. Diretrizes Brasileiras de Prática Clínica para o Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica. J Bras Nefrol 2008;30(Supl 2):2-3. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002011000200021>
30. Acceta P, Cruz SAE, Lugon RJ. Paratireoidectomia subtotal no tratamento do hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica. J Bras Nefrol Volume XXVIII - nº 2 - Junho de 2006.
31. Lorenzo V, Portillo MR, García RP, Andía JBC. De la osteodistrofia renal a las alteraciones del metabolismo óseo y mineral asociado a la enfermedad renal crónica: Evolución de un concepto. Nefrología. 2007;27(5):527-33.
32. Goodman MG, William G. Atualização sobre os ensaios clínicos com cinacalcete no hiperparatireoidismo secundário associado à doença renal crônica. J Bras Nefrol 2008;30(Supl 1):44-50.
33. Martin KJ, González EA. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2007 Mar;18(3):875-85.
34. Cannata-Andía JB, Fernández-Martín JL, Zoccali C, London GM, Locatelli F, Ketteler M, et al. Current management of secondary hyperparathyroidism: a multicenter observational study (COSMOS). J Nephrol. 2008 May-Jun;21(3):290-8.
35. Bover J, Canal C, Marco H, Fernandez-Llama P, Bosch R, Ballarín J. Diagnostic procedures and rationale for specific therapies in chronic kidney disease-mineral and bone disorder. Contrib Nephrol. 2008; 161:222-33.
36. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2006 Jun;69(11):1945-53.
37. CL Neves, MR Custódio, KR Neves, RMA Moysés, V Jorgetti. O hiperparatireoidismo secundário e a doença cardiovascular na doença renal crônica. J Bras Nefrol. 2008;30 (Supl 1):18-22.
38. Rahimian M, Sami R, Behzad F. Evaluation of secondary hyperparathyroidism in patients undergoing hemodialysis. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2008 Jan;19(1):116-9
39. Cibulka R, Racek J. Metabolic disorders in patients with chronic kidney failure. Physiol Res. 2007;56(6):697-705.
40. Isaia GC, Tamone C, Ravazzoli M. Fractures and chronic renal insufficiency. G Ital Nefrol. 2008 Jan-Feb;25(1):57-65. [Article in Italian]
41. Wesseling K, Bakkaloglu S, Salusky I. Chronic kidney disease mineral and bone disorder in children. Pediatr Nephrol. 2008 Feb; 23(2):195-207
42. Buarqub MA, Nabulsi MF, Shafah TA. Prevalence and pattern of renal osteodystrophy in chronic hemodialysis patients: a cross sectional study of 103 patients. Saudi J Kidney Saudi J Kidney Dis Transpl. 2006 Sep;17(3):401-7.
43. Raggi P, Kleerekoper M. Contribution of bone and mineral abnormalities to cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2008 May;3(3):836-43.
44. Lacativa PG, Franco FM, Pimentel JR, Patrício Filho PJ, Gonçalves MD, Farias ML. Prevalence of radiological findings among cases of severe secondary hyperparathyroidism. Sao Paulo Med J. 2009 May; 127(2):71-7.
45. Kulak CA, Borba VZ, Kulak Júnior J, Shane E. Transplantation osteoporosis. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006 Aug;50(4):783-92.
46. Komaba H, Tanaka M, Fukagawa M. Treatment of chronic kidney disease - mineral and bone disorder (CKD-MBD). Intern Med. 2008;47(11):989-94.
47. Smith DH, Johnson ES, Thorp ML, Yang X. Adherence to K/DOQI bone metabolism guidelines. J Ren Nutr. 2009 Jul;19(4):334-42.
48. Al Baddr W, Martin KJ. Role of bone biopsy in renal osteodystrophy. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2009 Jan;20(1):12-9.
49. Leonard MB. A structural approach to skeletal fragility in chronic kidney disease. Semin Nephrol. 2009 Mar;29(2):133-43.
50. Ott SM. Bone histomorphometry in renal osteodystrophy. Semin Nephrol. 2009 Mar;29(2):122-32.
51. Ferreira A, Frazão JM, Monier-Faugere MC, Gil C, Galvao J, Oliveira C, et al; Sevelamer Study Group. Effects of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on renal osteodystrophy in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2008 Feb;19(2):405-12.
52. Nickolas TL, Leonard MB, Shane E. Chronic kidney disease and bone fracture: a growing concern. Kidney Int. 2008 Sep;74(6):721-31.
53. Saliba W, El-Haddad B. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment. J Am Board Fam Med. 2009 Sep-Oct;22(5):574-81.
54. Martins MTS, Silva LF, Travessa IEM. Prescrição de Quelantes de Fósforo e Calcitriol para Pacientes em Hemodiálise Crônica. Rev. Assoc. Med. Bras. vol.55 nº 1. São Paulo 2009.
55. Cruz J, Barros TR, Kirsztajn MG, Cruz MMH. Atualidades em Nefrologia. Editora Sarvier, 2008. São Paulo.
56. Brandi L. 1alpha(OH)D3 One-alpha-hydroxy-cholecalciferol--an active vitamin D analog. Clinical studies on prophylaxis and treatment of secondary hyperparathyroidism in uremic patients on chronic dialysis. Dan Med Bull. 2008 Nov;55(4):186-210.

Correspondência

Aline Borsato Hauser

Av. Prof. Lothario Meissner, 632 - Campus Jardim Botânico
Setor de Ciências da Saúde - Prédio Azul da Farmácia
Laboratório Escola de Análises Clínicas
80210-170 - Curitiba, PR

Análise dos valores de referência do líquido cefalorraquidiano

Analysis of reference values of cerebrospinal fluid

Laísa Vieira Gnutzmann¹

Jacqueline Plewka²

Mônica Tereza Suldotski²

Mariano Felisberto³

Vanessa Nes³

Resumo

O líquido cefalorraquidiano (LCR) é um líquido incolor que circula o cérebro e a medula espinhal através do espaço subaracnoideo, ventrículos cerebrais e o canal central da medula. O exame do LCR fornece informações importantes em relação ao diagnóstico etiológico e acompanhamento de processos inflamatórios, infecciosos ou neoplásicos dos órgãos que são envolvidos por esse líquido. Esse exame compreende a análise dos aspectos físicos, bioquímicos e citológicos do LCR. A definição dos intervalos de valores de referência é uma tarefa desafiadora para todos os laboratórios clínicos, sendo fundamental para que os laboratórios forneçam informações fidedignas e que os clínicos possam interpretar corretamente os resultados e optar pelas melhores condutas diante da população assistida. Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed, Lilacs/SciELO e *Web of Science*, à procura de artigos que apresentassem uma fundamentação teórica de LCR com informações de valores de referência dos exames pesquisados. Foram tabulados os valores dos exames bioquímicos de glicose, proteína, lactato, LDH, ADA, e citológico de leucócitos e hemácias. Os estudos abordados nesta revisão mostraram que ainda não existe uma padronização dos valores de referência para o exame de LCR. Apesar disso, os trabalhos não apresentaram uma ampla variância nesses valores.

Palavras-chave

Líquido cefalorraquidiano; Valores de Referência; Análise de Dados

INTRODUÇÃO

O líquido cefalorraquidiano (LCR) é um líquido incolor, que circula o cérebro e a medula espinhal através do espaço subaracnoideo, ventrículos cerebrais e o canal central da medula.⁽¹⁾ Apresenta peso molecular baixo e está em equilíbrio osmótico com o sangue,⁽²⁾ sendo constituído de pequenas concentrações de proteína, glicose, lactato, enzimas, potássio, magnésio e concentrações relativamente elevadas de cloreto de sódio.⁽³⁾ É produzido nos plexos coroides dos ventrículos cerebrais e no epitélio ependimário,⁽¹⁾ sendo que 70% do LCR é derivado de filtração passiva do sangue e secreção através do plexo coróide.^(4,5)

Em adultos, cerca de 500 mL de LCR são produzidos por dia. O tempo médio para renovação total do LCR é de quatro em quatro horas.⁽⁶⁾ O volume total em adultos varia de 90 mL a 150 mL e, em recém-nascidos (RN), varia de 10 mL a 60 mL.⁽⁵⁾

As duas principais funções do LCR são relacionadas à homeostase: proteção e circulação. Ele constitui um

eficiente amortecedor de choques para proteger o encéfalo e a medula espinhal de impactos,⁽²⁾ fornecendo um suporte físico em que o cérebro de 1.500 g passa a pesar 50 g suspenso no LCR.⁽⁵⁾ Em sua função circulatória, o líquido distribui substâncias nutritivas filtradas do sangue e remove as impurezas e substâncias tóxicas produzidas pela célula do encéfalo e da medula espinal.⁽²⁾

A coleta da amostra de LCR pode ser realizada por três vias clássicas, sendo a lombar a mais utilizada na rotina, seguida pela suboccipital e a via ventricular.⁽⁴⁾ As indicações para a punção podem ser divididas em quatro categorias das principais doenças: Infecção das meninges, hemorragia subaracnoide, malignidade primária ou metastática, e doenças desmielinizantes.⁽⁵⁾

O exame do LCR fornece informações importantes em relação ao diagnóstico etiológico e ao acompanhamento de processos inflamatórios, infecciosos ou neoplásicos dos órgãos que são envolvidos por esse líquido. Esse exame compreende a análise dos aspectos físicos, bioquímicos e citológicos do LCR.⁽⁷⁾

¹Farmacêutica bioquímica. Residente em Análises Clínicas. Hospital Universitário do Oeste do Paraná – HUOP - Unioeste – Universidade do Oeste do Paraná - Cascavel, PR, Brasil.

²Mestre/Docente. Unioeste – Universidade do Oeste do Paraná - Cascavel, PR, Brasil.

³Residente em Análises Clínicas. Hospital Universitário do Oeste do Paraná – HUOP – Unioeste - Universidade do Oeste do Paraná - Cascavel, PR, Brasil.

Instituição: Hospital Universitário do Oeste do Paraná – Cascavel, PR, Brasil.

Artigo recebido em 16/05/2013

Artigo aprovado em 29/01/2016

A definição dos intervalos de valores de referência é uma tarefa desafiadora para todos os laboratórios clínicos, sendo fundamental para que os laboratórios forneçam informações fidedignas e que os clínicos possam interpretar corretamente os resultados e optar pelas melhores condutas diante da população assistida. As decisões clínicas no ambiente hospitalar, por exemplo, a conduta de admissão ou não, alta e modificação no esquema terapêutico, são altamente dependentes dos resultados dos testes laboratoriais e, conseqüentemente, da interpretação dos intervalos de significância.

ANÁLISE BIOQUÍMICA

Glicose

A glicose entra no LCR após saturação cinética através de um mecanismo de transporte facilitado. Esse mecanismo não é totalmente funcional até quatro a oito semanas após o nascimento, por isso que, juntamente com a barreira hematoencefálica imatura nesse momento, a concentração de glicose no LCR é dependente da idade.⁽⁸⁾

Os níveis de glicose no LCR são utilizados para diferenciar meningite bacteriana de viral.⁽⁹⁾ A hipoglicorraquia no LCR é causada principalmente por alterações nos mecanismos de transporte de glicose através da barreira hematoencefálica e por sua grande utilização por parte das células encefálicas.⁽¹⁰⁾

Os níveis de glicose no LCR são interpretados em relação à glicose no soro.⁽⁹⁾ A glicose no soro e no LCR equilibram-se após um período de aproximadamente quatro horas, de modo que a concentração de glicose no LCR em um dado momento reflete os níveis de glicose no soro durante essas últimas quatro horas.⁽¹¹⁾ O sangue para exame de glicemia deve ser colhido pelo menos duas horas antes da punção do LCR, a fim de que haja tempo para esse equilíbrio,⁽¹⁰⁾ ou os resultados devem ser comparados com os níveis plasmáticos após um jejum de quatro horas para uma adequada interpretação clínica.⁽⁵⁾

Os níveis de glicose se normalizam antes dos níveis de proteínas e da contagem de células durante a recuperação da meningite, tornando-se um parâmetro útil na avaliação de resposta ao tratamento.⁽⁵⁾

Proteína

As proteínas do LCR são constituídas em grande parte de albumina e em muito menor quantidade de globulinas.⁽¹²⁾

A análise da quantidade total de proteínas no LCR é utilizada principalmente para detectar doenças do Sistema Nervoso Central (SNC), associadas com o aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica ou à produção intratecal de imunoglobulinas.⁽¹³⁾ Valores anormalmente baixos estão presentes quando há perda de fluido no SNC.⁽¹⁰⁾ O aumento de proteínas no LCR é observado em infecções,

hemorragias intracranianas, esclerose múltipla, Guillain-Barré, malignidades, algumas anormalidades endócrinas, uso de alguns medicamentos e uma variedade de condições inflamatórias.⁽¹⁴⁾

A Síndrome de Guillain-Barré é a maior causa de paralisia flácida generalizada no mundo.⁽¹⁵⁾ É descrita como uma tríade composta por: fraqueza muscular progressiva, arreflexia e aumento das proteínas (>45 mg/dL) no LCR, sem pleocitose (≤ 10 células mononucleares/mm³).⁽¹⁶⁾ Esses achados laboratoriais são característicos e evidentes em 80% dos pacientes após a segunda semana da doença.⁽¹⁵⁾

Outra patologia em que se observa uma proteinorraquia é a esclerose múltipla (EM), que é uma doença crônica do sistema nervoso central (SNC), de etiologia desconhecida, cujas manifestações iniciais ocorrem na adolescência e no adulto jovem, secundárias à desmielinização multifocal, por mecanismo autoimune.⁽¹⁷⁾ Como consequência deste processo surgem as alterações no líquido cefalorraquidiano (LCR), características da doença, tais como a presença de bandas Imunoglobulina G (IgG) oligoclonais e aumento do índice de IgG, indicando a síntese intratecal de imunoglobulinas.⁽¹⁸⁾

O aumento de proteínas é a mais comum anormalidade encontrada no exame de LCR,⁽⁵⁾ porém é um achado inespecífico e deve ser interpretado em correlação à apresentação clínica e outros achados laboratoriais.⁽⁸⁾

Uma punção traumática pode introduzir células sanguíneas no LCR, assim como o mesmo pode ocorrer com as proteínas plasmáticas. Por isso, para se avaliar o nível de proteínas, utiliza-se um cálculo de correção. Quando o hematócrito sanguíneo e os níveis séricos de proteínas forem normais, é aceitável subtrair 1 mg/dL de proteínas para cada 1.200 hemácias contadas.⁽¹⁰⁾

Em RN, o LCR geralmente é xantocrômico devido à elevação frequente dos níveis de bilirrubina e proteína nessa faixa etária,⁽¹⁴⁾ em razão da imaturidade da barreira hematoencefálica nos RN.⁽¹⁹⁾

Lactato

Os níveis de lactato no LCR, diferentes dos níveis de glicose, não estão vinculados à concentração sanguínea, e sim à sua produção intratecal.⁽³⁾

Com exceção da doença mitocondrial, o lactato no LCR se correlaciona inversamente com o valor da relação de glicose no LCR/soro. Um aumento do nível de lactato pode ser detectado mais cedo do que uma concentração reduzida de glicose.⁽²⁰⁾ Por isso, para a diferenciação de meningite bacteriana de uma meningite asséptica, a concentração de lactato é um melhor indicador comparado a outros marcadores convencionais.⁽²¹⁾

Os níveis de lactato é particularmente importante quando a coloração de Gram é negativa e há um predomínio de polimorfonucleares, com glicose baixa.⁽⁶⁾

A produção de níveis aumentados de lactato no LCR ocorre devido a uma destruição do tecido dentro do SNC, causado pela privação de oxigênio. Por isso, a elevação de lactato no LCR não se limita à meningite e pode ser resultante de qualquer quadro clínico que reduza o fluxo de oxigênio para os tecidos,⁽¹⁰⁾ apesar de ser utilizada principalmente no diagnóstico diferencial entre as meningites bacterianas e virais.⁽³⁾ Os níveis de lactato são frequentemente utilizados para monitoramento de graves lesões na cabeça,⁽¹⁰⁾ considerado um marcador estabelecido de traumatismo crânio-encefálico (TCE).⁽²²⁾

Lactato Desidrogenase (LD)

A LD é uma enzima citoplasmática presente em praticamente todos os principais sistemas de órgãos.⁽²³⁾ Estudos têm demonstrado que pacientes com patologia intracraniana, como malignidade ou infecção bacteriana, apresentam níveis de LD no LCR maiores comparados a pacientes saudáveis.⁽²⁴⁾

Em condições normais, a atividade da LD no LCR é bem menor do que a encontrada no soro sanguíneo. Em RN, elevações da LD são observadas em hemorragias intracranianas e estão de forma significativa associadas com distúrbios neurológicos, com convulsões e hidrocefalia.⁽²⁵⁾

A LD é útil na diferenciação de uma punção traumática de uma hemorragia intracraniana, já que, em uma punção traumática com hemácias não hemolisadas, não há um aumento significativo da LD.⁽⁵⁾

Adenosina Deaminase (ADA)

ADA é uma enzima que está amplamente distribuída em quase todos os tecidos⁽²⁶⁾ e que participa no metabolismo das purinas, onde ela degrada a adenosina produzindo inosina.⁽²⁷⁾ O seu papel crítico e ação fisiológica básica é a proliferação, maturação e funcionamento de células linfoides. Sua atividade aumenta em pacientes com deficiência na imunidade celular.⁽²⁸⁾

Numerosos estudos têm demonstrado que a dosagem de ADA no LCR é útil no diagnóstico de meningite tuberculosa,⁽²⁹⁾ embora não seja patognômico desta doença,⁽²⁷⁾ podendo ocorrer também aumento da atividade de ADA em pacientes com linfomas e leucemias (especialmente de células T), em neurosarcoideose, em meningites bacterianas graves ou complicadas, em neurobrucelose, em neurocriptococose e no soro de pacientes infectados com o vírus HIV (*human immunodeficiency virus*).⁽³⁰⁾

Nos últimos anos têm sido realizadas várias pesquisas com o objetivo de investigar o aumento dos níveis de ADA em pacientes infectados com HIV. Foi verificado que nesses pacientes há um aumento progressivo da atividade de ADA, acompanhando a evolução natural da doença. O mecanismo fisiopatológico não está bem definido, mas os

linfócitos CD4 e macrófagos são apontados como sendo responsáveis por aumento da atividade da enzima.⁽³¹⁾

Análise citológica

Leucócitos e Hemácias

A contagem total de leucócitos no LCR representa o mais sensível parâmetro para caracterização de uma doença inflamatória do sistema nervoso central (SNC).⁽³²⁾

Identificar o tipo ou tipos de células presentes no LCR é uma ajuda valiosa de diagnóstico,⁽¹⁰⁾ pois, conforme a linhagem celular predominante nessa contagem, é possível se estabelecer uma conduta terapêutica adequada de acordo com o significado clínico desse resultado.⁽⁴⁾

Em um LCR de um adulto normal, há uma predominância de linfócitos (60%-70%), seguido de monócitos (30%-50%), e, em menor quantidade, de neutrófilos (1%-3%).⁽¹⁾ Em crianças há uma maior proporção de monócitos, nos quais até 80% podem ser observados em um LCR normal.⁽⁵⁾ Ocasionalmente, pode-se observar isoladamente eosinófilo ou neutrófilo no LCR normal.⁽¹⁴⁾

Para uma melhor conduta médica, a contagem global e diferencial de leucócitos no LCR não deve ser usada isoladamente, na tentativa de se distinguir entre meningite viral, bacteriana, fúngica ou tuberculosa. A condição clínica do paciente, assim como outros parâmetros do LCR, devem ser levados em consideração na formulação do diagnóstico e do tratamento.⁽⁴⁾

A linfocitose é vista em infecções virais, fúngicas e tuberculosas do SNC,⁽¹⁴⁾ embora um aumento de neutrófilos possa ser observado nas fases iniciais (24 a 48 horas) dessas infecções.⁽¹⁰⁾ Em meningite bacteriana, o LCR apresenta tipicamente o predomínio de neutrófilos, entretanto mais de 10% dos casos de meningite bacteriana apresentam predominância de linfócitos, especialmente no início do curso clínico e quando há menos de 1.000 leucócitos/mm³.⁽¹⁴⁾

O LCR normal não apresenta hemácias.⁽⁶⁾ A presença isolada de hemácias é frequentemente associada ao resultado de uma punção traumática.⁽³³⁾ Se presente em grandes quantidades (com exceção da punção traumática), é provável que haja um processo patológico.⁽⁵⁾

Quando há presença de hemácias no LCR, a distinção de uma punção traumática de uma hemorragia patológica é de vital importância. Embora a presença de hemácias crenadas não seja útil,⁽⁵⁾ três exames visuais do LCR podem usualmente determinar se o sangue é resultado de uma hemorragia ou uma punção traumática: prova dos três tubos, formação de coágulo e sobrenadante xantocrômico após centrifugação ou sedimentação espontânea.⁽¹⁰⁾

A prova dos três tubos se fundamenta no fato de que o sangue proveniente de uma hemorragia cerebral estará uniformemente distribuído ao longo dos três tubos de LCR, enquanto que em uma punção traumática haverá

uma maior concentração de sangue no primeiro tubo.⁽¹⁰⁾ Entretanto, esse método de diferenciação não é sempre confiável, principalmente quando há presença de um alto número de hemácias.⁽³⁴⁾

A formação de coágulo pode acontecer em casos de punção traumática devido à introdução de fibrinogênio do plasma; já um LCR hemorrágico causado por hemorragia não contém fibrinogênio suficiente para coagular.⁽¹⁰⁾

Xantocromia é uma coloração amarelada, laranja ou rosa do LCR, mais frequentemente causada pela lise de hemácias, resultando em quebra de hemoglobina para meta-hemoglobina oxí-hemoglobina, e bilirrubina.⁽¹⁴⁾ As hemácias permanecem cerca de duas horas no LCR antes de se ter uma hemólise visível, por isso, um sobrenadante xantocrômico seria o resultado de sangue que está presente por mais tempo do que o introduzido pela punção traumática.⁽¹⁰⁾ A xantocromia está presente em mais de 90% dos pacientes no período de 12 horas do início da hemorragia intracraniana.⁽¹⁴⁾

Embora a contagem de hemácias tenha um valor diagnóstico limitado, pode ser útil na interpretação do valor real de leucócitos ou proteína total na presença de uma punção traumática,⁽⁵⁾ já que, nessa situação, o LCR tem um aumento das células e das proteínas devido à introdução no LCR desses elementos a partir do sangue. Em termos práticos, considera-se que a cada 700 a 1.000 hemácias/mm³ aumenta 1 leucócito/mm³. Esta correção é válida apenas para punção lombar traumática.⁽⁶⁾

MATERIAL E MÉTODO

Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed, Lilacs/SciELO e *Web of Science*, à procura de artigos nacionais e internacionais, com o termo "Líquido cefalorraquidiano". Para busca de artigos relacionados às variáveis que pesquisamos, foram incluídos os termos "glicose", "proteína", "lactato desidrogenase", "lactato", "adenosina deaminase", "leucócitos", "hemácias" e "valores de referência". Todos os termos foram pesquisados nas línguas portuguesa e inglesa.

Realizou-se a seleção inicial dos artigos com base nos títulos e resumos e, após verificação do conteúdo apropriado ao tema, buscou-se o texto completo. Foram selecionados os artigos que apresentavam uma fundamentação teórica de LCR e que traziam informações de valores de referência dos exames pesquisados.

As buscas não foram restritas para data, e de todos os artigos revisados foram incluídos aqueles de interesse para a elaboração do trabalho, não havendo critério de exclusão, tendo em vista a necessidade de revisão abrangente. Outras fontes consultadas foram livros.

Foram selecionados 58 trabalhos científicos para a elaboração deste artigo, sendo que, desses, 32 foram utilizados para a tabulação dos valores normais de exames

bioquímicos no LCR em adultos, em RN e crianças até 10 anos; 13 trabalhos para a tabulação de valores normais de leucócitos e hemácias no LCR em adultos; e 9 para valores normais de leucócitos e hemácias no LCR em RN.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados estudos de LCR que apresentavam valores de referência da análise bioquímica e citológica realizados entre o ano de 1964 e 2013. Os valores de referência desses estudos estão descritos nas tabelas em ordem cronológica de realização ou de sua publicação.

Na Tabela 1 estão avaliados os valores normais de lactato no LCR em adultos conforme dez referências bibliográficas. O valor mais elevado de lactato encontrado foi observado por Almeida et al.,⁽⁶⁾ considerando como normal um valor até 3,5 mmol/L. Em 2001, Cabeça et al.⁽³⁵⁾ avaliaram como normal um valor até 2,1 mmol/L, não identificando um valor mínimo normal para esse exame.

Ferro e Makinistian⁽¹⁾ apresentaram o menor valor considerado como normal dentre os artigos pesquisados, apresentando um limite superior de lactato de 1,9 mmol/L.

Apenas um estudo apresentou diferença nos valores de referência para lactato no LCR de RN. Mcpherson e Pincus⁽⁵⁾ avaliaram como normal para menores de dois dias o valor de 1,1 a 6,7 mmol/L e para RN de três a dez dias o valor de 1,1 a 4,4 mmol/L (Tabela 2).

De acordo com os estudos pesquisados que avaliaram os valores normais em adultos, observamos na Tabela 1 que os valores de referência de glicose no LCR variaram de 40% - 80% do valor da glicemia, sendo que Leib et al.⁽³⁶⁾ apresentaram a menor porcentagem (40%) e Sperotto⁽³⁷⁾ a maior, considerando normal um valor até 80% da glicemia.

Faria e Farhat⁽³⁸⁾ apresentaram uma diferenciação dos valores de glicose para adultos e RN, observando que, em RN, a glicose corresponde em média a 75%-80% da glicemia, sofrendo amplas variações (Tabela 2).

Os valores de referência para proteínas no LCR em adultos variaram de 0-50 mg/dL, sendo que o valor de 15-45 mg/dL considerado como normal, foi o mais citado pelos estudos. Oito dos 17 estudos avaliados apresentaram essa faixa de normalidade de proteínas no LCR colhido por punção lombar.

Embora discrepâncias em gênero e pessoas com idade maior que 60 anos tenham sido reportadas, essa diferença não é significativa na avaliação dos valores de proteínas no LCR. Entretanto, RN apresentam níveis de proteínas no LCR significativamente elevados em relação a crianças e adultos.⁽⁵⁾ Assim, a concentração normal de proteína no LCR deve ser relatada de acordo com a idade do paciente.⁽²⁰⁾

Outro fator que deve ser considerado quando são estabelecidos os valores normais de proteínas do LCR é a via de colheita das amostras.⁽³⁹⁾ Limites superiores normais de

Tabela 1 - Valores normais de exames bioquímicos no LCR em adultos

Referência	Lactato (mmol/L)	Glicose (% em relação ao soro)	Proteína (mg/dL)	LDH (U/L)	ADA (U/L)
Lending et al. ⁽⁵²⁾	-	-	-	<40	-
Knight et al. ⁽⁵¹⁾	-	-	-	0 -23,5	-
Reiber et al. ⁽⁵⁴⁾	0,5 - 2,2	-	-	-	-
Machado et al. ⁽³⁰⁾	-	-	-	-	< 4,5
Leib et al. ⁽³⁶⁾	-	40	-	-	-
Faria e Farhat ⁽³⁸⁾	-	> 60	0 -40	-	-
Cabeça et al. ⁽³⁵⁾	<2,1	-	-	-	-
Jerrard et al. ⁽⁸⁾	-	50-60	15-45	-	-
Brú e Alabern ⁽⁴⁰⁾	-	-	V: 5-15 SO: 15-25 L: 15-45	-	-
Nussinovitch et al. ⁽²⁴⁾	-	-	-	<40	-
Reiber ⁽⁵³⁾	-	-	20-50	-	-
Urbanits ⁽⁵⁷⁾	1,2 - 2,1	50-60	20-40	-	-
Kashyap et al. ⁽²⁹⁾	-	-	-	-	< 11,39
Deisenhammer et al. ⁽²⁰⁾	1,0 - 2,9	50-60	0- 45	-	-
Wallach ⁽⁴²⁾	-	-	V: 5-15 SO: 15-25 L: 15-45	-	-
Almeida et al. ⁽⁶⁾	< 3,5	66,7	V: 5-10 SO: 10-25 L: 15-45	-	-
Feres et al. ⁽⁴⁸⁾	-	-	-	-	< 9
Miranda et al. ⁽²⁷⁾	-	-	-	-	< 4
Dimas e Puccioni-Sohler ⁽³⁾	-	66,7	0 -40	-	-
Sperotto ⁽³⁷⁾	-	60-80	15-45	-	-
Strasinger e Lorenzo ⁽¹⁰⁾	-	60-70	15 - 45	-	-
de Almeida et al. ⁽⁴⁷⁾	1,1 - 2,2	-	-	-	-
Irani ⁽⁴¹⁾	1,1 - 2,2	50-67	V: 6-15 SO: 15-25 L: 20 -50	27,7 - 39,3	-
Comar et al. ⁽⁴⁾	1,13 - 3,23	-	15 -45	0 - 25	-
Panatto ⁽²⁾	-	70	15-45	-	-
Pinheiro et al. ⁽³¹⁾	-	-	-	-	< 6
Fonseca et al. ⁽⁴⁹⁾	-	66,7	14-45	-	-
Ferro e Makinistian ⁽¹⁾	1,5 - 1,9	60-70	20 -45	-	-
Mcpherson e Pincus ⁽⁵⁾	1,0 - 2,9	60	-	< 40	-
Wright et al. ⁽⁵⁸⁾	-	60-75	0-50	-	-
Nigrovic et al. ⁽⁹⁾	-	60	-	-	-
Gupta ⁽⁵⁰⁾	-	-	-	-	< 10

SO - suboccipital; V - ventricular; L - lombar

concentração de proteínas também diferem de acordo com a técnica e análise do laboratório.⁽²⁰⁾

Em RN, a concentração de proteínas no LCR é elevada, mas decresce gradativamente durante o primeiro ano de vida, e é mantida em baixos níveis na infância.⁽²⁰⁾

Há poucos estudos que fazem essa diferenciação. No nosso trabalho podemos observar, na Tabela 2, os valores de referência de proteínas no LCR em crianças e RN obtidos por punção lombar.

Comar et al.⁽⁴⁾ relataram os valores de referência de acordo com a idade, classificando como valor normal de punção lombar em RN de 15 mg/dL-100 mg/dL (Tabela 2).

De acordo com Faria e Farhat,⁽³⁸⁾ a concentração média de proteínas no LCR em RN a termo é de 90 mg/dL (20-170 mg/dL) e, nos prematuros, a média é de 115 mg/dL (65-150 mg/dL). Já Mcpherson e Pincus⁽⁵⁾ apresentaram um valor de referência normal até 150 mg/dL para recém-nascidos a termo e de até 170 mg/dL para prematuros (Tabela 2).

Tabela 2 - Valores normais de exames bioquímicos no LCR em RN e crianças até 10 anos

Referência	Lactato (mmol/L)	Glicose (% em relação ao soro)	Proteína (mg/dL)	LDH (U/L)	ADA (U/L)
Lending et al. ⁽⁵²⁾	-	-	-	<40	-
Knight et al. ⁽⁵¹⁾	-	-	-	0 -23,5	-
Reiber et al. ⁽⁵⁴⁾	0,5 - 2,2	-	-	-	-
Machado et al. ⁽³⁰⁾	-	-	-	-	< 4,5
Leib et al. ⁽³⁶⁾	-	40	-	-	-
Faria e Farhat ⁽³⁸⁾	-	75 - 80	RN a termo: 20-170 Prematuros: 65-150	-	-
Cabeça et al. ⁽³⁵⁾	<2,1	-	-	-	-
Jerrard et al. ⁽⁸⁾	-	50-60	-	-	-
Brú e Alabern ⁽⁴⁰⁾	-	-	0-30d: 20-150 30-90d: 20-100 3-6m: 15-50 6m-10a: 10-30	-	-
Nussinovitch et al. ⁽²⁴⁾	-	-	-	<40	-
Reiber ⁽⁵³⁾	-	-	-	-	-
Urbanits ⁽⁵⁷⁾	1,2 - 2,1	50-60	-	-	-
Kashyap et al. ⁽²⁹⁾	-	-	-	-	< 11,39
Deisenhammer et al. ⁽²⁰⁾	1,0 - 2,9	50-60	-	-	-
Wallach ⁽⁴²⁾	-	-	RN <150 2-3s: 20-80	-	-
Almeida et al. ⁽⁶⁾	< 3,5	66,7	-	-	-
Feres et al. ⁽⁴⁸⁾	-	-	-	-	< 9
Miranda et al. ⁽²⁷⁾	-	-	-	-	< 4
Dimas e Puccioni-Sohler ⁽³⁾	-	66,7	-	-	-
Sperotto ⁽³⁷⁾	-	60-80	-	-	-
Strasinger e Lorenzo ⁽¹⁰⁾	-	60-70	-	-	-
de Almeida et al. ⁽⁴⁷⁾	1,1 - 2,2	-	-	-	-
Irani ⁽⁴¹⁾	1,1 - 2,2	50-67	Prematuros: 60-170 0-30d: 20-150 1-3m: 20-100 3-6m: 15-50 6m-10a: 15-30	27,7 - 39,3	-
Comar et al. ⁽⁴⁾	1,13-3,23	-	15 - 100	0 - 25	-
Panatto ⁽²⁾	-	70	<70	-	-
Pinheiro et al. ⁽³¹⁾	-	-	-	-	< 6
Fonseca et al. ⁽⁴⁹⁾	-	66,7	-	-	-
Ferro e Makinistian ⁽¹⁾	1,5 - 1,9	60-70	-	-	-
Mcpheerson e Pincus ⁽⁵⁾	Até 2 dias: 1,1 - 6,7 3 a 10d: 1,1- 4,4	60	RN a termo: <150 Prematuros: <170	< 70	-
Wright et al. ⁽⁵⁸⁾	-	60-75	-	-	-
Nigrovic et al. ⁽⁹⁾	-	60	-	-	-
Gupta ⁽⁵⁰⁾	-	-	-	-	< 10

Prematuros - idade gestacional inferior a 37 semanas⁽⁵⁵⁾; RN a termo - idade gestacional entre 37 e 41 semanas e 6 dias⁽⁵⁵⁾; d - dias; s - semanas; m - meses; a - anos

Brú e Alabern⁽⁴⁰⁾ e Irani⁽⁴¹⁾ classificaram os valores de acordo com faixas etárias de 0 a 30 dias, 1 a 3 meses, 3 a 6 meses e 6 meses a 10 anos; sendo respectivamente os valores considerados normais de 20-150 mg/dL, 20-100 mg/dL, 15-50 mg/dL, 15-30 mg/dL. Além dos valores de referência dessas faixas etárias, Irani⁽⁴¹⁾ também apresentou o valor normal de proteínas em prematuros, como sendo de 60 a 170 mg/dL. Pode-se constatar, por esses valores, a maior

concentração de proteínas em RN com um decréscimo desse valor até a vida adulta (Tabela 2).

Postura e atividade física podem influenciar na concentração de proteínas, resultando em um aumento em pacientes inativos e acamados.⁽²⁰⁾

Em 2009, Irani⁽⁴¹⁾ observou que os valores de proteínas no LCR obtidos pela punção ventricular apresentaram as menores concentrações (6-15 mg/dL), enquanto que

amostras obtidas por punção suboccipital apresentaram concentrações intermediárias (15-25 mg/dL) comparadas à amostra de coleta lombar apresentada na Tabela 1, assim como Wallach⁽⁴²⁾ e Brú e Alabern,⁽⁴⁰⁾ que observaram concentrações de amostra por punção ventricular de 5-15 mg/dL e suboccipital de 15-25 mg/dL, e Almeida et al.⁽⁶⁾ o valor de referência de 5-10 mg/dL para punção ventricular e 10-25 mg/dL em punção suboccipital.

Estudos recentes mostram que essa diferença no valor de proteínas em relação ao local da coleta ocorre devido à permeabilidade da barreira hematoliquórica, que se apresenta mais permeável às proteínas na região lombar.⁽⁴¹⁾

O valor diagnóstico de LD total em meningite permanece controverso. Alguns autores concluíram que, apesar da alta sensibilidade para a detecção de meningite bacteriana, este valor não apresenta vantagem sobre outros marcadores do LCR.⁽²⁴⁾

Pesquisas e artigos sobre os níveis de concentração de ADA em meningite tuberculosa são limitados. Chander e Shrestha⁽⁴³⁾ mostraram que os níveis de ADA no LCR são elevados em casos de meningite tuberculosa comparados com meningite não tuberculosa com uma boa sensibilidade e alta especificidade. Os resultados de ADA devem ser interpretados de acordo com achados clínicos e outros exames.

Os resultados dos estudos são variáveis e alguns deles demonstraram que a atividade de ADA no LCR tem um valor diagnóstico limitado para tuberculose. Diferentes sensibilidades e especificidades foram reportadas pelo uso de diferentes valores de *cut-off* de acordo com a variabilidade de metodologias e projetos de estudo.⁽²⁸⁾ Diferentes raças também podem apresentar uma variabilidade nesses valores.⁽⁴⁴⁾

Em nosso estudo observamos essa variabilidade, sendo que Miranda et al.⁽²⁷⁾ apresentaram o menor valor de referência para ADA, considerando <4 U/L e Kashyap et al.⁽²⁹⁾ o maior valor dos estudos avaliados, considerando < 11,39 U/L.

Os valores de referência de leucócitos no LCR em adultos não apresentaram ampla variância, sendo observado o valor máximo de 3 em um estudo e de 5 na maioria deles (Tabela 3).

De acordo com Faria e Farhat⁽³⁸⁾ e Jerrard et al.,⁽⁸⁾ durante a primeira semana de vida, o LCR normal contém em média 8 leucócitos/mm³, mas valores até 32 leucócitos/mm³ têm sido observados em RN não infectados. Já os outros seis estudos que avaliaram os valores de referência em RN mostraram um valor normal de até 30 leucócitos/mm³.

Apenas Comar et al.⁽⁴⁾ classificaram o número de leucócitos normal separados em várias faixas etárias da seguinte forma: < 1 ano (0-30 leucócitos/mm³), 1-4 anos (< 20 leucócitos/mm³), 5 anos até a puberdade (< 10 leucócitos/mm³) e adultos (0-5 leucócitos/mm³).

Tabela 3 - Valores normais de leucócitos e hemácias no LCR em adultos

Referência	Leucócitos (mm ³)	Hemácias (mm ³)
Faria e Farhat ⁽³⁸⁾	0 - 5	-
Jerrard et al. ⁽⁸⁾	0 - 5	-
Reiber et al. ⁽⁵⁴⁾	0 - 4	-
Urbanits ⁽⁵⁷⁾	0 - 4	-
Wallach ⁽⁴²⁾	0 - 6	-
Almeida et al. ⁽⁶⁾	0 - 3	-
Sperotto ⁽³⁷⁾	0 - 5	0
Strasinger e Lorenzo ⁽¹⁰⁾	0 - 5	-
Iranji ⁽⁴¹⁾	0 - 5	0
Comar et al. ⁽⁴⁾	0 - 5	-
Fonseca et al. ⁽⁴⁹⁾	0 - 5	-
Ferro e Makinistian ⁽¹⁾	0 - 5	-
Mcpherson e Pincus ⁽⁵⁾	0 - 5	0
Wright et al. ⁽⁵⁸⁾	0 - 5	-

Apenas três estudos descreveram o valor de referência de hemácias apresentando o valor de 0, que não há hemácias no LCR normal.

A contagem de leucócitos no LCR varia conforme a idade, por isso é imprescindível que se avalie cada faixa etária independentemente.⁽⁴⁵⁾ O LCR normal de neonatos apresenta uma contagem imprecisa de leucócitos, que pode variar de 0-30 leucócitos/mm³. A maior permeabilidade da barreira hematoencefálica imatura do RN tem sido apontada como a principal causa dessa alteração.⁽⁴⁶⁾ (Tabela 4)

Tabela 4 - Valores normais de leucócitos e hemácias no LCR em RN

Referência	Leucócitos (mm ³)	Hemácias (mm ³)
Knight et al. ⁽⁵¹⁾	0 - 30	-
Faria e Farhat ⁽³⁸⁾	0 - 32	-
Jerrard et al. ⁽⁸⁾	0 - 32	-
Almeida et al. ⁽⁶⁾	0 - 30	-
Wallach ⁽⁴²⁾	0 - 30	-
Sperotto ⁽³⁷⁾	0 - 30	0
Comar et al. ⁽⁴⁾	0 - 30	-
Ferro e Makinistian ⁽¹⁾	0 - 30	-
Mcpherson e Pincus ⁽⁵⁾	0 - 30	0

Lactentes - 29 dias a 2 anos⁽⁵⁶⁾

A análise do LCR auxilia os clínicos na identificação de pacientes com meningite ou encefalite e, portanto, requer o conhecimento de valores de referência precisos de contagem de leucócitos. A determinação dos valores normais para LCR em lactentes e recém-nascidos é um desafio. Não é ética a avaliação de crianças saudáveis com um procedimento doloroso, potencialmente prejudicial num momento em que eles não podem fornecer um consentimento por escrito ou verbal, portanto, os valores de referência devem ser baseados em crianças que não são totalmente saudáveis;

geralmente, os valores são determinados a partir de bebês que se submetem a punção lombar por suspeita de meningite.⁽⁵⁵⁾

CONCLUSÃO

Os estudos abordados nesta revisão mostraram que ainda não existe uma padronização dos valores de referência para o exame de LCR. Apesar disso, os trabalhos não apresentaram uma ampla variância nesses valores.

Apesar da escassez de trabalhos sobre o assunto, esta revisão contribui para a ampliação dos conhecimentos no exame do LCR. A escassez de estudos no LCR se deve à carência de profissionais especializados nesse tipo de análise e a menor demanda do exame em relação a outros fluidos, o que acarreta maior custo na implantação de procedimentos de qualidade.

Abstract

The cerebrospinal fluid (CSF) is a colorless liquid that circulates the brain and spinal cord through the subarachnoid space, cerebral ventricles and the central canal of the spinal cord. The CSF examination provides important information regarding the etiological diagnosis and monitoring of inflammatory, infectious or neoplastic organs that are involved in this liquid. The examination shall include an analysis of the physical, biochemical and cytological CSF. Setting the ranges of reference is a challenging task for all clinical laboratories, being essential for laboratories provide reliable information that clinicians can correctly interpret the results and choose the best approach towards the assisted population. Searches were conducted in Medline / Pubmed, LILACS / SciELO and Web of Science, looking for articles that presented a theoretical foundation of the CSF with information of reference values of exams researched. Were tabulated values of biochemical tests for glucose, protein, lactate, LDH, ADA, and cytology of leukocytes and erythrocytes. The studies covered in this review showed that there is still no standardization of reference values for CSF examination. Nevertheless, the studies did not show a wide variance in these values.

Keywords

Cerebrospinal fluid; Reference Values; Data Analysis

REFERÊNCIAS

1. Ferro RJ, Makinistian RL. El líquido cefalorraquídeo. Publicación digital de la 1ra Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica. Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario. 2011 Jul.
2. Panatto APR. Avaliação do efeito de novos compostos com L-polisina no dano oxidativo causado pela meningite pneumocócica em ratos wistar adultos. Criciúma. Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC; 2009.
3. Dimas LF, Puccioni-Sohler M. Exame do líquido cefalorraquídeo: influência da temperatura, tempo e preparo da amostra na estabilidade analítica. J Bras Patol Med Lab. 2008; 44(2):97-106.
4. Comar SR, Machado NA, Dozza TG, Haas P. Análise citológica do líquido cefalorraquídeo. Estud Biol. 2009; 31(73/74/75):93-102.
5. Mcpherson RA, Pincus MR. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods. 22ª ed. Philadelphia: Saunders, 2011.
6. Almeida SM, Nogueira MB, Raboni SM, Vidal LC. Laboratorial diagnosis of lymphocytic meningitis. Braz J Infect Dis. 2007;11(5): 489-95.
7. Bonavigo AG, Gelinski V, Costa GFM, Plewka J, Costa MA. Comparação entre a contagem manual e automatizada de células no líquido cefalorraquídeo. RBAC. 2009; 41(1):47-50.
8. Jerrard DA, Hanna JR, Schindelheim GL. Cerebrospinal fluid. J Emerg Med. 2001 Aug;21(2):171-8.
9. Nigrovic LE, Kimia AA, Shah SS, Neuman MI. Relationship between cerebrospinal fluid glucose and serum glucose. N Engl J Med. 2012;366(6):576-8.
10. Strasinger SK, Lorenzo MSD. Urinalysis and body fluids. 5ª ed. Philadelphia: F. A. Davis Company, 2008.
11. Kaplan LA, Pesce AJ. Química clínica. Teoría, análisis y correlacion. Buenos Aires: Medica Panamericana, 1986.
12. Lima AO, Soares BJ, Greco JB, Galizzi J, Cançado JR. Métodos de laboratório aplicados à clínica. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2001.
13. Biou D, Benoist JF, Nguyen-Thi C, Huong X, Morel P, Marchand M. Cerebrospinal fluid protein concentrations in children: age-related values in patients without disorders of the central nervous system. Clin Chem. 2000;46(3):399-403.
14. Seehusen DA, Reeves MM, Fomin DA. Cerebrospinal fluid analysis. Am Fam Physician. 2003;68(6):1103-8.
15. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria nº. 497, de 23 de dezembro de 2009. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Síndrome de Guillain-Barré.
16. Sampaio MJ, Figueiroa S, Temudo T, Gomes S, Janeiro P, Silva RL. Síndrome de Guillain-Barré em idade pediátrica. Protocolo de actuação. Acta Pediatr Port. 2011;42(1):33-42.
17. Maciel EP. Esclerose múltipla: correlação clínica, líquido cefalorraquídeo e neuroimagem. Campinas. Tese de Doutorado - Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP; 2002.
18. Puccioni-Sohler M, Lavrado FP, Bastos RRG, Brandão CO, Alvarenga RP. Esclerose múltipla: correlação clínico-laboratorial. Arq Neuropsiquiatr. 2001; 59(1):89-91.
19. Koneski JAS. Características bioquímicas e citologia do líquido cefalorraquídeo de recém-nascidos a termo com asfixia perinatal. Florianópolis. Tese de Mestrado - Universidade Federal de Santa Catarina; 2006.
20. Deisenhammer F, Bartos A, Egg R, Gilhus NE, Giovannoni G, Rauer S, Sellebjerg F; EFNS Task Force. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. Eur J Neurol. 2006 Sep;13(9):913-22.
21. Huy NT, Thao NT, Diep DT, Kikuchi M, Zamora J, Hirayama K. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. Crit Care. 2010;14(6):R240.
22. Zehtabchi S, Sinert R, Soghoian S, Liu Y, Carmody K, Shah L, et al. Identifying traumatic brain injury in patients with isolated head trauma: are arterial lactate and base deficit as helpful as in polytrauma? Emerg Med J. 2007 May;24(5):333-5.
23. Drent M, Cobben NA, Henderson RF, Wouters EF, van Dieijen-Visser M. Usefulness of lactate dehydrogenase and its isoenzymes as indicators of lung damage or inflammation. Eur Respir J. 1996 Aug;9(8):1736-42.
24. Nussinovitch M, Prais D, Finkelstein Y, Harel D, Amir J, Volovitz B. Lactic dehydrogenase isoenzymes in cerebrospinal fluid of children with Guillain-Barré syndrome. Arch Dis Child. 2002 Sep;87(3):255-6.
25. Motta VT. Bioquímica Clínica para o laboratório: princípios e interpretações. 5ª ed. Rio de Janeiro: Medbook, 2008, 419 p.
26. Bota A, Gella FJ, Canalias F. Optimization of adenosine deaminase assay by response surface methodology. Clin Chim Acta. 2000 Jan 5;290(2):145-57.
27. Miranda E, Peruchi MM, Lin J, Masruha MR, Reis MLAA, Reis Filho JB. Atividade da adenosinadeaminase no líquido cefalorraquídeo. Rev Bras Neurol. 2008;44(2):5-11.

28. Moghtaderi A, Niazi A, Alavi-Naini R, Yaghoobi S, Narouie B. Comparative analysis of cerebrospinal fluid adenosine deaminase in tuberculous and non-tuberculous meningitis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010 Jul;112(6):459-62.
29. Kashyap RS, Kainthla RP, Mudaliar AV, Purohit HJ, Taori GM, Dagainawala HF. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity: a complimentary tool in the early diagnosis of tuberculous meningitis. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2006 Mar 30;3:5.
30. Machado LR, Livramento JA, Spina-França A. Adenosino-deaminase no líquido cefalorraqueano de pacientes com a síndrome de imunodeficiência adquirida. *Arq Neuropsiquiatr*. 1995; 53(4):755-9.
31. Pinheiro FV, Pimentel VC, Moresco RN, Moretto MB. Evaluation of cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in HIV-seropositive subjects and its association with lactate dehydrogenase and protein levels. *Biomed Pharmacother*. 2010 Apr;64(4):302-5.
32. Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci*. 2001 Mar 1;184(2):101-22.
33. Arora S, Swadron SP, Dissanayake V. Evaluating the sensitivity of visual xanthochromia in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Emerg Med*. 2010 Jul;39(1):13-6.
34. Gorchynski J, Oman J, Newton T. Interpretation of traumatic lumbar punctures in the setting of possible subarachnoid hemorrhage: who can be safely discharged? *Cal J Emerg Med*. 2007 Feb;8(1):3-7.
35. Cabeça HLS, Gomes HR, Machado LR, Livramento JA. Dosage of lactate in the cerebrospinal fluid in infectious diseases of the central nervous system. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001 Dec;59(4):843-8.
36. Leib SL, Boscacci R, Gratzl O, Zimmerli W. Predictive value of cerebrospinal fluid (CSF) lactate level versus CSF/blood glucose ratio for the diagnosis of bacterial meningitis following neurosurgery. *Clin Infect Dis*. 1999 Jul;29(1):69-74.
37. Sperotto RL. Hidrólise de ATP e ADP em Líquor humano. Santa Maria. Tese de mestrado - Universidade Federal de Santa Maria; 2008.
38. Faria SM, Farhat CK. Bacterial meningitis - diagnosis and treatment. *J Pediatr (Rio J)*. 1999 Jul;75 Suppl 1:S46-56. [Article in Portuguese].
39. Vermes LMS. Proteínas do líquido cefalorraqueano. *Arq. Neuro-Psiquiatria*. 1983;41(1):10-24.
40. Brú CM, Alabern IL. Recomendaciones para el estudio de las proteínas del líquido cefalorraquídeo. *Química Clínica*, 2000; 21(2):83-90.
41. Irani DN. *Cerebrospinal fluid in clinical practice*. 1ª ed. Philadelphia: Saunder Elsevier, 2009.
42. Wallach JB. *Interpretation of diagnostic tests*. 8ª ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
43. Chander A, Shrestha CD. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase levels as a diagnostic marker in tuberculous meningitis in adult Nepalese patients. *Asian Pac J Trop Dis*. 2013;3(1):16-9.
44. Choi S, Kim YS, Bae I, Chung J, Lee MS, Kang JM, et al. The possible role of cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in the diagnosis of tuberculous meningitis in adults. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002;104:10-5.
45. Kestenbaum LA, Ebberson J, Zorc JJ, Hodinka RL, Shah SS. Defining cerebrospinal fluid white blood cell count reference values in neonates and young infants. *Pediatrics*. 2010;125(2): 257-64.
46. Martín-Ancel A, García-Alix A, Salas S, Castillo F, Cabañas F, Quero J. Cerebrospinal fluid leucocyte counts in healthy neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006; 91:F357-F358.
47. de Almeida SM, Faria FL, de Goes Fontes K, Buczenko GM, Berto DB, Raboni SM, et al. Quantitation of cerebrospinal fluid lactic acid in infectious and non-infectious neurological diseases. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(6):755-61.
48. Feres MC, Martino MC, Maldijian S, Batista F, Júnior AG, Tufik S. Validação laboratorial de um método automatizado de dosagem da atividade de adenosina desaminase em líquido pleural e em líquido cefalorraquidiano. *J Bras Pneumol*. 2008; 34(12):1033-9.
49. Fonseca FM, Santana SC, Fonseca MM, Terra APS, Sarmiento RR. Diagnóstico laboratorial das meningites bacterianas. *R. Ci. md. biol*. 2011;10(1):77-81.
50. Gupta BK, Goel P, Baruah H, Shukla P, Kiran J. Cerebrospinal fluid Adenosine deaminase: its evaluation as a marker for diagnosing tuberculous meningitis in paediatric patients. *Journal of Dental and Medical Sciences*. 2013;4(1): 21-4.
51. Knight JA, Dudek SM, Haymond RE. Early (chemical) diagnosis of bacterial meningitis-cerebrospinal fluid glucose, lactate, and lactate dehydrogenase compared. *Clin Chem*. 1981 Aug;27(8):1431-4.
52. Lending M, Slobody LB, Mestern J. Cerebrospinal fluid glutamic oxaloacetic transaminase and lactic dehydrogenase activities in children with neurologic disorders. *J Pediatr*. 1964 Sep;65:415-21.
53. Reiber H. Beta-trace protein concentration in nasal secretion: discrepancies and flaws in recent publications. *Acta Neurol Scand* 2004;110:339-41.
54. Reiber H, Ruff M, Uhr M. Ascorbate concentration in human cerebrospinal fluid (CSF) and serum. Intrathecal accumulation and CSF flow rate. *Clin Chim Acta*. 1993 Aug 31;217(2):163-73.
55. Secretaria de Assistência à Saúde. Manual de assistência ao recém-nascido. Brasília-DF: Ministério da Saúde; 1994.
56. Secretaria de Políticas de Saúde. Saúde da criança: acompanhamento do crescimento e desenvolvimento infantil. Brasília-DF: Ministério da Saúde; 2002.
57. Urbanits S. Cellular diagnostics of CSF. *J Int Fed Clin Chem*. 2004;15(3).
58. Wright BL, Lai JT, Sinclair AJ. Cerebrospinal fluid and lumbar puncture: a practical review. *J Neurol*. 2012; 259(8):1530-45.

Correspondência

Láisa Vieira GnutzmannHospital Universitário do Oeste do Paraná
Av. Tancredo Neves, 3224 – Santo Onofre
85806-470 – Cascavel, PR

Padrão hormonal feminino: menopausa e terapia de reposição

Female hormone pattern: menopause and replacement therapy

Jade Oliveira¹

Maria Helena Peruch²

Sabrina Gonçalves³

Patricia Haas⁴

Resumo

Os hormônios são responsáveis pela integração da atividade de sistemas orgânicos. As mulheres em idade reprodutiva produzem todas as classes de esteroides sexuais, estrógenos, progestinas e androgênios. Níveis normais de estrógenos implicam no desenvolvimento das características sexuais femininas. Alterações rítmicas na secreção dos hormônios femininos e mudanças morfológicas nos ovários e órgãos sexuais são características dos anos reprodutivos das mulheres. A maturação e a diferenciação do epitélio do colo uterino dependem da ação hormonal do estrogênio e progesterona, determinando o predomínio de células de determinado grau de diferenciação, de acordo com a faixa etária e a fase do ciclo menstrual da mulher. O diagnóstico da menopausa é clínico, amenorreia por um ano, com sinais de hipoestrogenemia e níveis séricos elevados de hormônio folículo-estimulante. O principal tratamento para os sintomas da menopausa utiliza estrogênio isolado ou combinado com progesterona para prevenir estímulo endometrial. O estrogênio na reposição hormonal previne osteoporose e sintomas relacionados à diminuição do estradiol. Entretanto, o estrogênio pode levar ao aumento da proliferação celular no útero e mamas, aumentando o risco de desenvolvimento de neoplasias nestas regiões. A terapêutica ideal consiste em uma substância que tenha ação estrogênica sobre o sistema ósseo e urogenital, mas não em útero e mamas.

Palavras-chave

Hormônios femininos; Menopausa; Terapia de reposição

INTRODUÇÃO

Os hormônios são substâncias responsáveis pela integração da atividade de sistemas e subsistemas orgânicos. Alteram a função celular em resposta à variação do meio externo, induzem a manutenção do trabalho celular e alteram o nível de atividade de tecidos e órgãos mantendo a constância de composição do meio interno.⁽¹⁾

Os hormônios esteroides sexuais femininos incluem principalmente os estrogênios e a progesterona. São sintetizados a partir do colesterol em vários tecidos endócrinos, ligam-se a proteínas carreadoras e são levados pela corrente sanguínea até suas células-alvo. Afetam o desenvolvimento e o comportamento sexual e uma variedade de outras funções reprodutivas e não reprodutivas, por meio da ação em receptores nucleares modificando a expressão de genes específicos.⁽²⁾

Os estrogênios incluem compostos diversos que diferem substancialmente em sua estrutura química e propriedades gerais, mas que apresentam propriedade biológica

comum, a capacidade de estimular o crescimento e a manutenção das características sexuais femininas. Os principais estrogênios presentes na mulher são estradiol, estrona e estriol, com potências diversas em várias ações. São produzidos pelas células da granulosa dos ovários, pela placenta na gravidez e, ainda, podem ser derivados da reação de aromatização dos androgênios nos tecidos periféricos.⁽³⁾

Por outro lado, corpo lúteo é o local de produção da progesterona, que é responsável pela diferenciação do endométrio, controle da implantação e maturação do epitélio mamário, sendo, portanto, essencial para o início e a manutenção da gestação.⁽⁴⁾

O ciclo menstrual consiste em duas fases, a folicular e a lútea, separadas pela ovulação.⁽⁵⁾ Este ciclo consiste de aproximadamente 28 dias, onde a fase folicular (ou de re-epitelização), marcada pela secreção de estrogênio, corresponde aos primeiros 14 dias, na qual ocorre o crescimento de novos folículos nos ovários; um desses folículos torna-se finalmente maduro e ovula ao término desta fase. Após a ovulação, a célula secretora do folículo transforma-

¹Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia- Habilitação Análises Clínicas - Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC, Florianópolis, SC, Brasil.

²Farmacêutica do Hospital Materno Infantil Santa Catarina/SAMU SC Mesorregião Sul.

³Estudante de Doutorado. Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC, Florianópolis, SC, Brasil.

⁴Professora do Curso de Graduação em Farmácia - Habilitação Análises Clínicas, Departamento de Análises Clínicas - Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC, Florianópolis, SC, Brasil.

se no corpo lúteo, que secreta grande quantidade de progesterona e estrogênio. Depois de duas semanas, o corpo lúteo degenera, e, em consequência, os hormônios ovarianos diminuem acentuadamente e começa a menstruação.^(6,7)

O epitélio escamoso do colo uterino tem crescimento hormônio-dependente, basicamente induzido pelo estrogênio e com o auxílio da progesterona para a diferenciação, refletindo as oscilações hormonais ao longo do ciclo menstrual. Após a descamação do período de fluxo, o epitélio encontra-se baixo, com muitas células intermediárias e poucas superficiais. Já no esfregaço, representando aproximadamente o meio do ciclo, é observado o epitélio com seu maior desenvolvimento, com numerosas células superficiais. Após o pico de estrogênio, começa a haver preponderância da progesterona, ocorrendo predomínio de células intermediárias.⁽⁸⁾

A duração do ciclo menstrual é bastante variável no início e no final da vida reprodutiva devido à variabilidade nos intervalos da ovulação entre a menarca e a menopausa.⁽⁹⁾ A menopausa é definida pela Organização Mundial da Saúde como cessação permanente da menstruação, consequente à perda da função folicular ovariana ou à retirada cirúrgica dos ovários.⁽¹⁰⁾ É datada como o último período menstrual que foi seguido por doze meses de amenorreia, normalmente ocorrendo entre os 48-52 anos de idade.⁽¹¹⁾

No Brasil, assim como em um número crescente de países do mundo, as mulheres já vivem, em média, quase um terço das suas vidas na fase pós-menopausa.⁽¹²⁾ Estudos demográficos indicam que, em 1990, havia cerca de 467 milhões de mulheres com idade igual ou superior a 50 anos de idade, e para o ano de 2030 a estimativa é que este grupo ultrapasse 1,2 bilhões de mulheres.⁽¹³⁾

Após a menopausa, o endométrio, em decorrência da falta de atividade estrogênica, apresenta-se inativo, mostrando histologicamente pequenas glândulas e o estroma denso, caracterizando o endométrio atrofico. Da mesma forma, o esfregaço de material coletado do colo uterino mostra predomínio de células parabasais, evidenciando a atrofia cérvico-vaginal característica de mulheres pós-menopausa. Apesar disso, tanto a mucosa uterina quanto o epitélio cérvico-vaginal continuam responsivas aos estímulos esteroídicos de esteroides endógenos ou exógenos.^(8,14)

O uso de hormônios para aliviar a sintomatologia relacionada à menopausa é amplamente praticado em todo o mundo, e potenciais efeitos adversos são de grande interesse para a Saúde Pública devido ao potencial impacto numa grande população exposta.⁽¹⁵⁾ Estudos que avaliaram o impacto da terapia de reposição hormonal (TRH) na qualidade de vida de mulheres na pós-menopausa apresentaram resultados conflitantes. Alguns autores observaram melhora da qualidade de vida de mulheres usuárias desta

terapia quando comparadas a um grupo placebo. Entretanto, outros autores não verificaram diferenças na qualidade de vida entre usuárias e não usuárias.⁽¹⁶⁾

OBJETIVOS

Objetiva-se abordar, com base em uma revisão sistemática da literatura, as principais características dos hormônios sexuais femininos, a relação destes com os hormônios hipofisários durante o ciclo hormonal feminino e as consequentes mudanças que estes acarretam no padrão citológico cérvico-vaginal. Também foi realizada a conceituação da menopausa e a descrição das mudanças ocorridas no colo uterino durante este estágio da vida da mulher. Além disso, este trabalho visou revisar os aspectos mais importantes relacionados à terapia de reposição hormonal na menopausa.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão em fontes primárias, como artigos de revistas científicas, e fontes secundárias, como livros e artigos de revisão bibliográfica, utilizando bases de dados como PubMed, SciELO e Scopus; como descritores foram considerados "ciclo menstrual feminino", "menopausa", "estrogênio", "progesterona", "hormônios sexuais femininos", "padrão citológico feminino", "esfregaço atrofico em mulheres pós-menopausa" e "reposição hormonal". Foram selecionados artigos publicados no período de 2003 a 2010, nos idiomas Português, Espanhol e Inglês.

CARACTERÍSTICAS HORMONAIS

Hormônios são substâncias que constituem a base química para a comunicação entre as células. O termo foi originalmente usado para descrever os produtos das glândulas endócrinas liberados para a circulação sanguínea e que respondem às mudanças na homeostase. No entanto, nos últimos anos, o termo vem sendo usado para descrever substâncias liberadas por uma célula que provoca uma resposta em outra célula, regulando as ações corretivas para manter o equilíbrio interno, mesmo quando a substância não entra na circulação geral. Alguns efeitos hormonais ocorrem em questão de segundos, enquanto que outros necessitam de vários dias para se manifestar, embora persistam por semanas, meses ou até anos.^(7,17,18)

As células identificam os hormônios através de receptores, que são estruturas proteicas especializadas em reconhecimento molecular. Depois da aproximação e interação (hormônio-receptor) ocorre uma cascata de reações bioquímicas, levando a respostas biológicas específicas.⁽¹⁹⁾ De forma geral, os hormônios controlam funções como transporte de substâncias através da membrana celular,

controle da expressão gênica, síntese de proteínas, ativação enzimática, entre outras, participando em vários eventos específicos do organismo, tais como crescimento celular e dos tecidos, regulação do metabolismo, regulação da frequência cardíaca e da pressão sanguínea, função renal, eritropoiese, motilidade do trato gastrointestinal, secreção de enzimas digestivas e de outros hormônios, lactação e atividade do sistema reprodutivo.⁽²⁰⁾

Os hormônios podem ser classificados, de acordo com sua estrutura bioquímica e via de síntese, em grandes grupos, como os peptídeos, derivados de aminoácidos e esteroides. A maioria deles são peptídeos e variam em tamanho, desde substâncias formadas por três aminoácidos até pequenas proteínas de mais de duzentos aminoácidos, como os hormônios luteinizantes (LH) e o folículo estimulante (FSH), por exemplo. Os derivados de aminoácidos são um grupo misto, incluindo os hormônios da tireoide, catecolaminas e dopamina.⁽²¹⁾

Os hormônios esteroides são sintetizados a partir do colesterol e são basicamente divididos em dois grupos, os hormônios sexuais masculinos e femininos e os esteroides suprarrenais. Os principais esteroides suprarrenais são aqueles com atividades mineralocorticoide e glicocorticoide. Os mineralocorticoides afetam o equilíbrio hidroeletrolítico, e o principal hormônio endógeno é a aldosterona. Os glicocorticoides afetam o metabolismo de carboidratos e proteínas, e os principais representantes desta classe são a hidrocortisona e a corticosterona.^(2,22)

AÇÃO HORMONAL

As mulheres normais em idade reprodutiva produzem todas as três classes de esteroides sexuais, os estrógenos, as progestinas e os androgênios.⁽²³⁾ O papel dos androgênios na fisiologia normal da mulher ainda não é totalmente esclarecido, eles são os precursores dos estrogênios, parecem aumentar a libido e a massa muscular e estão envolvidos no desenvolvimento normal do folículo ovariano e de sua atresia.⁽³⁾

Mais de vinte estrógenos foram identificados, sendo que os mais importantes são o estrona, o estriol e o estradiol.^(3,23) O estradiol ou 17β estradiol é o mais potente estrógeno, enquanto que o estrona e o estriol são produtos de seu metabolismo. O estrona possui aproximadamente um terço de sua potência e o estriol está presente em quantidades significativas durante a gravidez, porque é o principal estrógeno produzido pela placenta.⁽²⁴⁾

Os folículos ovarianos, corpo lúteo e a placenta, durante a gravidez, são os principais locais de secreção dos estrógenos, mas outros tecidos não reprodutivos, tais como tecido adiposo, neurônios do hipotálamo e músculo também podem produzi-los.⁽²⁵⁾ Níveis normais de estrógenos circulantes implicam o adequado desenvolvimento e manu-

tenção dos órgãos sexuais e a presença de características sexuais secundárias femininas.⁽²⁶⁾

A progesterona é um modulador chave das funções reprodutivas normais. Estas funções incluem a ovulação, desenvolvimento uterino e das glândulas mamárias, e a expressão neurocomportamental associada com a capacidade de resposta sexual. Logo, ela é essencial para o estabelecimento e manutenção da gravidez.⁽²⁷⁾

Estrógenos e progesterona exercem seus efeitos biológicos sobre os tecidos-alvos por meio da associação com proteínas receptoras intracelulares. Esses receptores são membros da superfamília de receptores nucleares. A ligação do hormônio ativa o seu receptor específico, o que lhe permite interagir com sequências específicas de DNA dentro de genes promotores responsivos ao estrógeno ou progesterona, para que ocorram as mudanças dos perfis de expressão gênica em tecidos-alvos.^(28,29) Esta via, por meio de uma resposta celular genômica, corresponde à mais bem caracterizada via de sinalização de receptores de esteroides. No entanto, a ativação de receptores de esteroides associados à membrana pode sinalizar uma resposta celular rápida, não genômica, onde a ativação da via de transdução de sinal ou de segundo mensageiro de sinalização resulta na ativação do gene-alvo.⁽⁴⁾

A dosagem de hormônios esteroides tornou-se uma ferramenta importante na investigação e gestão de doenças e distúrbios hormonais. Os ensaios laboratoriais para essas dosagens sofreram grandes evoluções nos últimos cinquenta anos. Desde a descrição inicial do radioimunoensaio, na década de 60, os imunoensaios representam o principal instrumento de detecção e quantificação de hormônios em amostras biológicas. Os imunoensaios são testes usados para detectar ou quantificar uma substância específica, o analito, em uma amostra biológica, por meio do reconhecimento de um antígeno por um anticorpo. A elevada afinidade do anticorpo pelo antígeno, assim como a utilização de sistemas indicadores ou de detecção capazes de amplificar o analito pesquisado, contribuem para a elevada sensibilidade dos imunoensaios. A especificidade do anticorpo pelo antígeno, por sua vez, determina a elevada especificidade desses ensaios. Por causa dessas características é que os imunoensaios representam o método de escolha para a medida de analitos presentes em concentrações muito baixas numa amostra, como é o caso de hormônios no soro.^(30,31)

As desvantagens dos radioimunoensaios são a utilização do radioisótopo, que exige licença e instalações adequadas para sua manipulação e descarte, ocasionando problemas de armazenamento e, principalmente, o perigo de exposição à sua radiação.⁽²⁰⁾ Além disso, os problemas na execução dos imunoensaios dificultam a sua ampla aplicação e a tradução dos resultados das investigações em informações úteis para o cuidado do paciente. Em vista disso, em 2007, a *Division of Laboratory Sciences*, o *National*

Center for Environmental Health, e o Centers for Disease Control and Prevention responderam a essa necessidade, iniciando um projeto – *Improving Steroid Hormone Measurements in Patient Care and Research Translation* – para padronizar esses testes. Esse estudo apontou que a espectrometria de massa combinada com cromatografia gasosa ou cromatografia líquida de alta eficiência pode superar as limitações observadas com os imunoenaios, especialmente para as medições das concentrações de testosterona em mulheres e crianças e das concentrações de estradiol em mulheres na pós-menopausa, homens e crianças.⁽³¹⁾

CICLO HORMONAL FEMININO

Os anos reprodutivos normais da mulher caracterizam-se por alterações rítmicas mensais na velocidade da secreção dos hormônios femininos e por mudanças correspondentes nos ovários e nos órgãos sexuais. Esse padrão rítmico é denominado ciclo menstrual feminino, que possui duração média de 28 dias.⁽⁷⁾

O ciclo menstrual humano normal depende da interação intimamente coordenada dos efeitos de *feedback* entre o hipotálamo, lóbulo anterior da hipófise, ovários, como também dos estímulos ambientais.⁽²³⁾ Os neurônios hipotálamicos liberam de maneira pulsátil o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), que tem como alvo primário a hipófise anterior, e esta responde positivamente, aumentando a síntese e secreção do LH e FSH. Estes regulam a função ovariana, em particular o desenvolvimento folicular e secreção de hormônios pelo folículo. Os esteroides gonadais, por sua vez, agem no hipotálamo e na hipófise em um ciclo de retroalimentação negativa clássica, inibindo a expressão de GnRH e gonadotrofinas. É bem estabelecido que o *feedback* negativo regula o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (Figura 1). Contudo, a regulação nas mulheres é um pouco mais complexa, já que o estradiol pode ter ambos os efeitos estimulatórios e inibitórios, dependendo da fase do ciclo menstrual.^(32,33)

Experimentos mostraram que uma razão para a secreção de GnRH acontecer de modo pulsátil é evitar a *down-regulation* (modulação negativa) do receptor de GnRH na hipófise. Em animais com lesões hipotálamicas nos quais a liberação de gonadotrofina hipofisária foi suprimida, a infusão constante de GnRH exógeno não conseguiu restaurar a secreção de gonadotrofina, enquanto que a administração intermitente de uma dose a cada uma hora restabeleceu a secreção dos hormônios hipofisários.⁽³²⁾ Além disso, a secreção de GnRH varia em frequência e amplitude ao longo do ciclo e isso permite o estímulo adequado para secreção de gonadotrofinas, resultando em padrões diferenciados de liberação de LH e FSH durante os diferentes períodos do ciclo mensal.^(34,35)

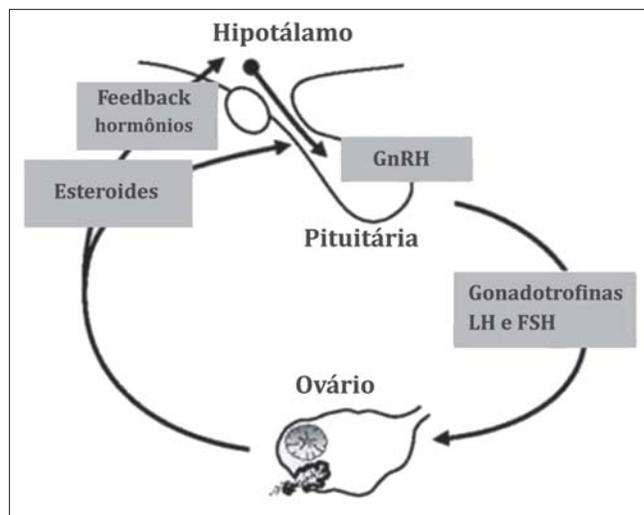


Figura 1. Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal.

Os dois resultados significativos do ciclo menstrual humano são, em primeiro lugar, apenas um ovócito, normalmente liberado dos ovários a cada mês, de modo que apenas um feto possa começar a se desenvolver se houver fertilização. Em segundo lugar, o endométrio uterino é preparado para a implantação do ovo fertilizado na época adequada do mês. Este ciclo pode ser dividido em dois segmentos de acordo com o órgão examinado e com as flutuações hormonais, o ciclo ovariano e o uterino (Figura 2). O ciclo ovariano caracteriza-se por uma fase folicular e uma fase lútea, enquanto que o ciclo uterino é dividido nas fases proliferativa e secretora.⁽³⁵⁾

A duração média da fase folicular varia de 10 a 14 dias; em seu período inicial, as concentrações de FSH, que atuam no amadurecimento dos folículos, encontram-se elevadas, mas declinam até a ovulação, enquanto que a secreção de LH começa a aumentar por volta da metade desta fase. A secreção de estrógenos pelo folículo aumenta de forma dramática aproximadamente dois dias antes da ovulação, o que estimula positivamente o hipotálamo e desencadeia o pico de LH cerca de vinte horas antes da ovulação. O LH é indispensável para o final do crescimento folicular e para ovulação e sofre regulação bifásica pelos estrogênios circulantes, os quais, em concentrações menores, inibem a sua secreção, e, em níveis maiores, estimulam sua liberação.^(7,23,35)

Os níveis séricos de progesterona aumentam gradualmente a partir do pico de LH e continuamente durante a fase lútea, que representa a segunda metade do ciclo ovariano e é caracterizada pela formação do corpo lúteo após a ovulação a partir do folículo remanescente. O corpo lúteo é um órgão altamente secretor, que produz grandes quantidades de progesterona e estrogênio e, conseqüentemente, há uma redução gradual das concentrações de LH e FSH. Na mulher normal, o corpo lúteo cresce até atingir um diâmetro

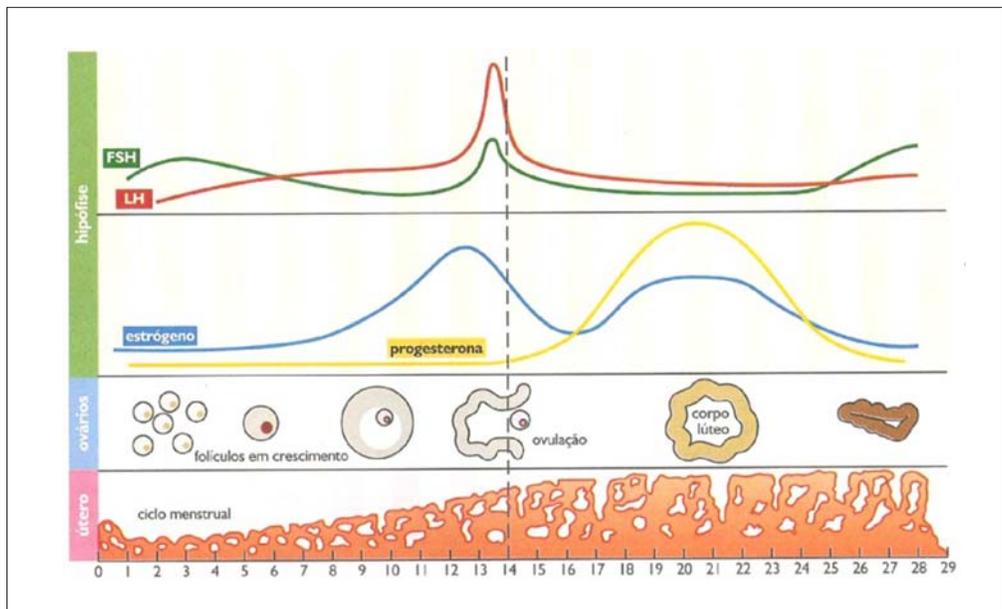


Figura 2. Representação das fases do ciclo menstrual.

de cerca de 1,5 cm, aproximadamente, no período de sete a oito dias após a ovulação; em seguida começa a involuir e, eventualmente, perde sua função secretora.⁽³⁶⁾

Durante a fase proliferativa do ciclo uterino, o estrogênio, predominante durante a primeira fase do ciclo ovariano, interage com o útero através de receptores nucleares específicos, preparando o endométrio para implantação do embrião. Já a progesterona, produzida após a ovulação, produz modificação do aspecto histológico do endométrio para a fase secretora uterina.⁽³⁷⁾ Na ausência de gravidez, o endométrio degenera (há o sangramento) e o ciclo se repete. Durante a menstruação normal, a maior parte do tecido é eliminada nos primeiros dois dias. A hemorragia continua, no entanto, por vários dias até que o revestimento epitelial danificado seja reparado pela regeneração e proliferação.⁽⁹⁾

PADRÃO CITOLÓGICO

Anatomicamente, o colo do útero divide-se em duas porções denominadas de ectocérvice e endocérvice. O epitélio que recobre a cavidade endocervical é formado por uma única camada de células cilíndricas endocervicais, com função secretora e locomotora. A ectocérvice, histologicamente, apresenta três extratos de células escamosas (Figura 3), camada profunda, constituída por uma camada de células basais e várias de células parabasais (Figura 4); extrato intermediário, constituído por várias camadas de células intermediárias (Figuras 4 e 5); e extrato superficial, constituído por várias camadas de células superficiais (Figura 5). O processo de maturação e diferenciação deste epitélio é diretamente dependente de ação hormonal

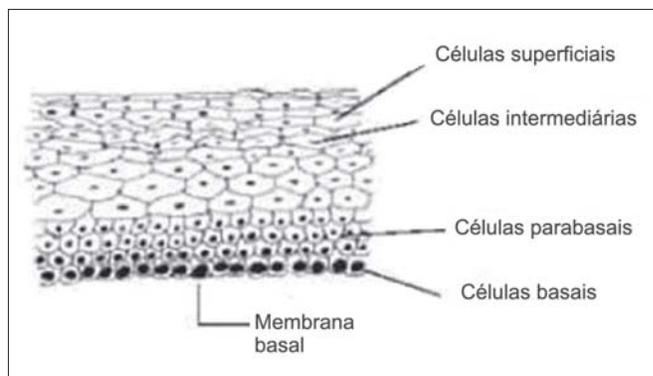


Figura 3. Esquema representativo das células escamosas que compõem os três extratos do epitélio escamoso estratificado.

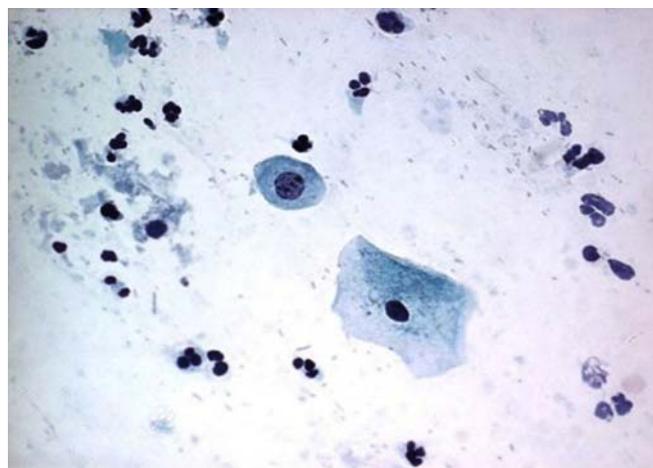


Figura 4. Célula parabasal com núcleo grande e citoplasma escasso e célula intermediária com citoplasma mais abundante e núcleo relativamente menor.

cíclica de estrogênio e progesterona, determinando o predomínio de células de determinado grau de diferenciação celular, de acordo com a faixa etária e a fase do ciclo menstrual em que a mulher se encontra. Este processo de maturação é caracterizado por um aumento do tamanho do citoplasma e diminuição do núcleo.^(38,39)

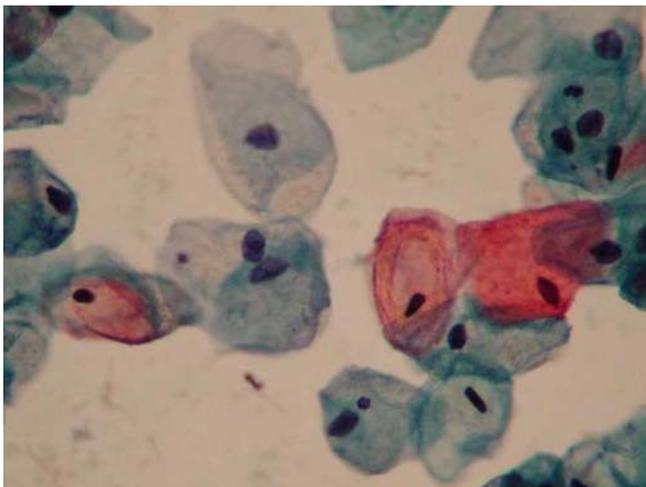


Figura 5. Células intermediárias com coloração azul ou cianofílicas (basofílicas) e células superficiais com coloração avermelhada ou eosinofílicas.

Os esfregaços com atividade estrogênica podem ser divididos nas fases pré-ovulatória e ovulatória. Na fase pré-ovulatória, as células, originalmente intermediárias, identificam a fase e indicam o início da maturação provocada pela influência estrogênica no epitélio escamoso antes de atingirem seu máximo amadurecimento, representado pelas células superficiais. As células pré-ovulatórias apresentam citoplasma bastante aumentado e núcleo com diâmetro reduzido, porém este ainda não se tornou picnótico, coram-se fracamente em cianofilia, embora, algumas vezes, leves tonalidades eosinófilas possam aparecer na porção média das células. Outras vezes são acentuadamente eosinófilas, sendo a cor rosa a mais encontrada.

Estas células pré-ovulatórias que predominam nesta fase representam aproximadamente 50% do número total de células escamosas do esfregaço, enquanto que 30% são de células tipicamente intermediárias e os 20% restantes de células superficiais. Na fase ovulatória há predomínio de células superficiais que atingem o máximo de maturação e esfoliação nesta fase e chegarão à metade dos elementos celulares do esfregaço. A coloração de seu citoplasma é nitidamente rósea ou vermelha com algumas células amareladas ou alaranjadas tipicamente eosinofílicas, com núcleo extremamente picnótico.^(8,40)

Os esfregaços com atividade luteínica ou progesterônica são divididos nas fases pós-ovulatória, pré-menstrual e menstrual. Na fase pós-ovulatória, as células superfi-

ciais e intermediárias diminuem de tamanho, sendo chamadas de células regressivas. Estas células são submetidas a um processo de reabsorção e não a um processo de citólise. Nesta fase é também observado que as células superficiais e intermediárias alongadas aumentam de número, refletindo a supressão da ação estrogênica sobre a mucosa vaginal. Já a fase pré-menstrual tem um padrão muito típico, e é composta por células pré-menstruais, que são, na maioria, células intermediárias com citoplasma acentuadamente cianofílico e os núcleos aumentados de tamanho, apresentam-se agrupadas, formando grandes aglomerados, sendo maiores que os grupos observados nas outras fases. A predominância destas células é acima de 50%. Um aspecto comum destas células é a irregularidade da forma citoplasmática, uma vez que o contorno citoplasmático é menos nítido e, não raro, indica citólise inicial. Na fase menstrual, além do grande número de eritrócitos presentes no esfregaço há uma abundante escamação de células epiteliais.⁽⁶⁾

MENOPAUSA

Conceituação

O climatério (ou perimenopausa) é definido pela Organização Mundial de Saúde como uma fase fisiológica da vida e não um processo patológico, que compreende a transição entre o período reprodutivo e o não reprodutivo da vida da mulher, período em que surgem as irregularidades menstruais e queixas vasomotoras, antecedendo a menopausa. A menopausa é o marco dessa fase, correspondendo ao último ciclo menstrual, que foi seguido por doze meses de amenorria, ou seja, é a parada permanente da menstruação. A idade média de sua ocorrência em âmbito mundial é aproximadamente aos 50 anos, com uma variação de 43 a 57 anos. O período precedente, em que a menstruação já se encontra irregular, é identificado como pré-menopausa, e o período subsequente, no qual dominam as manifestações regressivas, como pós-menopausa. No Brasil, a menopausa ocorre em média aos 51,2 anos. Contudo, a menopausa que ocorre anteriormente à idade mínima prevista é considerada precoce ou prematura.^(11,16,41-44)

De acordo com as estimativas do DATASUS, em 2007, a população feminina brasileira totalizava mais de 98 milhões de mulheres. Deste total, cerca de 30 milhões tinham entre 35 anos e 65 anos de idade, o que significa que 32% das mulheres brasileiras estavam na faixa etária em que ocorre o climatério.⁽⁴¹⁾

A menopausa resulta da diminuição da secreção dos hormônios ovarianos, estrogênio e progesterona, devido à perda definitiva da atividade folicular ovariana. A redução da função ovariana e, conseqüentemente, do *feedback* negativo, resultará na elevação das concentrações do FSH, sendo esta a primeira indicação laboratorial do climatério

inicial. Estudos populacionais sugerem que o fumo e a condição socioeconômica baixa estão associados com o final precoce dos períodos menstruais. Outros fatores podem afetar a idade nas quais as mulheres têm seu período menstrual finalizado, como menarca, paridade, uso prévio de contraceptivos orais, índice de massa corpórea, etnia e história familiar.⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾

Alterações decorrentes da menopausa: fisiológicas, comportamentais e patológicas

Das mulheres que entram na menopausa, cerca de 20% apresentam-se assintomáticas, mas a maioria experimenta sintomas desagradáveis causados pela diminuição dos níveis de estrogênio.⁽⁴⁹⁾

A deficiência estrogênica observada na menopausa é responsável por várias alterações fisiológicas e comportamentais na mulher. As alterações fisiológicas que ocorrem são ondas de calor, suores noturnos, atrofia urogenital. Entre as patológicas destacam-se a osteoporose e doenças cardiovasculares, as quais interferem na qualidade de vida da mulher, enquanto que as alterações comportamentais referem-se às mudanças de humor, depressão, irritabilidade e insônia. Estes sintomas normalmente apresentam-se alguns anos antes da menopausa e persistem por vários anos após sua instalação, acometem 60% a 80% das mulheres que se encontram nesta situação.^(16,45,50,51)

Setenta e cinco por cento das mulheres na menopausa referem ondas de calor, 80% destas têm fogachos que perduram por mais de um ano, os quais caracterizam-se por rubor súbito da face, pescoço e tórax, acompanhado por uma sensação de calor corporal intenso e finaliza com uma sudorese profusa.⁽⁵²⁾

Os sintomas genitais decorrentes do hipoestrogenismo incluem prurido vulvar, secura vaginal e dispareunia, e os urinários vão desde a disúria e polaciúria até infecção e incontinência. Os sintomas ocorrem principalmente devido à atrofia vaginal, o que leva a mucosa a tornar-se mais fina e seca, ou ainda o epitélio vaginal pode tornar-se inflamado, o que irá contribuir para os problemas urinários.⁽⁵³⁾

Um indicativo da sensibilidade do trato urinário inferior aos esteroides é a existência de receptores hormonais em suas células, sendo assim responsivas a estes hormônios. Portanto, a atrofia vulvovaginal que pode ocorrer em qualquer momento do ciclo de vida de uma mulher é mais comum na fase pós-menopausa. Numerosos estudos retrospectivos têm avaliado a prevalência de sintomas de atrofia vulvovaginal, os quais estão presentes em cerca de 4% nos grupos de mulheres na fase pré-menopausa enquanto que entre as pós-menopausadas a prevalência é de 47%.^(53,54)

A redução estrogênica favorece também o surgimento da obesidade central, a qual pode desencadear complica-

ções metabólicas, dentre as quais a dislipidemia. Em relação à idade, a menopausa também pode acelerar a incidência do aumento da pressão arterial, aumentando o risco cardiovascular. Outro fato que pode explicar o aumento de risco cardiovascular nesta fase é o efeito cardioprotetor do estrogênio, o qual está relacionado ao metabolismo das lipoproteínas, que irá resultar em uma elevação significativa do colesterol presente na lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e uma diminuição do colesterol presente na lipoproteína de alta densidade (HDL-C), propiciando um perfil pró-aterogênico.^(43,55,56)

A osteoporose afeta milhões de pessoas em todo o mundo, acometendo principalmente mulheres na idade da pós-menopausa; estima-se que 200 milhões de mulheres são acometidas por esta patologia. A deficiência estrogênica promove perda da massa óssea em decorrência do desequilíbrio da remodelação óssea, o qual determina maior reabsorção em relação à neoformação óssea. Isto ocorre devido ao estrogênio ser um hormônio importante na inibição da reabsorção óssea; deste modo, a deficiência estrogênica e, conseqüentemente, a perda óssea causam um quadro de osteopenia e, posteriormente, de osteoporose. Os mecanismos de ação do estrogênio sobre o tecido ósseo não estão completamente elucidados, apesar de algumas vias de ação desse hormônio já serem conhecidas.⁽⁵⁷⁾

Diante da deficiência estrogênica, observa-se aumento de apoptose de osteócitos. As células em apoptose exibem modificações em sua membrana plasmática, as quais representam uma sinalização para sua remoção através da fagocitose. Além disso, a morte dos osteócitos pode, possivelmente, constituir-se num fator quimiotático de osteoclastos, além de estimular sua atividade reabsortiva.⁽⁵⁸⁾

Padrão citológico pós-menopausa

Um esfregaço atrófico é um padrão normalmente visto em mulheres na pós-menopausa. Neste esfregaço há predomínio de células da camada parabasal, sendo esta a principal característica (Figura 6). Frequentemente, pode-se identificar a presença de poucas células intermediárias e raramente células superficiais, e, quando presentes, as células intermediárias apresentam núcleos maiores que nos outros esfregaços. Existe uma gradação na atrofia do epitélio escamoso, e o tipo de esfregaço descrito acima (com presença de células intermediárias e superficiais) representa uma atrofia precoce ou inicial que é chamada de esteatrofia. A atrofia tardia, ou teleatrofia, apresenta somente células parabasais. Pode-se dizer que o índice de maturação do epitélio cérvico-vaginal na pós-menopausa sofre desvio à esquerda.^(8,59)

Existem vários índices para classificar as influências hormonais no epitélio vaginal e urinário, dentre eles os mais utilizados são o índice de maturação celular, o índice de

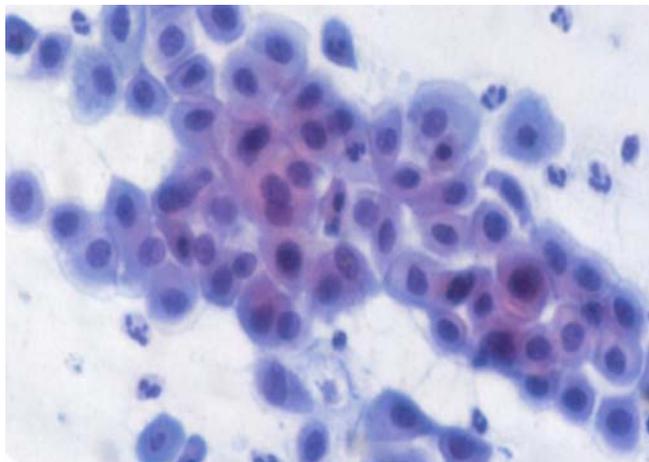


Figura 6. Células parabasais em esfregaço atrófico, característico da fase pós-menopausa

cariopicnose e de eosinofilia. O mais informativo é o índice de maturação celular ou de Frost, o qual avalia a proporção relativa de células parabasais, intermediárias e superficiais do epitélio vaginal (P//S). O valor de maturação ou índice de Meisels é calculado a partir do índice de maturação celular e corresponde ao somatório do número das células profundas multiplicadas por zero, do número de células intermediárias multiplicadas por meio e do número de células superficiais multiplicadas por um, porém não é indicado para laudos citológicos destinados à clínica.⁽⁶⁰⁾

Em associação com o hipoestrogenismo, alterações do pH e da flora vaginal podem predispor mulheres pós-menopausadas à infecção urinária.⁽⁵³⁾ O estrogênio está relacionado à deposição de glicogênio nas células vaginais, o qual é decomposto em monossacarídeos pelas fosforilases e glicosidases da camada muscular da vagina e, posteriormente, convertido em ácido lático pelos lactobacilos. Então, quando a mulher inicia o período da menopausa, ocorre diminuição de estrogênio, o epitélio vaginal torna-se extremamente delgado, ocasionando diminuição ou até ausência de glicogênio. Acredita-se que a redução do glicogênio seja responsável, pelo menos parcialmente, pela diminuição de *Lactobacillus* e elevação do pH vaginal evidenciados nestas mulheres. Esta mudança do ambiente permite a proliferação de outras bactérias, incluindo *Streptococcus* do grupo B, *Staphylococcus* sp., coliformes e difteroides. Isso, teoricamente, predispõe estas mulheres a infecções genitais.^(54,61)

Reposição hormonal

A média de sobrevida das mulheres na Idade Média era de 25 anos; somente no início do século XX, com os avanços científicos, é que a expectativa de vida pôde chegar aos 50 anos. No Brasil, a esperança de vida média da mulher, ao nascer, no ano 2001 foi de 68,82 anos. Com o aumento da expectativa de vida, as mulheres passaram a

sobreviver um tempo suficiente para poder experimentar mudanças em seus corpos, o que muitas de gerações anteriores não conseguiram vivenciar.⁽⁴⁷⁾

Como consequência, no Brasil, como em um número crescente de países do mundo, as mulheres já vivem, em média, quase um terço das suas vidas na fase pós-menopausa. Neste contexto, o debate sobre os possíveis benefícios e efeitos indesejáveis da TRH sobre a saúde e a qualidade de vida assumiu grande relevância em anos recentes. Este tratamento tem como principal componente o estrogênio, usado isolado ou em combinação com progesterona.^(45,62)

O Ministério da Saúde do Brasil orienta que a dose administrada da terapia hormonal deve ser a mínima eficaz para melhorar os sintomas indesejáveis causados pela menopausa, devendo ser interrompida assim que os benefícios tenham sido alcançados ou os riscos superem os benefícios.^(41,63)

Os estrógenos naturais – estradiol, estriol e estrona – são os mais utilizados na reposição hormonal. Os estrógenos conjugados são hormônios naturais extraídos da urina de éguas prenhas e incluem, além de estradiol, estrona e sulfato de estrona, também derivados de equilina, equilenina e seus sulfatos. Os efeitos biológicos dos estrógenos conjugados são resultantes principalmente da combinação de sulfato de estrona, sulfato de equilina e seus metabólitos. A equilina, por si só, é mais potente que todos os outros componentes dos estrógenos conjugados. As vias de administração de estrógenos naturais são a oral, transdérmica, percutânea e vaginal. Quando a TRH usa estrógenos associados aos progestínicos ela é denominada de "combinada". A combinação pode variar entre contínua e sequencial ou cíclica. A forma mais popular de esquema contínuo combinado é o uso de 0,625 mg de estrógenos conjugados com 2,5 mg de medroxiprogesterona. O esquema que utiliza estrogênio isolado, de forma cíclica ou contínua, é recomendado para mulheres histerectomizadas.⁽¹⁵⁾

Nas mulheres em que a terapia hormonal é indicada após a suspensão dos ciclos e não apresentam contra-indicações, administram-se estrogênios equinos conjugados (0,3 mg/dia a 0,625 mg/dia por via oral), estradiol micronizado (1 mg/dia a 2 mg/dia por via oral) ou valerato de estradiol (1 mg/dia a 2 mg/dia por via oral) ou 17 β -estradiol (25 μ g/dia a 50 μ g/dia ou 0,5 g a 1,5 g por via transdérmica, na forma de adesivo ou gel respectivamente), diariamente sem interrupção. Em mulheres com útero, a qualquer forma de estrogênio-terapia deve ser associado um progestógeno, que pode ser o acetato de medroxiprogesterona ou acetato de nomegestrol (5 mg/dia por via oral) ou diidrogesterona (10 mg/dia por via oral), ou progesterona natural (200 mg a 300 mg por via oral ou vaginal), ou gestodeno (25 μ g/dia, sempre do primeiro ao décimo quarto dia de cada mês).⁽⁶⁴⁾

A TRH surgiu com o propósito de aliviar sintomas e de agir preventivamente, reduzindo assim o aparecimento de doenças, como as cardiovasculares e a osteoporose. Está clara a importância da TRH na melhora dos sintomas climatéricos, como os sintomas vasomotores e atrofia urogenital. Todavia, menos de 20% das mulheres pós-menopáusicas fazem uso desta terapia.^(16,43,65)

Revisão realizada no *Clinical Evidence* encontrou mais de quarenta ensaios clínicos randomizados comparando estrógenos em diferentes preparações e vias com placebo. A maioria mostrou redução significativa dos sintomas vasomotores com a terapia estrogênica, enquanto que os tratamentos combinados não diferiram significativamente do uso de estrógenos isolados, demonstrando que a associação desses a progestógenos não conferiu alívio adicional dos sintomas vasomotores. MacLennan et al.⁽⁶⁶⁾ realizaram um estudo de metanálise de 21 ensaios clínicos randomizados, com 2.511 participantes, avaliando a terapia de reposição hormonal com estrógenos isolados ou associados a progestógenos. Foi encontrada redução de 77% na frequência de fogachos com a utilização de TRH. A intensidade dos sintomas também foi significativamente menor com a TRH.⁽⁶⁶⁾

Estrógenos mostram-se úteis no controle de ressecamento da mucosa vaginal e dispareunia associados à deficiência hormonal na menopausa. Estudo realizado avaliando o efeito preventivo da reposição estrogênica sobre infecções urinárias de repetição demonstrou que o estrogênio administrado por via oral reduziu a frequência de infecções urinárias. Além disso, ensaios clínicos evidenciaram a melhora significativa da lubrificação vaginal com administração de estrogênios independentemente da via empregada. Todavia, a administração vaginal de estrogênio é eficaz e acarreta menos efeitos adversos. Com base em uma revisão baseada em evidências de ensaios clínicos examinando preparações disponíveis em baixas doses de estrogênio vaginal para o tratamento da atrofia vulvovaginal, a *North American Menopause Society (NAMS)* declarou, em 2007, que a escolha da terapia deve ser guiada pela experiência clínica e preferência do paciente.^(54,67,68)

O tratamento da osteoporose foi avaliado por estudos observacionais, como o de Grady e Lufkin, os quais estimam uma diminuição de até 50% no risco de fraturas em cinco anos com o uso da terapia hormonal. Os marcadores ósseos revelam uma diminuição de reabsorção entre 25% e 50% por ano.^(69,70)

Em estudos de coorte, o benefício associou-se a uso corrente prolongado (seis anos ou mais), iniciado precocemente e com altas doses de estrógenos, isolados ou em associação com progesterona. Tais resultados geraram a recomendação de TRH para prevenção primária da osteoporose pós-menopáusicas, a ser iniciada preferencialmente logo após o início da amenorreia, com a finalidade de pre-

venir a perda óssea. Estudos observacionais sobre TRH na prevenção secundária produziram resultados similares. Estudo caso-controle de base populacional avaliou 1.327 mulheres, entre 50 anos a 81 anos de idade, com fratura de quadril prévia e 3.262 controles. Usuárias correntes de TRH, quando comparadas às não usuárias, tiveram diminuição de risco de cerca de 6% para cada ano de terapia. O benefício perdurou por cinco anos após a suspensão do uso continuado.^(66,71)

Gupta et al.,⁽⁷¹⁾ em um estudo demonstraram que, após a TRH, o padrão de esfregaço mostrou predomínio de células parabasais em 46% das não usuárias, enquanto que nenhuma das usuárias apresentou predomínio de células parabasais maior que 70%. Uma elevada porcentagem de células intermediárias foi encontrada em 46,6% das usuárias e apenas 16,6% das não usuárias. Um índice de maturação elevado foi encontrado em mais de 75% das usuárias, mas em apenas 16,6% das não usuárias. Vê-se, assim que o padrão cito-hormonal nos esfregaços correlaciona-se bem com a resposta à terapia hormonal e sintomas clínicos.⁽⁷²⁻⁷⁴⁾

O debate principal relacionado ao uso de TRH é devido ao risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Estudos observacionais vinham sugerindo efeitos benéficos, em contraste com ensaios clínicos como o WHI (*Women's Health Initiative*), que relataram aumento do risco de eventos secundários de coronariopatia e, mais recentemente, em relação a seus eventos primários, ocorrendo então uma modificação na indicação desta terapia, restringindo sua utilização. O ensaio WHI avaliou a eficácia definitiva da TRH na prevenção primária da doença coronariana, o risco de doença coronariana foi 29% maior nas usuárias de TRH, correspondendo ao risco absoluto de sete eventos coronarianos por 10 mil pessoas/ano, sendo então não indicado o emprego desta terapia na prevenção primária de doença cardiovascular. Do ponto de vista de saúde pública, a principal motivação do uso da TRH em larga escala vinha sendo a redução do risco de morte por doenças cardiovasculares entre mulheres acima de 50 anos, e tal indicação, portanto, não mais se justifica.^(62,75,76)

O estrogênio pode levar a um aumento de proliferação celular no útero e nas mamas, podendo aumentar o risco de desenvolvimento de neoplasias uterinas. O emprego de estrógenos sem oposição de progesterona determina risco duas a três vezes maior de câncer de endométrio em relação a mulheres não usuárias. Quando esse uso é superior a dez anos, o risco é oito a dez vezes maior, representando 46 casos a mais de neoplasia de endométrio em 100 mil mulheres/ano.^(45,77)

Estudos de metanálise demonstraram que, após 15 anos de uso da TRH, há aumento de 30% no risco de desenvolver câncer de mama, enquanto que pacientes que possuíam história familiar de câncer de mama apresentaram o

dobro de risco de desenvolver a doença.⁽⁷⁸⁾ Usuárias de TRH apresentaram risco 50% maior de morte por câncer de ovário quando comparadas a pacientes que não utilizaram esta terapia. O uso de estrogênio por mais de dez anos na pós-menopausa aumenta significativamente o risco de morte por câncer de ovário, persistindo até 29 anos após suspensão do uso.⁽⁶⁶⁾

Efeitos adversos da TRH como os apontados pelo estudo WHI influenciaram alguns profissionais da saúde e suas pacientes a buscar terapias alternativas que aliviem os sintomas e melhorem a qualidade de vida. Nas últimas décadas, aumentou o interesse pela utilização de fitoestrógenos para o controle de sintomas da menopausa, por suas ações estrogênicas e antiestrogênicas. As isoflavonas são compostos químicos fenólicos, sendo que as duas principais encontradas em grãos de soja são a genisteína e a daidzeína ou seus derivados glicosídeos. Estes derivados das isoflavonas são bioativos e possuem estrutura química semelhante ao 17 β -estradiol, encaixando-se nos receptores de estrogênio mimetizando suas propriedades fisiológicas e bioquímicas. Após sua metabolização possuem três ações distintas no organismo – ação estrogênica, antiestrogênica e antioxidante. O efeito antiestrogênico é devido às isoflavonas competirem com o estrogênio pelos sítios de ligação nos receptores, impedindo que exerça seus efeitos negativos.⁽⁷⁹⁾

No Brasil, a Anvisa aprova o uso de isoflavonas somente para o tratamento dos fogachos e como adjuvante na redução dos níveis séricos do colesterol.⁽⁸⁰⁾

Há autores que contestam a ação protetora das isoflavonas, uma vez que mulheres com dieta rica em isoflavonas poderiam ter proliferação de lesões pré-malignas e aumento de risco de câncer de mama, sendo que o tempo de exposição seria o determinante para esse efeito.⁽⁸¹⁾

De qualquer forma, os clínicos conjuntamente com as pacientes devem sempre optar pela alternativa terapêutica com base nos riscos e benefícios individuais de cada paciente, com o objetivo de promover as condições para a mulher atravessar a transição da menopausa com qualidade de vida. Para isso, além da terapia é preciso que a paciente seja avaliada, inicialmente, um ou dois meses depois de instituída a medicação para ajustar as doses de estrogênio ou progesterona, se necessário. Em seguida, aos seis meses e doze meses e depois pelo menos anualmente. Na avaliação inicial e anual devem ser solicitados: mamografia de alta resolução, ultrassonografia pélvica nas mulheres com útero e densitometria óssea.^(82,83)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando a literatura consultada, constatou-se a importância da inter-relação entre os hormônios esteroides e da ação destes no ciclo menstrual mensal feminino, no

epitélio estratificado do colo uterino, entre outros tecidos responsivos a eles.

Além disso, pode-se perceber que a menopausa é um importante evento fisiológico da vida reprodutiva feminina, normalmente acompanhada de alterações orgânicas importantes, as quais podem afetar a qualidade de vida das mulheres.

O conhecimento dessas alterações torna-se fundamental uma vez que as mulheres já passam grande parte de suas vidas nesse período. Ademais, no momento, a terapia de reposição hormonal é a principal alternativa para minimizar os sintomas do climatério.

A terapêutica ideal seria uma substância que tenha ação estrogênica sobre o tecido ósseo e o sistema urogenital, mas não em útero e mamas. O último posicionamento publicado pelas autoridades especializadas preconiza a indicação da terapia hormonal na menopausa para alívio dos sintomas vasomotores, conservação do trofismo urogenital, preservação da massa óssea e do colágeno, melhora do bem-estar e da sexualidade. A terapia hormonal com o objetivo de prevenção primária ou secundária de doença cardiovascular não é indicada, o mesmo ocorre em relação à osteoporose, em que a terapia hormonal não é a primeira escolha de tratamento já que existem outras condutas com resultados bastante satisfatórios.

Há necessidade, portanto, de novos estudos para melhor compreensão da indicação e contraindicação dessa terapia e também para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas contra as alterações fisiológicas, comportamentais e patológicas decorrentes da menopausa.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus, aos nossos pais e familiares, especialmente às nossas mães, pela dedicação e apoio ao longo desta caminhada tanto na vida pessoal como acadêmica.

Aos nossos namorados pela compreensão e aos amigos pelos momentos felizes compartilhados durante toda a graduação.

A nossa orientadora, Professora Patrícia Haas, por ter aceitado prontamente nos auxiliar e pela sua valiosa orientação e também por sua dedicação.

Abstract

Hormones are responsible for the integration of the organic systems activities. Women of reproductive age produce all three classes of sex steroids, estrogen, progestin and androgen. Normal levels of estrogens involve female sexual characteristics development. Rhythmic changes of secretion of female hormones and modification in the ovaries and sexual organs are characteristics of the reproductive years in women. The maturation and differentiation of the epithelium of the cervix are dependent on the hormonal action of estrogen and progesterone, determining the predominance of cells of a given degree of cell differentiation, according to age and menstrual cycle phase of woman.

The basic diagnosis of menopause is the clinic, amenorrhea for a year, signs of hypoestrogenaemia and elevated serum follicle-stimulating hormone. The main treatment for menopausal symptoms utilizes estrogen, used alone or in combination with progesterone to prevent endometrial stimulation. The estrogen for hormone replacement can prevent osteoporosis and symptoms related to decreased serum estradiol. However, estrogen can lead to increased cell proliferation in the uterus and breasts, increasing the risk of developing uterine cancer. The ideal therapy would be a substance that has estrogenic action in bone and urogenital system, but not in the uterus and breasts.

Keywords

Female hormones; Menopause; Replacement therapy

REFERÊNCIAS

1. Guião-Leite FL. Avaliação da eficiência capilar como técnica analítica na prospecção de metabólitos de esteroides em extratos fecais de onça-pintada (*Panthera onca*). 2006. 124p. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária). Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo. São Paulo.
2. Nelson DL, Cox MM. Lehninger princípios de bioquímica. 4ª. ed. São Paulo: Sarvier, 2006.
3. Fonseca AM, Bagnoli VR, Halbe HW, Pinotti, JA. Ginecologia endócrina - manual de normas. 1ª ed. SP: Roca Ltda, 2004. v. 1. 391 p.
4. Ellmann S, Sticht H, Thiel F, Beckmann MW, Strick R, Strissel PL. Estrogen and progesterone receptors: from molecular structures to clinical targets. *Cell Mol Life Sci.* 2009 Aug;66(15): 2405-26.
5. Selgrade JF, Harris LA, Pasteur RD. A model for hormonal control of the menstrual cycle: Structural consistency but sensitivity with regard to data. *J Theor Biol.* 2009;260(1):572-80.
6. Souza Jr. AH, Albuquerque ES. Liberação automática de exames laboratoriais clínicos. *Estudos.* 2007; 34 (11/12): 1005-20.
7. Guyton AC. Tratado de Fisiologia Médica. 11ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
8. Carvalho G. Citologia do trato genital feminino. 5ª ed. São Paulo: Atheneu, 2008.
9. ESHRE Capri Workshop Group, Collins J, Crosignani PG. Endometrial bleeding. *Hum Reprod Update.* 2007 Sep-Oct;13(5):421-31.
10. Spritzer PM, Wender MCO. Terapia hormonal na menopausa: quando não usar. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(7): 1058-63.
11. Burger H, Woods NF, Dennerstein L, Alexander JL, Kotz K, Richardson G. Nomenclature and endocrinology of menopause and perimenopause. *Expert Rev Neurother.* 2007 Nov;7(11 Suppl): S35-4.
12. Aranha RN, Faerstein E, Azevedo GM, Werneck G, Lopes CS. Análise de correspondência para avaliação do perfil de mulheres na pós-menopausa e o uso da terapia de reposição hormonal. *Cad. Saúde Pública.* 2004;20(1):100-08.
13. WHO - World Health Organization. Research on the menopause in the 1900s. Disponível em: <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?sesslan=1&codlan=1&codcol=10&codcch=866>. Acesso em: 10 janeiro 2010.
14. Tamanaha S, Aldrighi JM, Dos Santos RE, Prado RAA. Sensibilidade e especificidade da histerossonografia nas afecções endometriais em mulheres assintomáticas pós-menopausa. *Rev Assoc Med Bras.* 2004;50 (4):427-32.
15. Araújo Jr. NLC, Athanazio DA. Terapia de reposição hormonal e o câncer do endométrio. *Cad. Saúde Pública.* 2007;23(11):2613-22.
16. Zahar SEV, Aldrighi JM, Neto AMP, Conde DM, Zahar LO, Russomano F. Qualidade de vida em usuárias e não usuárias de terapia de reposição hormonal. *Rev. Assoc. Méd. Bras.* 2005;51 (3):133-8.
17. Melmed S, Conn PM. *Endocrinology: Basics and Clinical Principles.* 2th. Totowa: Humana Press, 2005. 439 p.
18. Speroff L, Fritz MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility.* 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. 1334 p.
19. Reis Filho RW, Araújo JC, Vieira EM. Hormônios sexuais estrógenos: Contaminantes bioativos. *Quim. Nova.* 2006;29(4):817-22.
20. Reghelin ALS. Diagnóstico de enfermidades endócrinas. 2007. 36p. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Paraná, Paraná.
21. Holt RIG, Hanley NA. *Essential Endocrinology and Diabetes.* 5th. Malden, MA. Blackwell Publishing Ltd.; 2007. 272 p.
22. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. *Farmacologia.* 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. 848 p.
23. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz Fundamentos de Química Clínica.* 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. 992p.
24. Harvey RA, Champe PC, Finkel R, Cubeddu LX, Clark MA. *Pharmacology.* 4th. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. 565p.
25. Golan DE, Tashjian Jr. AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. *Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy.* 2th. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. 987p.
26. Jameson JL. (ed). *Harrison's Endocrinology.* New York, NY: McGraw-Hill Publisher, 2006. 563p.
27. Croxatto HB, Schürmann R, Fuhrmann U, Schellschmidt I (eds). *New mechanisms for tissue-selective estrogen-free contraception.* Heidelberg: Springer, 2005. 269 p.
28. Srinivasan S, Nawaz Z. *Molecular biology of estrogen receptor action. Hormones, brain and behavior,* 2nd ed. Los Angeles: Elsevier, 2009. p.1187-1218,
29. Brys M, Szylo K, Romanowicz-Makowska H, Dobrowolski Z, Maskowska I, Krajewska W. Expression of estrogen and progesterone receptor genes in endometrium, myometrium and vagina of postmenopausal women treated with estriol. *Sao Paulo Med J.* 2009;127(3):128-3.
30. Amato AA, Rossi A, Garcia EC, Thoma I, Vaz RF, De Paula AS, et al. Dosagem de hormônios por métodos imunobiológicos. *Brasília méd.* 2009;46 (1):63-74.
31. CDC- Center for Disease Control and Prevention. *Hormone Standardization.* Disponível em: <http://www.cdc.gov/nceh/dls/hormone_standardization.htm> Acesso em: 15 fev 2010.
32. Tsutsumi R, Webster NJG. GnRH pulsatility, the pituitary response and reproductive dysfunction. *Endocr J.* 2009;56(6):729-37.
33. Burger H. The menopausal transition - endocrinology. *J Sex Med.* 2008 Oct;5(10):2266-73.
34. Moreira SNT, Lima JG, Souza MBC, Azevedo GD. Estresse e função reprodutiva feminina. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant.* [online]. 2005, vol.5, n.1, pp.119-125. <http://dx.doi.org/10.1590/S1519-38292005000100015>.
35. Berek JS. *Berek & Novak's Gynecology.* 14th. Philadelphia: 14th. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. 1671 p.
36. Messinis IE. Ovarian feedback, mechanism of action and possible clinical implications. *Hum Reprod Update.* 2006 Sep-Oct;12(5): 557-71.
37. Bombail V, Macpherson S, Critchley HO, Saunders PT. Estrogen receptor related beta is expressed in human endometrium throughout the normal menstrual cycle. *Hum Reprod.* 2008 Dec;23 (12):2782-90.
38. Plewka J. Estudo sobre variações no método de citologia em meio líquido para o exame de papanicolaou. 2007. 110p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Paraná, Paraná.
39. Tapia FL. *Citologia del tracto genital femenino y de la glándula mamaria.* Málaga: Vértice. 2008, 315p.
40. Atkinson BF. *Atlas de Diagnóstico Citopatológico.* 2ª ed. Madrid: Elsevier, 2005.816 p.

41. Brasil. Ministério da Saúde - Secretaria de Atenção à Saúde Departamento Programáticas Estratégicas. Manual de Atenção à Mulher no Climatério/Menopausa. 1ª ed. Brasília: Editora MS, 2008.
42. Peña BC. Citologia endometrial em pacientes posmenopáusicas com terapia hormonal. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2008;68(2) 73-80.
43. Giacomini DR, Mella EAC. Reposição Hormonal: vantagens e desvantagens. *Semina Ciênc Biol Saúde*. 2006;27(1):71-92.
44. Brasil. Ministério da Saúde- Secretaria de Atenção à Saúde Departamento Programáticas Estratégicas. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde da Mulher: Princípios e Diretrizes. 1ª. ed. Brasília: Editora MS, 2004.
45. Pantaleão JAS, Henriques HN, Carvalho ACB, Pollastri CE, Soares Filho PJ, Guzmán-Silva MA. Efeito da tibolona sobre o endométrio de ratas castradas. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2009; 31(3):124-30.
46. Péret FJA, Caetano JPJ. *Ginecologia e Obstetrícia: Manual para concursos*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.
47. Viçeta SMG, Brêtas ACP. A experiência da perimenopausa e pós-menopausa com mulheres que fazem uso ou não da terapia de reposição hormonal. *Cad. Saúde Pública*. 2004;20(6):1682-9.
48. Blake J. Menopause: evidence-based practice. *Clin. obstet. gynecol*. 2006;20 (6):799-839.
49. Correia MIV. Conhecimentos e comportamentos das mulheres menopáusicas sobre menopausa. 2009. 103 p. Monografia (Grau de Licenciatura em Enfermagem). Universidade Fernando Pessoa, Ponte de Lima.
50. Martins MAD, Nahas EAP, Nahas-Neto J, Uemura G, Buttros DAB, Traiman, P. Qualidade de vida em mulheres na pós-menopausa, usuárias e não usuárias de terapia hormonal. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. 2009;31(4):196-202.
51. Ricóveri FA. Receptores de estrógenos em posmenopáusicas. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2008;68(1):41-6.
52. Hoover K, Wallach EE. Manual de ginecologia e obstetrícia do Johns Hopkins. 2ª ed. Artmed: São Paulo, 2006, p.475-481.
53. Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Villero J, Nohales F, Juliá MD. Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas*. 2005;52 (1):46-52.
54. Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc*. 2010 Jan;85(1):87-94.
55. Oliveira MA, Costa LS, Martins VS, Tress JC, Aldrighi JM, Wajngarten M, et al. Efeito da terapia de reposição hormonal e do raloxifeno a curto prazo sobre o intervalo QTc e dispersão de QTc em mulheres idosas com hipertensão arterial sistêmica. *Rev. SOCERJ*. 2005;18 (1):77-81.
56. Oliveira A, Mancini Filho J. Perfil nutricional e lipídico de mulheres na pós- menopausa com doença arterial coronariana. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(4):325-9.
57. Faloni APS, Cerri PS. Mecanismos celulares e moleculares do estrógeno na reabsorção óssea. *Rev. Odontol. UNESP*. 2007;36 (2):181-8.
58. Gu G, Mulari M, Peng Z, Hentunen TA, Väänänen HK. Death of osteocytes turns off the inhibition of osteoclasts and triggers local bone resorption. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Oct 7; 335(4):1095-101.
59. Bachmann G, Lobo RA, Gut R, Nachtigall L, Notelovitz M. Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008 Jan; 111(1):67-76.
60. Alves DL. Avaliação da citologia vaginal e estudo morfológico e imunistoquímico dos efeitos do *Trifolium pratense* e da Cimicífuga racemosa no endométrio de *Rattus norvegicus albinus* ooforectomizadas. 2008.94 p. Tese (Mestrado em Medicina) - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo.
61. Hasenack BS, Miquelão AK, Marquez AS, Pinheiro EHT, Soares FF, Siqueira MP, et al. Vaginose bacteriana em mulheres carentes menopausadas e não menopausadas. *RBAC*. 2006;38(4):239-42.
62. Nunes R, Faerstein E, Azevedo GM, Werneck G, Lopes CS. Análise de correspondência para avaliação do perfil de mulheres na pós-menopausa e o uso da terapia de reposição hormonal. *Cad. Saúde Pública*. 2004;20 (1):100-8.
63. Fernandes CE, Pinho-Neto JSL, Gebara OCE, Santos Filho RD, Pinto Neto AM, Pereira Filho AS, et al. I Diretriz Brasileira sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas e a Influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Associação Brasileira do Climatério (SOBRAC). *Arq Bras Cardiol*.2008;91 (1 supl.1):1-23.
64. SOBRAC - Sociedade Brasileira de Climatério. Consenso Brasileiro Multidisciplinar de Assistência à Saúde da Mulher Climatérica. São Paulo: Segmento, 215-271, 2003.
65. Hurd WW, Ames LS, Randolph Junior JF . Menopausa. In: Berek JS, Novak ER, editors. *Novak tratado de ginecologia*. 13th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p.1035-64.
66. MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(1):CD002978.
67. Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ. Medicina ambulatorial: Conduitas clínicas em atenção primária baseadas em evidências. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.
68. Wannmacher L, Lubianca JN. Terapia de reposição hormonal na menopausa: evidências atuais. Disponível em: www.bvsmms.saude.gov.br. Acesso em: 20 janeiro 2010
69. Danckers LF. Salud Ósea y Menopausia. *Rev. Med. Clin. Condes* - 2009;20(1) 67-73.
70. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernster VL, Cummings SR.
71. Austrália. Better Health Channel. Menopause and osteoporosis. Disponível em: < <http://www.betterhealth.vic.gov.au>> Acesso em: 19 maio 2010.
72. Gupta S, Kumar N, Singhal N, Manekta U, Jain S, Sodhani P. Cytohormonal and morphological alterations in cervicovaginal smears of postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Diagn Cytopathol*. 2006 Oct;34(10):676-81.
73. Bateson DJ, Weisberg E. An open-label randomized trial to determine the most effective regimen of vaginal estrogen to reduce the prevalence of atrophic changes reported in postmenopausal cervical smears. *Menopause*. 2009 Jul-Aug;16(4):765-9.
74. Cotreau MM, Chennathukuzhi VM, Harris HA, Han L, Dorner AJ, Apseloff G, et al. A study of 17β-estradiol-regulated genes in the vagina of postmenopausal women with vaginal atrophy. *Maturitas*. 2007 Dec 20;58(4):366-76.
75. Aldrighi JM, Ribeiro AL. Terapia com estrogênio após a menopausa reduz o risco de calcificação na artéria coronária. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2007;53(4):284.
76. Andreoli TE, Cecil RL. *Cecil medicina interna básica*. 6ª ed. Rio de Janeiro (RJ): Elsevier, 2005.
77. Yildirim G, Tugrul S, Uslu H, Pekin O, Eren S. Effects of two different regimens of continuous hormone replacement therapy on endometrial histopathology and postmenopausal uterine bleeding. *Arch Gynecol Obstet*. 2006;273(1):268-73.
78. Prentice RL, Manson JE, Langer RD, Anderson GL, Pettinger M, Jackson RD, et al. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *Am J Epidemiol*. 2009 Jul 1;170(1):12-23.
79. Grings AC, Kühne J, Gomes AP, Jacobsen T, Cascaes AC, Lara GM. Riscos e benefícios da terapia de reposição hormonal (TRH) em mulheres na menopausa. *RBAC*. 2009;41(3):229-33.
80. Araujo CS, Scalzer LP, Siniscalchi V, Silva AG, Endringer DC, Garcia Jr. RP. Avaliação do efeito da "essência de hormônio natural, almeirão-roxo" produzido pela Pastoral da Saúde de Domingos Martins, ES, em ratas com menopausa cirúrgica. *Natureza on line*, v.7, n.1, p.12-18, 2009. Disponível em <http://www.naturezaonline.com.br>

81. Piovesan AC, Soares Jr. JM, Mosquette R, Simões MJ, Simões RS, Baracat EC. Estudo morfológico e molecular da mama de ratas castradas tratadas com isoflavona ou estrogênios. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(4):204-9.
82. Clapauch R, Athayde A, Meirelles RMR, Weiss RV, Pardini DP, Leão LMCSM, et al. Terapia hormonal da menopausa: posicionamento do Departamento de Endocrinologia Feminina e Andrologia da SBEM em 2004. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49(3):449-54.
83. Pardini D. Terapia hormonal da menopausa. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(6):938-42.

Correspondência

Sabrina Gonçalves

*Campus UFSC Araranguá – Bairro Mato Alto
88900-000 – Araranguá, SC*

Avaliação do RDW como indicador da deficiência de ferro em pacientes com insuficiência renal crônica submetidos à hemodiálise

Evaluation of RDW as an indicator of the iron deficiency in patients with chronic renal failure under hemodialysis

Michele da Silva¹

Neusa Maria da Rosa Couto²

Resumo

A primeira evidência da deficiência de ferro no hemograma é o aumento do RDW (*Red cell distribution width*), mesmo antes das reduções na hemoglobina e VCM (Volume Corpuscular Médio). Na anemia de doença crônica, a concentração de ferro sérico pode ser normal, mas não ocorrer liberação deste metal para suprir as necessidades dos eritrócitos e, portanto, não é mantida a hemoglobinizacão normal. Esta pesquisa avaliou o RDW e a ferritina de 46 pacientes com Insuficiência Renal Crônica (IRC) hemodialisados, com o objetivo de determinar os valores médios do RDW, comparar o RDW dos pacientes com deficiência de ferro e avaliar o RDW como teste para detectar precocemente a deficiência de ferro através da sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo. A Correlação de Pearson não mostrou relação entre os parâmetros ferritina e RDW. O parâmetro RDW apresentou baixa sensibilidade e especificidade, 73,6% e 40,7% respectivamente. Os valores preditivos positivo e negativo foram de 46,6% e 68,7% respectivamente. Conclui-se que o RDW é uma ferramenta de rastreamento ineficiente para a detecção precoce da deficiência de ferro nos pacientes com IRC submetidos à hemodiálise, possivelmente devido à reposição de ferro e eritropoetina.

Palavras-chave

Anemia; Insuficiência renal crônica; Deficiência de ferro

INTRODUÇÃO

Atualmente, os equipamentos hematológicos fornecem diversos parâmetros que auxiliam no diagnóstico laboratorial de várias condições clínicas, merecendo destaque, entre eles, o RDW (*Red cell distribution width*). O RDW é um parâmetro da variabilidade de tamanho dos eritrócitos, traduzindo o grau de anisocitose numa amostra sanguínea. O mesmo proporciona informações complementares ao Volume Corpuscular Médio (VCM), que representa a média do tamanho dos eritrócitos. A valorização conjunta do VCM e do RDW tem-se mostrado útil no diagnóstico etiológico das anemias e também como indicador da resposta ao tratamento com ferro (Fe).^(1,2)

O RDW é obtido a partir do histograma de distribuição das hemácias de acordo com o volume das células. Assim, a base de cálculo do RDW é a análise da curva de distribuição de hemácias de acordo com o seu volume. A

área da curva está relacionada com a quantidade de células na população. A largura da curva está relacionada com a variação (desvio padrão-DP) do parâmetro analisado na população celular. Quanto mais estreita for a curva, mais homogênea é a população eritrocitária.^(3,4)

A anemia é um dos problemas mais comuns em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) submetidos à hemodiálise, manifestando-se de forma precoce no decorrer da doença renal crônica (DRC) e se intensificando à medida que ocorre diminuição da função renal. Embora o déficit de eritropoetina (EPO) seja a principal causa, distúrbios no metabolismo do ferro também são frequentes.^(5,6)

A anemia na IRC envolve alterações hematológicas, decorrente da eritropoese ineficaz, que ocorre devido à deficiência de indutores ou presença de inibidores da eritropoese. A detecção precisa e rápida da deficiência absoluta ou funcional de ferro é importante na prática clínica.

¹Aluna do Curso de Biomedicina. Universidade Luterana do Brasil – ULBRA – Cachoeira do Sul, RS, Brasil.

²Professora de Hematologia. Universidade Luterana do Brasil – ULBRA – Cachoeira do Sul, RS, Brasil.

Instituição: Universidade Luterana do Brasil – ULBRA – Cachoeira do Sul, RS, Brasil.

Artigo recebido em 03/03/2013

Artigo aprovado em 29/01/2016

ca, visto que o déficit de ferro é a consequência de uma resposta reduzida à terapia com eritropoetina.⁽⁷⁻⁹⁾

Existem situações onde a ferritina encontra-se normal, mas não ocorre liberação desta para suprir as necessidades do eritrócito e, portanto, não é mantida a taxa suficiente para permitir a hemoglobinação normal.⁽¹⁰⁻¹²⁾

Nos contadores hematológicos, a primeira evidência de deficiência de ferro é o aumento do RDW. O RDW altera-se de forma precoce, antes mesmo da variação de outros parâmetros, como o VCM e a diminuição da hemoglobina (Hb). A presença de anisocitose caracteriza uma população eritrocitária heterogênea, ocasionada por distúrbios na fase de hemoglobinação, que pode ser decorrente da deficiência funcional de ferro.^(11,13)

O presente trabalho tem por objetivo determinar os valores médios do RDW em hemogramas de pacientes com IRC, comparar o RDW dos pacientes hemodialisados com ferritina sérica normal e com ferritina baixa e avaliar o RDW como teste para detectar precocemente a deficiência de ferro através da sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho é um estudo transversal retrospectivo⁽¹⁴⁾ baseado no levantamento de dados das fichas cadastrais de 46 pacientes com IRC submetidos à hemodiálise, que colheram sangue para hemograma e dosagem de ferritina no Laboratório Escola de Análises Clínicas (LEAC) da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), no município de Cachoeira do Sul, em 2009. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos e Animais (Protocolo 65863) da ULBRA. As variáveis analisadas foram: gênero, idade, administração de ferro, aplicação de eritropoetina, hemoglobina, RDW e ferritina. Foram excluídos todos os pacientes que realizaram transfusão sanguínea em período inferior a trinta dias antes das colheitas de sangue.

Os dados foram tabulados no programa Microsoft Excel 2010 e utilizando estatística descritiva, gráficos e tabelas para organização, apresentação e caracterização dos mesmos. Para a verificação de associação entre as variáveis, ferritina e RDW foi utilizado a Correlação de Pearson e o testes T de Student. Os dados foram inseridos em um programa de análise estatística Stata versão 11 e analisados com base em um intervalo de confiança de 95%, $p < 0,05$.

Na presente pesquisa, o valor de referência utilizado para ferritina foi baseado na Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN),⁽¹⁵⁾ que considera deficiência de ferro quando a ferritina apresenta-se inferior a 100 ng/mL, e os valores de RDW maiores que 14,0% foram considerados aumentados conforme Cook.⁽¹⁶⁾

Os valores preditivos positivos e negativos, sensibilidade e especificidade do RDW foram calculados com base no diagnóstico de deficiência de ferro pela dosagem de ferritina sérica inferior a 100 ng/mL, utilizando fórmulas estatísticas.

RESULTADOS

A amostragem desse estudo foi constituída por 46 pacientes hemodialisados, sendo 18 (39,13%) do sexo feminino e 28 (60,86%) do sexo masculino, que realizaram hemogramas no LEAC.

As Tabelas 1 e 2 demonstram as características da amostra para o grupo de pacientes hemodialisados separados por gênero.

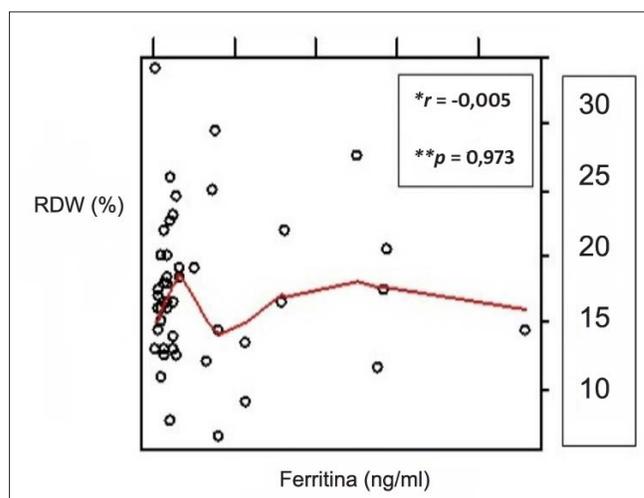
Tabela 1 - Características da amostra estratificada para o gênero feminino

Variáveis	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio-Padrão
Idade (Anos)	24	69	47,33	50	±13,35
Hb (g/dL)	6,0	10,1	8,53	8,45	±1,04
RDW (%)	12,5	17,8	14,6	14,4	±1,39
Ferritina (ng/ mL)	30	828	207,72	124,5	±210,18

Tabela 2 - Características da amostra estratificada para o gênero masculino

Variáveis	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio-Padrão
Idade (Anos)	24	74	53,9	55,5	±12,95
Hb (g/dL)	7,7	14,1	9,76	9,5	±1,47
RDW (%)	12,3	16,5	14,41	14,25	±0,91
Ferritina (ng/ mL)	30	2304	428,7	126,5	±592,5

A Figura 1 demonstra que não existe uma correlação negativa entre os parâmetros ferritina e RDW, confirmada pelos valores de p , que não demonstraram significância estatística.



* Correlação de Pearson

** Teste T nível de significância 5%

Como demonstrado na Tabela 3, apenas 14 pacientes tiveram aumento de RDW quando a ferritina apresentou-se diminuída.

Baseado no comportamento dos parâmetros acima foram determinados a sensibilidade, especificidade, VPP e VPN do RDW em relação à ferritina inferior a 100 ng/mL, conforme Tabela 4.

A Tabela 5 mostra o percentual de RDW aumentado de todos os pacientes anêmicos independente do sexo.

Tabela 3 - Comportamento dos parâmetros de RDW e ferritina sérica no grupo de hemodialisados

RDW	Ferritina	Pacientes
Aumentou	Diminuiu	14 (Positivos verdadeiros)
Aumentou	Normal ou Aumentado	16 (Falso-positivos)
Normal	Normal	11 (Negativos verdadeiros)
Normal	Diminuiu	5 (Falso-negativos)

Tabela 4 - Valores de sensibilidade, especificidade, VPP, VPN do RDW em relação à ferritina

	Resultados
Sensibilidade	73,6%
Especificidade	40,7%
VPP	46,6%
VPN	68,7%

VPP - Valor Preditivo Positivo; VPN - Valor Preditivo Negativo

Tabela 5 - Percentual de RDW aumentado dos pacientes anêmicos

	N	%
Anêmicos (N= 45)		
RDW > 14%	29	64,4%
Ferritina <100 ng/ mL	19	42,2%
RDW > 14% (N= 29)		
* Avaliação I	22	75,8%
** Avaliação II	07	24,1%
Ferritina <100 ng/ mL	14	48,2%

* Pacientes que repõem ferro e eritropoetina;

** Pacientes que repõem ferro e eritropoetina com ferritina <100 ng/mL

DISCUSSÃO

Anemia é um problema frequente nos pacientes com IRC submetidos à hemodiálise. A deficiência de eritropoetina é a causa mais comum da anemia nestes pacientes, mas outros fatores também contribuem, como a deficiência de ferro.⁽¹⁷⁾

O presente estudo demonstra, conforme Tabelas 1 e 2, que a média de Hb para ambos os sexos ficou abaixo dos valores preconizados pela SBN,⁽¹⁵⁾ que sugere valores ≥ 11 g/dL para mulheres e ≥ 12 g/dL para homens. Os níveis de hemoglobina nesse estudo variaram, para o sexo feminino, de 6,0 a 10,1 g/dL, e, para o sexo masculino, de 7,7 a

14,1 g/dL. Dos 46 pacientes, apenas um homem apresentou a concentração de hemoglobina superior aos valores de referência para o sexo masculino, mas, segundo Alves & Gordan,⁽¹⁸⁾ apesar dos níveis de hemoglobina ainda se apresentarem dentro dos limites da normalidade, a deficiência de ferro já pode estar instalada.

A ferritina é uma proteína de fase aguda, logo, elevações dos níveis de ferritina ocorrem como resposta não específica a processos inflamatórios, condição frequente nos pacientes hemodialisados, limitando seu uso como marcador de deficiência de ferro na IRC. Desse modo, alguns autores têm proposto que somente níveis de ferritina sérica menores que 200 ou 300 $\mu\text{g/L}$ (20 $\mu\text{g/dL}$ ou 30 $\mu\text{g/dL}$) indiquem deficiência de ferro.⁽¹⁹⁻²²⁾ Para a presente pesquisa, o valor de referência utilizado para ferritina foi baseado na SBN,⁽¹⁵⁾ que considera deficiência de ferro quando a ferritina apresenta-se inferior a 100 ng/mL, e os valores de RDW maiores que 14,0% foram considerados aumentados conforme Cook.⁽¹⁶⁾

A deficiência de ferro é o principal fator responsável pela resposta inadequada ao tratamento com EPO na correção da anemia. Assim, a suplementação de ferro é necessária na maioria dos pacientes para otimizar a ação da eritropoetina.⁽¹⁷⁾

Na IRC, o nível sérico de ferritina correlaciona-se com o ferro medular,⁽²⁰⁾ mas um estudo retrospectivo correlacionando a concentração de ferro de depósito e a dosagem da ferritina sérica evidenciou que cerca de 50% dos pacientes com ausência de ferro medular apresentaram ferritinemia dentro da normalidade, e 1/3 dos pacientes com deficiência de ferro apresentaram valores de ferritina maiores que 100 ng/mL.⁽²³⁾ A baixa sensibilidade da dosagem de ferritina <100 ng/mL para diagnosticar deficiência de ferro situa-se entre 35% e 48% e, quando avaliada junto com a capacidade de saturação da transferrina, aumenta a sensibilidade.⁽¹⁸⁾

Este estudo busca por um parâmetro que mostre precocemente a deficiência de ferro. O RDW não se mostrou como um parâmetro eficiente na avaliação da deficiência de ferro, pois na Figura 1 pode-se observar que o RDW não demonstrou correlação negativa com a ferritina sérica; ao contrário do que era esperado, aumento do RDW quando o nível de ferritina estivesse menor que o valor de referência preconizado pela SBN,⁽¹⁵⁾ sendo esse resultado confirmado pelos valores de p , que não demonstraram significância estatística.

A sensibilidade foi usada para caracterizar a incidência de resultados verdadeiramente positivos, ou seja, a deficiência de ferritina inferior a 100 ng/mL e o RDW aumentado, acima de 14,0%, em relação a todos os resultados de RDW, que deveriam estar aumentados. Nesse estudo, o parâmetro RDW apresentou sensibilidade de 73,6%, sendo considerado de baixa sensibilidade na detecção da

deficiência de ferro em pacientes com IRC submetidos à hemodiálise. Morgan & Peck,⁽²⁴⁾ em sua pesquisa com quarenta pacientes hemodializados, utilizando ferritina de 3 ng/dL (30 µg/L) para caracterizar a deficiência de ferro, demonstraram que, na relação dos resultados verdadeiramente positivos, ou seja, RDW >15% prevendo de forma correta a deficiência de ferro, a sensibilidade do RDW foi de 89%. Já no trabalho de Liu et al.,⁽²⁵⁾ a diminuição da armazenagem de ferro foi definida como ferritina sérica menor que 30 µg/dL, e valores de RDW maiores que 15% foram considerados aumentados, com 139 pacientes hemodializados, e a sensibilidade do RDW para detectar a deficiência de ferro foi de apenas 36,7%.

A especificidade é utilizada para caracterizar a incidência de resultados verdadeiramente negativos, aqueles que apresentaram ferritina em níveis maiores ou iguais a 100 ng/mL e RDW normal, em relação a todos aqueles resultados considerados falso-positivos, ou seja, que deveriam ter apresentado RDW normal e ferritina dentro dos níveis preconizados pela SBN.⁽¹⁵⁾ No presente estudo, a especificidade do RDW foi de somente 40,7%, demonstrando a baixa capacidade do parâmetro RDW em detectar indivíduos sem deficiência de ferro. Liu et al.,⁽²⁵⁾ em seu trabalho, obtiveram especificidade de 62,4% na elevação do RDW em relação à deficiência de ferro. Em estudo semelhante realizado por Morgan & Peck,⁽²⁴⁾ a razão dos verdadeiros negativos com todos os pacientes do estudo sem diminuição dos níveis de ferritina sérica demonstrou que a especificidade da elevação do RDW em prever a deficiência de ferro é de 45%. Os resultados do estudo de Morgan & Peck,⁽²⁴⁾ confirmam o RDW como uma ferramenta de rastreamento sensível, porém não específica para a detecção de deficiência de ferro em pacientes submetidos à hemodiálise. Esta pesquisa mostra que o RDW não é um parâmetro sensível na detecção da deficiência de ferro nos pacientes com IRC hemodializados e tem baixa capacidade de detectar indivíduos sem deficiência de ferro.

A relação dos valores verdadeiramente positivos, RDW elevado prevendo de forma correta a diminuição da ferritina, foi de 46,6%; já no estudo de Morgan & Peck,⁽²⁴⁾ os valores verdadeiramente positivos foram de 32%, demonstrando que o número de testes falso-positivos também foi elevado. A pesquisa desenvolvida por Liu et al.⁽²⁵⁾ demonstrou valor preditivo positivo do RDW de 9,6%, em relação à detecção da deficiência de ferro. Em comparação aos resultados verdadeiramente negativos, a capacidade do RDW em detectar indivíduos com deficiência de ferro foi de 68,7%, no presente estudo. Contudo, na pesquisa de Morgan & Peck,⁽²⁴⁾ os valores verdadeiramente negativos do RDW foram de 93%.

Apesar dos trabalhos citados demonstrarem valores preditivos positivos baixos, isso sugere que outros fatores

que não a deficiência de ferro podem também aumentar o RDW.

Este estudo ainda demonstrou, conforme a Tabela 5, que 29 (64,4%) dos pacientes anêmicos apresentaram RDW aumentado e apenas 19 (42,2%) apresentavam ferritina abaixo de 100 ng/mL. Isto pode ser explicado devido ao fato de 75% dos pacientes fazerem reposição de ferro e eritropoetina, o que estimula a produção de eritrócitos com maior hemoglobinação e, consequentemente, com variação no tamanho. A EPO estimula a eritropoese em pacientes anêmicos, tanto os que se submetem à hemodiálise quanto os que não o fazem regularmente. Logo, a primeira evidência de resposta à EPO é o incremento na contagem de reticulócitos, seguido de um aumento na contagem de eritrócitos, hemoglobina e hematócrito.⁽²⁶⁾ Segundo Grotto,⁽³⁾ no tratamento com reposição de ferro, há circulação de hemácias de diferentes tamanhos, que são formadas em diversas condições de suprimento de ferro, o que explica a presença de anisocitose.

CONCLUSÃO

Os resultados desse estudo demonstram o RDW como sendo uma ferramenta de rastreamento ineficiente para a detecção de deficiência de ferro nos pacientes com IRC submetidos à hemodiálise.

Conclui-se que outros fatores além da deficiência de ferro podem aumentar o RDW. Neste estudo, a avaliação do RDW foi realizada durante a terapia com ferro e eritropoetina, o que estimula a produção de eritrócitos com maior hemoglobinação e, consequentemente, variação no tamanho. Assim, para uma análise mais fidedigna do parâmetro RDW seria necessário sua avaliação antes do início da reposição de ferro e eritropoetina.

Abstract

At hemogram, the first evidence of iron deficiency is the increase of the RDW (Red cell distribution width), even before the reductions in hemoglobin and MCV (Mean Corpuscular Volume). In anemia of chronic disease the serum iron quantity may be appropriate, however, it does not occurs enough release from this metal to supply the needs of the erythrocyte and it does not maintain normal hemoglobinization. This research studied the RDW and ferritin of 46 patients with chronic renal failure (CRF) on hemodialysis, with the purpose to determine the mean values of RDW, compare the RDW of patients with iron deficiency and verify the capacity of RDW to early detect iron deficiency through sensitivity, specificity, and positive negative predictive values. The Pearson Correlation did not showed relation between RDW and ferritin parameters. The RDW parameter presented low sensitivity and specificity, 73,6% and 40,7%, respectively. The positive and negative predictive values were 46,6% and 68,7%, respectively. It was concluded that the RDW is an inefficient screening tool for the detection of iron deficiency in patients with CRF undergoing hemodialysis due to replacement of iron and erythropoietin.

Keywords

Anemia; Chronic renal failure; Iron deficiency

REFERÊNCIAS

1. Romero Artaza J, Carbia CD, Ceballo MF, Díaz NB. Red cell distribution width (RDW): its use in the characterization of microcytic and hypochromic anemias. *Medicina (B Aires)*. 1999;59(1):17-22. [Article in Spanish]
2. Brollo C, Tavares RG. Avaliação comparativa dos parâmetros hematológicos RDW-CV e RDW-SD. *NewsLab* 2010;103:164-8.
3. Grotto HZW. O hemograma: importância para a interpretação da biópsia. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009;31(3):178-82.
4. Rosenfeld R. Fundamentos do hemograma: do laboratório a clínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. 205 p.
5. Abensur H. Deficiência de ferro na doença renal crônica a renal crônica. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(Supl.2):84-8.
6. Di Bernardo JJ, Urtiaga LR, Arrúa EE, Buchovsky G, Svibel GR. La anemia en los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en Hemodiálisis. Universidad Nacional Del Nordeste, Comunicaciones Científicas y Tecnológicas, 2003.
7. Brasil. Portaria SAS/MS nº 226, 2010. - Anemia em pacientes com Insuficiência Renal Crônica- Alfaepoetina. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_anemia_irc_alfaepoetina_livro_2010.pdf> Acesso em: 10 ago. 2012.
8. Panke CR, Sturmer FCR. Prevalência da anemia em pacientes hemodialisados no município de Carazinho-RS. 2008. 21 p. Monografia apresentada como pré-requisito para conclusão do grau em Bacharel em Biomedicina, Universidade Luterana do Brasil, Carazinho, 2008.
9. Salomão VCN, Oliveira MRA. Avaliação do receptor solúvel de transferrina como marcador preditivo da eritropoese em pacientes submetidos à hemodiálise. *NewsLab*, ed. 69, p. 144-150, 2005.
10. Figueiredo MS. Impacto da inflamação na regulação do ferro e deficiência funcional de ferro. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010; 32(2):18-21.
11. Henneberg R, Correa JRA, Kopp RL, Silva PH. Ferrocínica e índices hematológicos no diagnóstico laboratorial da anemia ferropriva - revisão bibliográfica. *NewsLab*, ed. 107, p. 134-144, 2011.
12. Hoffmann LP, Polletti C, Roehrig KS, Aziz MM, Kuntz AK, Dall' Cortivo G, Souza NMA, Santos MCS. Avaliação dos Índices Hematimétricos emitidos pelos contadores hematológicos Pentra 120 Range e Sysmex XT-2000i. *RBAC*. 2007;39(1):25-8.
13. Grotto HZW. Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro. *Rev. Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(2):22-8.
14. Pereira MG. Epidemiologia: teoria e prática. São Paulo: Guanabara Koogan, 1995.
15. Abensur H, Alves MAR. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Nefrologia para a condução da anemia na Insuficiência Renal Crônica. *J Bras Nefrol*. 2000;22(Supl. 5):1-3.
16. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005 Jun;18(2):319-32.
17. Deferrari R, Souza RM, Cristina Karohl C, Barros EJG, Thomé FS. Suplementação de ferro em pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise: um ensaio clínico. *Revista HCPA*. 2000;20(3):202-12.
18. Alves MAR, Gordan PA. Diagnóstico de anemia em pacientes portadores de doença renal crônica. *J Bras Nefrol*. 2007;29(4):4-6.
19. Allegra V, Mengozzi G, Vasile A. Iron deficiency in maintenance hemodialysis patients: assessment of diagnosis criteria and of three different iron treatment. *Nephron*. 1991;57(2):175-82.
20. Castro MCM. Revisão/Atualização em Diálise: Reposição do ferro em pacientes em tratamento pela eritropoetina humana recombinante. *J Bras Nefrol*. 1996;18(4):424-6.
21. Kalantar-Zadeh K, Höffken B, Wünsch H, Fink H, Kleiner M, Luft FC. Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the post-erythropoietin era. *Am J Kidney Dis*. 1995 Aug;26(2): 292-9.
22. Targn DC, Chen TW, Huang TP. Iron metabolism indices for early prediction of the response and resistance to erythropoietin therapy in maintenance hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 1995;15(3): 230-7.
23. Cançado RD, Chiattoni CS. Anemia de Doença Crônica. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2002;24(2):127-36.
24. Morgan DL, Peck SD. The use of red cell distribution width in the detection of iron deficiency in chronic hemodialysis patients. *Am J Clin Pathol*. 1988 Apr;89(4):513-5.
25. Liu CC, Haiu KT, Tsai HJ, Lam KK. Red cell distribution width in the detection of iron deficiency in maintenance hemodialysis patients. *Changeng Yi Xue Za Zhi*. 1990 Dec;13(4):268-73.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos / Bio-Manguinhos / Fiocruz.-Eritropoetina Humana Recombinante. Manguinhos, Rio de Janeiro.

Correspondência

Neusa Maria da Rosa Couto
Rua Martinho Lutero, 300 – Bairro Universitário
96501-595 – Cachoeira do Sul, RS

Comparação da atividade de antifúngicos imidazólicos e triazólicos frente a *Candida albicans*

Activity comparison of imidazole and triazole antifungals against *Candida albicans*

Issis Maria Nogueira de Castro¹

Antônio Alexandre de Vasconcelos Júnior¹

Francisco Afrânio Cunha²

Maria da Conceição dos Santos Oliveira Cunha³

Everardo Albuquerque Menezes⁴

Resumo

Objetivo: O objetivo deste estudo foi avaliar a ação antifúngica de imidazólicos (cetoconazol, clotrimazol e miconazol) e triazólicos (fluconazol, itraconazol e voriconazol) frente a *C. albicans*. **Métodos:** Foram utilizadas trinta cepas de *C. albicans*. Após isolamento, purificação, identificação presuntiva e confirmação da identificação das cepas, estas foram inoculadas em placas plásticas estéreis com 96 orifícios contendo as soluções de antifúngicos. **Resultados:** Após 24 horas a 35°C foi observado visualmente a menor concentração de antifúngico, que causava uma redução de 50% (CIM50) e 90% (CIM90) no crescimento da *C. albicans* quando comparado com o crescimento sem antifúngico. O fluconazol apresentou a maior CIM50 e CIM90, voriconazol e itraconazol apresentaram as menores CIM50 e CIM90. **Conclusão:** O miconazol, clotrimazol e cetoconazol apresentaram uma atividade antifúngica importante. No entanto, o miconazol foi o que apresentou menor atividade de grupo dos imidazólicos.

Palavras-chave

Antifúngicos; *Candida*; Teste de susceptibilidade

INTRODUÇÃO

Infecções fúngicas invasivas continuam a ser uma causa de morbidade e mortalidade entre pacientes de alto risco. Na última década, a epidemiologia das micoses invasivas tem mudado e mostrando patógenos importantes que antes eram deixados de lado, dentre eles temos: *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Aspergillus* e *Fusarium*.⁽¹⁾

O fungo mais isolado continua sendo *Candida* spp. que faz parte da microbiota humana e pode ocasionar uma série de doenças clínicas que dependem do local de desenvolvimento do fungo e do tipo de paciente envolvido. A mortalidade associada às infecções causadas por *Candida* spp. situa-se entre 30% e 40%.⁽²⁾

Dentro do gênero *Candida*, a levedura mais importante é a *Candida albicans*, visto que é um patógeno oportunista que pode causar infecções disseminadas em grupos de pacientes específicos, ou seja, pacientes com o HIV, os que utilizam corticosteroides, pacientes transplantados e pacientes com câncer. Essa levedura faz parte da nossa microbiota e, em algum momento, ela adquire a capacidade

de causar doenças. Essa transição ainda não é bem compreendida, mas estudos apontam que a capacidade desse micro-organismo em produzir fatores de virulência aliada ao sistema imune do hospedeiro não plenamente funcionante podem ser os fatores que auxiliam na instalação da condição patológica.^(3,4)

Candídiase invasiva é um problema de saúde pública associada com elevada morbidade, mortalidade e custos. *C. albicans* é ainda a principal espécie envolvida, causando cerca de 50% a 70% dos casos. Em décadas passadas, esse percentual já foi maior, mas, no momento, outras espécies como *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. krusei* começam a emergir.^(2,5,6)

Cerca de 50 anos atrás, somente estavam disponíveis os antifúngicos nistatina, griseofulvina e anfotericina B, sendo o último o único disponível para uso endovenoso. Um grupo de cientistas da Janssen começou a pesquisar e encontrou um composto imidazólico com atividade antifúngica. Na época, o mercado para antifúngicos era pequeno e não motivava a indústria farmacêutica, girando em torno de alguns milhões de dólares, no entanto, hoje, o mercado para

¹Farmacêutica. Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza, CE, Brasil.

²MSc. Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza, CE, Brasil.

³Bolsista/PIBIC – Universidade Federal do Ceará – UFC – Fortaleza, CE, Brasil.

⁴PhD, Professor Titular. Universidade Federal do Ceará - UFC – Fortaleza, CE, Brasil.

Instituição: Departamento de Análises Clínicas e toxicológicas do curso de Farmácia da Universidade Federal do Ceará – Fortaleza, CE, Brasil.
Suporte Financeiro: CNPq/FUNCAP

Artigo recebido em 16/09/2013

Artigo aprovado em 29/01/2016

essas drogas está avaliado em 3 a 5 bilhões de dólares.⁽⁷⁾ Os principais antifúngicos azólicos comercializados no Brasil estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Principais agentes antifúngicos comercializados no Brasil

Antifúngico	Nome comercial	Posologia	Mecanismo de Ação
Clotrimazol	Clotrimix®		Inibição da enzima citocromo P450-14 α -Demetilase levando a acumulação de esteróis com ação fungistática
Miconazol	Miconazol		Inibição da enzima citocromo P450-14 α -Demetilase levando a acumulação de esteróis com ação fungistática
Cetoconazol	Nizoral®	200-400 mg VO 1x/dia	Inibição da enzima citocromo P450-14 α -Demetilase levando a acumulação de esteróis com ação fungistática
Fluconazol	Diflucan®	100-800 mg VO/IV 1x/dia	Mesmo do cetoconazol, no entanto, mais seletivo para a enzima
Itraconazol	Sporonox®	200 mg VO 12/12h	Similar ao fluconazol
Voriconazol	Vfend®	200 mg IV/VO 12/12h	Similar ao fluconazol, no entanto mais seletivo para a enzima

Os antifúngicos azólicos são divididos em dois subgrupos: os imidazólicos – drogas que apresentam toxicidade elevada, o que compromete a sua maior utilização. Os principais antifúngicos deste grupo são: cetoconazol, miconazol e clotrimazol. O outro subgrupo são os triazólicos – devido a seu espectro de atividade e excelente perfil de segurança, os antifúngicos triazólicos tornaram-se os mais utilizados no tratamento de IFIs. Os principais representantes desse grupo são: fluconazol, itraconazol e voriconazol.^(8,9)

Médicos, quando confrontados com o dilema de qual o antifúngico escolher para tratar uma infecção fúngica, deverão sempre optar pelo teste de susceptibilidade como um indicador da terapia adequada. A redução de infecções causadas por *C. albicans* que ocorreu na década de 90 é um indicador do sucesso do uso do fluconazol, entretanto esse cenário começa a mudar com o surgimento de cepas resistentes ao fluconazol. A única maneira de se detectar a resistência é com a realização do teste de susceptibilidade.

O objetivo desse estudo foi avaliar a ação antifúngica de imidazólicos e triazólicos frente a *Candida albicans*.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizadas trinta cepas de *Candida albicans* pertencentes ao banco de leveduras do Laboratório de Microbiologia de Leveduras do Departamento de Análises

Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará.

As cepas em estoque foram descongeladas e semeadas em agar batata dextrose e incubadas a 37°C por 24/48 horas. Após o crescimento foram inoculadas em agar Sabouraud dextrose e incubadas a 37°C por 24/48 horas, para garantir a pureza das cepas.^(3,10,11)

A identificação presuntiva e a pureza das cepas foram realizadas em meio cromógeno e incubadas a 35°C por 24/48 horas. Esse meio cromógeno identifica as cepas de leveduras de acordo com a cor produzida; verde: *C. albicans*; azul: *C. tropicalis*; violeta claro: *C. parapsilosis*; e rosa: *C. krusei*. A confirmação das identificações foi realizada com o teste do microcultivo em agar arroz com *tween* 80, onde se observou a micromorfologia característica.⁽¹²⁾

Neste estudo foram avaliados os seguintes antifúngicos: imidazólicos: miconazol (MIC) (Mumbai - Índia), clotrimazol (CLO) (Mumbai - Índia) e cetoconazol (CET) (Mumbai - Índia); e os triazólicos: fluconazol (FLU), (Mumbai - Índia), itraconazol (ITR) (Mumbai - Índia) e voriconazol (VOR) (Sigma Pharma - Estados Unidos). Os agentes antifúngicos foram adquiridos em farmácia de manipulação, acompanhados dos devidos laudos técnicos. O FLU foi dissolvido em água destilada e os outros antifúngicos foram dissolvidos em dimetil sulfoxido (DMSO). Os intervalos dos antifúngicos utilizados foram: MIC, CLO, CET 16-0,03 $\mu\text{g/mL}$, FLU 64-0,12 $\mu\text{g/mL}$, ITR e VOR 4-0,0075 $\mu\text{g/mL}$.⁽¹³⁾

Ensaio de sensibilidade antifúngica foram realizados de acordo com os documentos M27-A3 padronizados pelo CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*). As soluções de antifúngicos foram diluídas em RPMI 1640 (INLAB - São Paulo) tamponado com ácido morfolino polissulfônico (MOPS) (Sigma Pharma - USA) e colocadas em placas plásticas estéreis com 96 orifícios e estocadas a -20°C até o momento do uso.^(14,15)

As cepas de *C. albicans* foram diluídas em salina e rediluídas em RPMI para produzir um inóculo de 0,5-2,5 x 10³ UFC/mL. Desse inóculo foram retirados 100 μL e inoculados nas placas com os antifúngicos. As placas foram colocadas a 35°C por 24 horas, e decorrido esse período foi observada visualmente a menor concentração de antifúngico, que causava uma redução de 50% e 90% no crescimento da *C. albicans* quando comparada com o crescimento sem antifúngico. A essa concentração chamamos de CIM₅₀ e CIM₉₀. Como controles foram utilizadas *C. parapsilosis* ATCC 22019 e *C. krusei* ATCC 6258.^(14,15)

Na avaliação dos resultados utilizamos os pontos de corte disponíveis para os antifúngicos testados. O CLSI não disponibilizou ainda pontos de corte para todos os antifúngicos. Os que estão disponíveis são apenas para os triazólicos: fluconazol: S \leq 8 $\mu\text{g/mL}$, S-DD 16-32 $\mu\text{g/mL}$, R \geq 64 $\mu\text{g/mL}$, itraconazol: S \leq 0.12 $\mu\text{g/mL}$, S-DD 0.25-0.5 $\mu\text{g/mL}$, R \geq 1 $\mu\text{g/mL}$ e voriconazol: S \leq 1 $\mu\text{g/mL}$,

S-DD 2 µg/mL, R ≥ 4 µg/mL (CLSI, 2008a e CLSI, 2008b). Para o cetoconazol, clotrimazol e miconazol utilizamos os pontos de corte S ≤1 µg/mL, S-DD 2-4 µg/mL, R ≥ 4 µg/mL.⁽¹⁶⁾

Análise Estatística

As CIMs obtidas para os Imidazólicos foram comparadas com as obtidas para os Triazólicos e avaliadas estatisticamente com o teste t de Student e um nível de significância de 5% foi utilizado. A análise estatística foi realizada pelo programa SPSS.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O século XXI é uma época excitante para a terapia antifúngica devido ao número de agentes terapêuticos disponíveis para o tratamento de doenças micóticas, como nunca visto na história da humanidade. Infelizmente, o número de infecções e o surgimento de novos agentes fúngicos também estão aumentando.⁽¹⁷⁾

Dentre as classes de antifúngicos disponíveis, temos os azólicos, os poliênicos e as cancidas. Destas três classes, as duas primeiras têm sido amplamente utilizadas na clínica, enquanto que na última os estudos clínicos ainda são muito recentes.⁽¹⁸⁾

O primeiro passo para a realização dos testes de sensibilidade é a rápida e correta identificação das cepas de *Candida* spp. Para isso, os meios cromógenos são ferramentas importantes. No nosso estudo, esses meios foram essenciais para purificação e identificação das cepas de *C. albicans*, sendo indispensável seu uso em laboratórios de análises clínicas.

Nas Figuras 1 e 2 podemos observar cepas de *C. albicans* em meio cromógeno. Cepas de *C. albicans* são verdes nesse meio. É possível observar a pureza das colônias isoladas.

Os métodos utilizados no teste de sensibilidade são recentes e somente há cerca de dez anos vêm se popularizando. O teste de sensibilidade para azólicos avalia a capacidade desses antifúngicos em inibir 50% do crescimento fúngico quando comparado aos controles, pois esses fármacos são fungistáticos.

O teste de susceptibilidade é atualmente padronizado internacionalmente e está se tornando essencial no manejo de pacientes e vigilância da resistência fúngica. Embora o teste de susceptibilidade *in vitro* seja utilizado para adequar e escolher o antifúngico mais apropriado, sua verdadeira utilidade está no fato de que com este teste podemos identificar cepas resistentes e, principalmente, acompanhar a evolução da resistência fúngica ao longo do tempo. Podem ser analisadas as principais espécies envolvidas, a área geográfica e a droga com maior percentual de resistência entre outras variáveis.⁽¹⁹⁾ O teste de susceptibilidade é trabalhoso e necessita de pessoal treinado para



Figura 1 - Cepas de *C. albicans* em meio cromógeno (*C. albicans* marcadas com estrela).

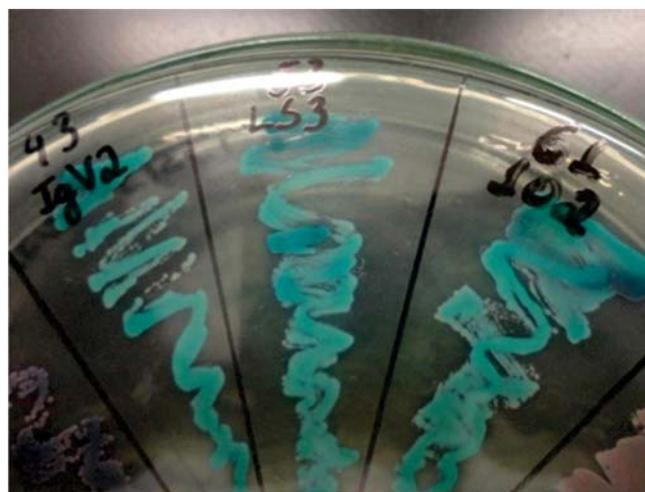


Figura 2 - Cepas de *C. albicans* em detalhes exibindo um pronunciado pigmento verde.

sua execução e interpretação, no entanto fornece resultados precisos quanto à CIM de cada droga testada. No nosso trabalho realizamos o teste com trinta cepas frente a seis drogas (Tabelas 1, 2 e Figuras 3,4).

O teste de susceptibilidade consome tempo e tem custos que são as principais desvantagens desse método, por isso nem todos os laboratórios de análises clínicas o realizam. Devido a isso, deixamos de conhecer a susceptibilidade das cepas fúngicas, e a utilização dos antifúngicos acaba sendo empírica ou simplesmente baseada na escolha do médico. O farmacêutico é um dos profissionais aptos a realizar e interpretar os resultados desses testes, podendo contribuir de forma importante no manejo de pacientes com infecção fúngica.

Tabela 2 - CIM_{50%} dos Imidazólicos e Triazólicos contra trinta cepas de *C. albicans*

	Intervalo (µg/mL)	MG	M %R	p
Imidazólicos				
Miconazol	≤ 0,03-0,5	0,10	0,03 0	0,07
Clotrimazol	≤ 0,03-1	0,04	0,03 0	
Cetoconazol	≤ 0,03-1	0,03	0,03 0	
Triazólicos				
Fluconazol	≤ 0,12-4	0,37	0,5 0	
Itraconazol	≤ 0,007-0,06	0,01	0,01 0	
Voriconazol	≤ 0,07-0,03	0,01	0,007 0	

CIM_{50%}: Concentração inibitória mínima de 50% do crescimento fúngico. MG: Média geométrica. M: Moda. p= comparação das CIMs dos Imidazólicos com as CIMs dos Triazólicos não foram estatisticamente diferentes nem significativas pelo teste de t de Student.

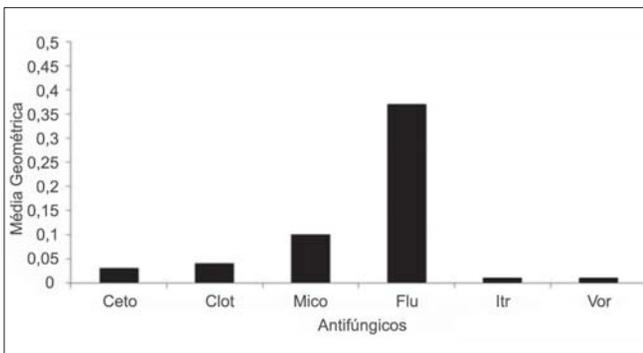


Figura 3. Média Geométrica da CIM_{50%} de todos os antifúngicos testados

Na Tabela 2 e Figura 3 temos CIM_{50%} dos Imidazólicos e Triazólicos. Como podemos observar, não ocorreu diferença significativa nos dois grupos de fármacos (p=0,07).

Podemos observar que o fluconazol apresentou a maior média geométrica. A sensibilidade de 351 espécies de *Candida* isoladas na Espanha, obtidas de janeiro de 2002 a dezembro de 2003 foi determinada. Das cepas, 51% foram *C. albicans*, 23% *C. parapsilosis*, 10% *C. tropicalis*, 9% *C. glabrata*, 4% *C. krusei*. Foi determinado o MIC para seis agentes antifúngicos pelo método de microdiluição e 6,8% das cepas mostraram uma sensibilidade reduzida ao fluconazol.⁽²⁰⁾ Redução da sensibilidade ao fluconazol também foi encontrada no nosso estudo (Figura 3). Inúmeras causas podem explicar estes achados no Ceará, no entanto, a mais evidente é o uso indiscriminado do fluconazol como profilático.

Além da atividade 50% também mensuramos a atividade 90%, ou seja, a concentração do antifúngico capaz de inibir 90% do crescimento fúngico; esses resultados são mostrados na Tabela 3 e Figura 4. As CIMs_{90%} para Imidazólicos e Triazólicos não foram estatisticamente significativas (p=0,12).

Nas Tabelas 2 e 3 observamos que as maiores Médias Geométricas (MG) e a Moda (M) foram para o fluconazol. A MG representa os valores obtidos pelas CIMs, essa variável

Tabela 3 - CIMs_{90%} dos Imidazólicos e Triazólicos contra trinta cepas de *C. albicans*

	Intervalo (µg/mL)	MG	M %R	p
Imidazólicos				
Miconazol	≤ 0,03-1	0,20	0,25 0	0,12
Clotrimazol	≤ 0,03-1	0,04	0,03 0	
Cetoconazol	≤ 0,03-0,5	0,03	0,03 0	
Triazólicos				
Fluconazol	≤ 0,12-8	0,51	1 0	
Itraconazol	≤ 0,007-0,12	0,01	0,007 0	
Voriconazol	≤ 0,07-0,06	0,01	0,007 0	

CIMs_{90%}: Concentração inibitória mínima de 90% do crescimento fúngico. MG: Média geométrica. M: Moda. p= comparação das CIMs dos Imidazólicos com as CIMs dos Triazólicos não foram estatisticamente diferentes nem significativas pelo teste t de Student.

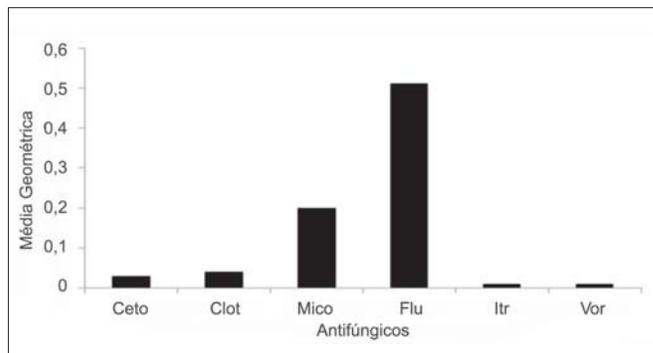


Figura 4 - Média Geométrica da CIM_{90%} de todos os antifúngicos testados

ável estatística é mais confiável que a média aritmética, pois a MG não é afetada por valores extremos. No caso da Moda, esse valor reflete a CIM que mais se repetiu dentro do intervalo testado. Essas duas variáveis dão uma visão geral do comportamento dos antifúngicos testados.

A experiência clínica com o fluconazol no estado do Ceará é ampla. Essa droga vem sendo usada há mais de uma década,⁽¹²⁾ no entanto a experiência clínica com o voriconazol é limitada ou desconhecida no nosso estado. Portanto, no estado do Ceará, a utilização do voriconazol como alternativa para fracassos terapêuticos frente ao fluconazol pode ser de grande importância para os quadros de resistência.

Rautemaa et al.,⁽²¹⁾ avaliaram a sensibilidade de 43 cepas de *C. albicans*, com decréscimo de sensibilidade ao fluconazol, sendo que todas foram sensíveis ao voriconazol, o que comprova que a resistência cruzada não é um achado confirmado para triazólicos. No nosso estudo, as cepas apresentaram CIMs elevados para o fluconazol, no entanto continuaram com CIMs baixas para o voriconazol (Tabelas 2 e 3).

A susceptibilidade ao voriconazol foi avaliada com 7.191 cepas de *Candida* spp. de 78 centros médicos entre 2004 a 2007, sendo esta droga muito ativa *in vitro* com CIM₅₀/CIMC₉₀, 0,008/0,25 µg/mL e 98% de sensibilidade.⁽²²⁾ No nosso

trabalho encontramos para o voriconazol $CIM_{50}/CIMC_{90}$, 0,007/0,007 $\mu\text{g/mL}$ e 100% de sensibilidade (Tabelas 2 e 3). Esse achado mostra que as nossas *C. albicans* são muito sensíveis a esse novo antifúngico triazólico.

Um trabalho multicêntrico avaliou a sensibilidade de 7.725 cepas de *C. albicans* ao fluconazol e voriconazol; nesse trabalho, 73% das cepas apresentaram CIM de 0,007 $\mu\text{g/mL}$ para o voriconazol e 84% mostraram CIM de até 0,5 $\mu\text{g/mL}$ para o fluconazol.⁽²³⁾ Nossos resultados evidenciaram que 97% das cepas testadas tiveram CIM de 0,007 $\mu\text{g/mL}$ para o voriconazol; esse percentual mais elevado de sensibilidade pode ser explicado pela recente introdução desse fármaco no Ceará. Para o fluconazol, os resultados foram dispersos e a comparação foi difícil de ser realizada.

Um estudo avaliou a sensibilidade de 3.895 cepas de *C. albicans* ao itraconazol. Nesse estudo, 99% das cepas apresentaram CIM de 4 $\mu\text{g/mL}$ e 46% CIM de 0,03 $\mu\text{g/mL}$ para o itraconazol.⁽²⁴⁾ Nesse mesmo estudo, 86% das cepas de *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. krusei* resistentes ao fluconazol foram inibidas por uma concentração $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ de itraconazol.⁽²³⁾ No nosso estudo, 96% das cepas testadas tiveram CIM $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ para o itraconazol.

Estudos com o clotrimazol são raros, pois esta droga está presente no mercado brasileiro há cerca de 40 anos e somente é utilizado na forma de creme vaginal e pomadas. Em um estudo com cem cepas de *Candida* spp. provenientes de isolados vaginais, essa droga provou ser a mais ativa com 70% de eficácia, sendo superior à nistatina (63,5%) e ao fluconazol (36,2%).⁽²⁵⁾ No nosso estudo, o clotrimazol se mostrou muito ativo frente às *C. albicans*. Dos antifúngicos imidazólicos testados, o clotrimazol foi o mais efetivo com os valores mais baixo de CIM, como pode ser observado nas Figuras 3 e 4. Essa sensibilidade ao clotrimazol não pode ser explicada tão facilmente, pois é antifúngico que já se encontra no mercado farmacêutico há bastante tempo e, mesmo assim, não mostra sinais importantes de resistência.

Em um trabalho realizado com 593 cepas de *Candida* spp., das quais 420 eram *C. albicans*, os quatro imidazólicos testados (econazol, clotrimazol, miconazol e cetoconazol) foram ativos de 94,3% a 98,5% com CIM $< 1 \mu\text{g/mL}$.⁽¹⁶⁾ Nossos resultados foram semelhantes, testamos a atividade dos imidazólicos miconazol, cetoconazol e clotrimazol, os quais foram efetivos com 100% das cepas testadas e a CIM $\leq 1,0 \mu\text{g/mL}$.

Apesar da ampla utilização do miconazol e cetoconazol, a resistência a estas drogas mantém-se baixa. No entanto, onde longos sistemas profiláticos e tratamentos têm sido utilizados, a aquisição de resistência microbiológica e clínica predominantemente para o cetoconazol tem sido um problema clínico.⁽²⁶⁾

Siikala et al.,⁽²⁶⁾ analisaram a susceptibilidade de 43 cepas de *C. albicans* com sensibilidade variável ao fluconazol. Os testes foram realizados de acordo com os protocolos do CLSI e o ponto de corte para miconazol e cetoconazol foi CIM $\leq 1 \mu\text{g/mL}$. Um total de 16% de todos os isolados tinha a susceptibilidade ao miconazol diminuída (CIM $\geq 2 \mu\text{g/mL}$). Nossos resultados não apontaram cepas resistentes aos antifúngicos testados, o que observamos foi uma diminuição na sensibilidade ao fluconazol e ao miconazol, como pode ser visto nas Figuras 3 e 4. Essa diminuição deve-se à larga utilização desses dois fármacos. A resistência fúngica, assim como a resistência bacteriana, é uma tragédia em curso. A indústria farmacêutica não consegue produzir antifúngicos na mesma velocidade em que eles são destruídos, e em um cenário futurista bastante negativo talvez o fluconazol não apresente mais atividade daqui a 20 anos, e infecções fúngicas que comprometem a vida deixarão de ser tratadas.

Uma das alternativas para minimizar ou retardar a resistência fúngica seria resgatar antigos antifúngicos, como o clotrimazol, que no nosso estudo mostrou uma excelente atividade com CIMs muito baixas (Tabelas 2 e 3). Nossos resultados coincidem com os encontrados na literatura médica.⁽²⁷⁾

Clotrimazol é um antifúngico imidazólico que está disponível no mercado há cerca de 40 anos, no entanto, devido a problemas de toxicidade e farmacotécnicos não teve uma utilização mais ampla.⁽²⁸⁻³⁰⁾

O cetoconazol é um antifúngico imidazólico com excelente atividade antifúngica, como pode ser observado nos nossos resultados; no entanto, sua toxicidade é elevada e compromete sua utilização mais abrangente.⁽³¹⁾

Finalizando os imidazólicos, temos o miconazol, que é a base de muitas preparações farmacêuticas para o tratamento de candidíase vaginal. Uma droga com mecanismo de ação ainda não totalmente compreendido, mas que devido ao uso abusivo vêm sendo documentados casos de resistência. No nosso estudo, com um número pequeno de cepas, apenas trinta, observamos esse fenômeno.

O que podemos observar nesse trabalho é que os imidazólicos não apresentaram diferenças significativas na ação contra cepas de *C. albicans*, quando comparados aos antifúngicos triazólicos. Outros estudos com um número maior de cepas devem ser realizados para verificar se esse fenômeno se repete e como está evoluindo a resistência no estado do Ceará.

CONCLUSÕES

Cepas de *C. albicans* apresentaram sensibilidade aos antifúngicos imidazólicos: cetoconazol, clotrimazol e miconazol.

Cepas de *C. albicans* apresentaram sensibilidade aos antifúngicos triazólicos: fluconazol, itraconazol e voriconazol.

Não foram encontradas diferenças significativas entre as atividades dos imidazólicos e triazólicos frente a *C. albicans*, quando testados pelo método de microdiluição em caldo RPMI.

As CIMs do miconazol e do fluconazol foram mais elevadas do que dos outros antifúngicos. As CIMs do itraconazol e do voriconazol foram as mais baixas de todos os antifúngicos testados.

Abstract

Objective: The objective of this study was to evaluate the antifungal effect of imidazoles (ketoconazole, clotrimazole and miconazole) and triazoles (fluconazole, itraconazole and voriconazole) against *C. albicans*. **Methods:** We used 30 strains of *C. albicans*. After isolation, purification, identification of strains, they were inoculated in sterile plastic plates with 96 well containing the antifungal solutions. **Results:** After 24 hours at 35°C was observed visually the lowest concentration of antifungal that caused a 50% (MIC50) and 90% (MIC90) on growth of *C. albicans* compared to growth without antifungal agent. Fluconazole showed the greatest MIC50 and MIC90, voriconazole and itraconazole had the lowest MIC50 and MIC90. **Conclusion:** The miconazole, clotrimazole and ketoconazole showed an important antifungal activity. However, miconazole showed the lowest activity group of the imidazole.

Keywords

Antifungals; Candida; Susceptibility Test

REFERÊNCIAS

- Lewis RE. Importance of pharmacokinetic considerations for selecting therapy in the treatment of invasive fungal infections. *Am J Ther*. 2012 Jan;19(1):51-63.
- Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care*. 2010 Oct;16(5):445-5.
- Menezes, EA, Cunha, MCSO, Cunha, FA. Identificação preliminar de algumas espécies do gênero *Candida* spp em meio cromógeno: resultados de dois anos de um estudo multicêntrico realizado no Ceará. *Rev. Patol. Trop*. 2011;40: 297-303.
- Menezes EA, Marinho JA, Angelo MR, Cunha Mda C, Cunha FA, Vasconcelos Júnior AA. Isolation and antifungal susceptibility testing of *Trichosporon asahii* in Ceará, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2012 Jan-Feb;54(1):1-3.
- Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL; Extended Prevalence of Infection in ICU Study (EPIC II) Group of Investigators. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in a intensive care unit study. *Crit Care Med*. 2011 Apr;39(4):665-70.
- Sampaio Camargo TZ, Marra AR, Silva CV, Cardoso MF, Martino MD, Camargo LF, et al. Secular trends of candidemia in a tertiary care hospital. *Am J Infect Control*. 2010 Sep;38(7):546-51.
- Heeres J, Meerpoel L, Lewi P. Conazoles. *Molecules*. 2010 Jun 9;15(6): 4129-88.
- Arnold TM, Dotson E, Sarosi GA, Hage CA. Traditional and emerging antifungal therapies. *Proc Am Thorac Soc*. 2010 May; 7(3):222-8.
- de Vasconcelos AA Jr1, Menezes EA, Cunha FA. Chromogenic medium for direct susceptibility testing of *Candida* spp. Isolated from urine. *Mycopathologia*. 2011 Aug;172(2):125-30.
- Cunha, FA, Menezes, EA, Mendes, LG. Resistência a antifúngicos de *Candida tropicalis* isoladas no Estado do Ceará. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009; 2: 354-55.
- Gomes CL, Cavalcante JE, Cunha FA, Amorim LN, Menezes EA. Identificação e perfil de sensibilidade de *Candida* spp isoladas de urina de pacientes com Candidúria em Iguatu - Ceará. *RBAC*. 2010;42:223-6.
- Menezes EA, Mendes LG, Cunha FA. Antifungal resistance of *Candida tropicalis* isolated in the State of Ceará. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009 May-Jun;42(3):354-5. [Article in Portuguese]
- Espinel-Ingroff A, Cantón E. Antifungal susceptibility testing of yeasts. in: antimicrobial susceptibility testing protocols. In: Schwalbe R, Steele-Moore L, Goodwin AC (Eds.) *Antimicrobial susceptibility testing protocols*. Boca Raton, Flórida: CRC Press, 2007. Cap. 9, p. 173-208.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: informational supplement, M27-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2008a.
- Clinical And Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: informational supplement, M27-S3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2008b.
- Richter SS, Galask RP, Messer SA, Hollis RJ, Diekema DJ, Pfaller MA. Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. *J Clin Microbiol*. 2005 May;43(5):2155-62.
- Arthington-Skaggs BA, Rex JH. Resistance to antifungal agents. In: Fong IW, Drlica K (Editors). *Antimicrobial Resistance and Implications for the Twenty-First Century*. Springer. Chapter 10, p.325-369, 2008.
- Hope WW, Smith PB, Arrieta A, Buell DN, Roy M, Kaibara A, et al. Population pharmacokinetics of micafungin in neonates and young infants. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Jun;54(6): 2633-7.
- Pfaller MA. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *Am J Med*. 2012 Jan;125(1 Suppl): S3-13.
- Cuenca-Estrella M1, Rodriguez D, Almirante B, Morgan J, Planes AM, Almela M, et al; Barcelona Candidemia Project Study Group. In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* species to six antifungal agents: results from a population-based active surveillance programme, Barcelona, Spain, 2002-2003. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Feb;55(2):194-9.
- Rautemaa R, Richardson M, Pfaller MA, Perheentupa J, Saxén H. Activity of amphotericin B, anidulafungin, caspofungin, micafungin, posaconazole, and voriconazole against *Candida albicans* with decreased susceptibility to fluconazole from APECED patients on long-term azole treatment of chronic mucocutaneous candidiasis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008 Oct;62(2):182-5.
- Diekema DJ, Messer SA, Hollis RJ, Boyken L, Tendolkar S, Kroeger J, et al. A global evaluation of voriconazole activity tested against recent clinical isolates of *Candida* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009 Feb;63(2):233-6.
- Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Rice C, Tendolkar S, Hollis RJ, et al. Use of fluconazole as a surrogate marker to predict susceptibility and resistance to voriconazole among 13,338 clinical isolates of *Candida* spp. tested by clinical and laboratory standards institute-recommended broth microdilution methods. *J Clin Microbiol*. 2007 Jan;45(1):70-5.
- Pfaller, Ma, Boyken, L, Hollis, Rj, Messer, Sa, Tendolkar, S, Diekema, DJ. In vitro susceptibilities of clinical isolates of *Candida* species *Cryptococcus neoformans*, and *Aspergillus* species to itraconazole: global survey of 9,359 isolates tested by Clinical and Laboratory Standards Institute broth microdilution methods. *J Clin Microbiol*. 2005;(43):3807-10.
- Khan F, Baqai R. In vitro antifungal sensitivity of fluconazole, clotrimazole and nystatin against vaginal candidiasis in females of childbearing age. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2010 Oct-Dec; 22(4):197-20.

26. Siikala E, Richardson M, Pfaller MA, Diekema DJ, Messer SA, Perheentupa J, et al. *Candida albicans* isolates from APECED patients show decreased susceptibility to miconazole. *Int J Antimicrob Agents*. 2009 Dec;34(6):607-9.
27. Isham N, Ghannoum MA. Antifungal activity of miconazole against recent *Candida* strains. *Mycoses*. 2010 Sep;53(5):434-7.
28. Coelho RG, Calaça Ide C, Celestrini Dde M, Correia AH, Costa MA, Sola-Penna M. Clotrimazole disrupts glycolysis in human breast cancer without affecting non-tumoral tissues. *Mol Genet Metab*. 2011 Aug;103(4):394-8.
29. Furtado CM, Marcondes MC, Sola-Penna M, de Souza ML, Zancan P. Clotrimazole preferentially inhibits human breast cancer cell proliferation, viability and glycolysis. *PLoS One*. 2012; 7(2):e30462.
30. Marcondes MC, Sola-Penna M, Zancan P. Clotrimazole potentiates the inhibitory effects of ATP on the key glycolytic enzyme 6-phosphofructo-1-kinase. *Arch Biochem Biophys*. 2010 May;497(1-2):62-7.
31. Lat A, Thompson GR 3rd. Update on the optimal use of voriconazole for invasive fungal infections. *Infect Drug Resist*. 2011;4:43-53.

Correspondência

Everardo Albuquerque Menezes

*Rua Capitão Francisco Pedro, 1210 – Rodolfo Teófilo
60430-370 – Fortaleza, CE*

Estudo comparativo entre hemocultura automatizada e manual em um laboratório do sudoeste do Paraná, Brasil

Comparative study of automated and manual blood culture in a laboratory of the southwest of Paraná, Brazil

Gabriela Massarotto Guareze¹
Jardel Cristiano Bordignon¹

Resumo

Objetivo: Comparar a positividade das hemoculturas antes e após a implementação do método automatizado em um laboratório do sudoeste do Paraná, em um determinado período, além de identificar os patógenos encontrados. **Métodos:** Foram analisados 1.403 laudos de hemoculturas realizadas no período de outubro de 2010 a setembro de 2012 e, em seguida, foram produzidos resultados com a incidência de positividade de hemoculturas manuais e após a automatização, além de se identificarem os patógenos causadores. **Resultados:** Das 1.403 amostras analisadas, 95 apresentaram resultados positivos (6,8%). Das 550 hemoculturas realizadas no período em que o método era o manual, 13 (2,4%) foram positivas, enquanto que das 853 realizadas no período em que o método utilizado passou a ser automatizado, 82 (9,6%) foram positivas. Dos patógenos causadores, a maior incidência foi de *Escherichia coli* (18) sendo 15 no método automatizado e 3 no manual. Na segunda posição, foi encontrado o *Staphylococcus coagulase-negativo* (15). Desses, 14 foram obtidos empregando o método automatizado. **Conclusão:** os dados obtidos vão ao encontro das evidências levantadas na literatura, reforçando a maior sensibilidade do método automatizado de hemocultura.

Palavras-chave

Hemocultura; Automação; Infecção hospitalar

INTRODUÇÃO

A hemocultura é realizada para identificar a presença de microrganismos viáveis na corrente sanguínea, o que é de grande importância diagnóstica, já que estes são responsáveis por uma taxa elevada de mortalidade.⁽¹⁾

Dessa forma, o laboratório de análises clínicas produz grande impacto no tratamento do paciente, já que as hemoculturas positivas para microrganismos patogênicos indicam sepse sanguínea, permitindo a identificação do patógeno e ajudando na conduta clínica.

O corpo humano é constituído por uma microbiota bastante diversa, rica em microrganismos de baixa virulência, que, em um indivíduo saudável, exerce um efeito protetor contra organismos potencialmente patogênicos.⁽²⁾

A septicemia é uma síndrome complexa causada pela resposta inflamatória sistêmica descontrolada do indivíduo, de origem infecciosa, caracterizada por manifestações múltiplas, e que pode determinar disfunção ou falência de um ou mais órgãos ou mesmo a morte.⁽³⁾

Dentre as culturas a serem colhidas, a hemocultura tem papel primordial, pois na sepse pode haver microrganismos circulando na corrente sanguínea de forma continuada e persistente. Os microrganismos entram na circulação sanguínea a partir de um ou mais focos infecciosos, independentemente de sua localização, e podem se instalar em outros tecidos formando focos secundários. Em torno de 30% a 50% dos pacientes com sepse grave exibem hemoculturas positivas.⁽⁴⁾

Em vista da taxa de mortalidade poder alcançar 40% ou mais em certas populações de pacientes hospitalizados, o tempo de isolamento bacteriano, a partir da coleta de sangue, é fator crítico para o manejo desses pacientes.⁽⁵⁾

As fontes mais comuns de septicemia (incluindo as de origem comunitária e hospitalar) são: dispositivos intravasculares (19%), trato geniturinário (17%), trato respiratório (12%), intestino e peritônio (5%), pele (5%), trato biliar (4%), abscesso intra-abdominal (3%), outros sítios (8%) e sítios desconhecidos (27%).⁽⁶⁾

¹Instituto Federal do Paraná – Pato Branco, PR, Brasil.

Instituição: Instituto Federal do Paraná – Pato Branco, PR, Brasil.

Artigo recebido em 24/02/2014
Artigo aprovado em 01/02/2016

Registra-se o fato de que, apesar de qualquer infecção poder se disseminar para o sangue, a chance desse fenômeno ocorrer é maior no caso da existência de dispositivos intravasculares (cateteres), infecções abdominais, do trato respiratório e urinário.⁽⁷⁾

Baseado em dados que se referem à positividade cumulativa de hemoculturas coletadas durante episódios sépticos comprovados, recomenda-se coletar no mínimo duas até quatro amostras por episódio infeccioso, o que permite o isolamento do agente bacteriano ou fúngico em mais de 95% dos eventos. Estudos de décadas anteriores indicaram que, ao se obter somente uma hemocultura, havia cerca de 80% a 90% de chance de recuperação; em duas amostras aumentaria significativamente para > 88%; e em três amostras em até > 99% de recuperação. Já estudos mais recentes têm mostrado que as chances de recuperação com somente uma amostra fica em torno de 70%; duas amostras em torno de 80% a 90%; três amostras entre 96% a 98%; e quatro amostras >99%, desafiando os conceitos tradicionais de que duas a três amostras eram suficientes, sugerindo que podem ser necessárias de três a quatro amostras para ótima recuperação dos agentes.^(8,9)

Uma possível explicação para este fato é que, com as metodologias atuais mais sensíveis, tornou-se possível a detecção de baixos níveis de bacteremia com mais pacientes em uso prévio de antimicrobianos e, provavelmente, também, pela diferença metodológica de análise dos estudos.⁽¹⁰⁾

O sangue deve ser coletado logo após o aparecimento dos primeiros sintomas de infecção, tendo em vista que as bactérias são rapidamente eliminadas da corrente sanguínea pelas células do sistema reticuloendotelial. Por esta mesma razão recomendam-se coletas separadas por períodos de tempo concretos.⁽¹¹⁾

A hemocultura manual depende de homogeneizações em intervalos de tempo determinados. A positividade é verificada após turvação ou através de repiques cegos. Já no caso da hemocultura automatizada, se existirem microrganismos na amostra inoculada dentro do frasco, a consequente produção de CO₂ é detectada pelo equipamento no qual os frascos estão sendo incubados.^(8,9)

O volume é uma das variáveis mais críticas para a positividade do exame, pois quanto maior o volume, maior será a chance de positividade. Todavia, deve-se respeitar a idade do paciente e o volume recomendado pelo fabricante para os tipos de frascos utilizados, mantendo a proporção de sangue/caldo de cultura de 1:5 a 1:10.⁽¹⁰⁾ Para adultos, coleta-se 5 mL a 10 mL de sangue por frasco em cada punção, totalizando 20 mL, distribuídos pelo número de frascos indicados, ou seja, um par de frascos por punção/amostra.⁽⁸⁾

O meio de cultura utilizado em frascos para hemocultivos tem múltiplas finalidades e é nutricionalmente enriquecido. É comum a utilização de triptico ou tripticase-soja,

caldo com peptonas suplementando, infusão de cérebro e coração, caldo Columbia, e outros. A maioria dos meios para hemocultivos disponíveis no comércio contém o anticoagulante poliametolfulfonato de sódio em concentrações que variam de 0,025% a 0,05%.⁽⁵⁾

O método manual necessita de um período de sete dias de incubação e agitação periódica dos frascos, que é um fator importante para a maior positividade. Nos casos positivos, a amostra deve ser subcultivada imediatamente e preparada lâmina para microscopia com coloração de Gram. A inspeção visual e o subcultivo são fundamentais, e o crescimento é incrementado à medida que é feita a agitação do frasco. A grande maioria dos microrganismos é isolada nas primeiras 72 horas.⁽¹²⁾

No mercado existem muitos equipamentos automatizados para a realização de hemoculturas, alguns disponíveis no Brasil: o MGIT (Becton Dickinson Diagnostic Instrument Systems, Sparks, MD, USA), BacT/ALERT® 3D 60/120/240 (BioMérieux, Durham, NC, EUA), e BACTEC® modelos FX, série 9000 (9050, 9120, 9240), que têm como forma de detecção a colorimétrica ou fluorescência.

O princípio da tecnologia do sistema BACTEC®9050 é baseado na detecção da produção de CO₂ através de luz fluorescente, monitorando a concentração de CO₂ produzido pelo metabolismo microbiano. O sinal fluorescente é então avaliado por um microprocessador e a positividade é indicada quando presente.⁽¹³⁾

Os agentes bacterianos responsáveis por 50% das septicemias são da família *Enterobacteriaceae*.⁽¹⁴⁾ Dentro do grupo dos bacilos Gram negativos há ainda os não fermentadores, que são caracterizados por serem aeróbios, não esporulados, incapazes de utilizar hidratos de carbono como fonte de energia através da fermentação, degradando-os pela via oxidativa. Este grupo apresenta geralmente altas taxas de resistência a antibacterianos.⁽¹⁴⁾

Outra classe de microrganismos causadores de sepsé é do gênero *Staphylococcus* spp., que se caracterizam por serem cocos Gram positivos, em pares ou pequenas cadeias, com uma forte tendência para a formação de "clusters", e distinguem-se dos *Streptococcus* spp. por serem catalase positiva. São frequentemente encontrados na microbiota normal da pele e das membranas mucosas do ser humano e são os mais resistentes no meio ambiente.⁽¹⁵⁾

Os indivíduos saudáveis são colonizados por *Staphylococcus aureus* desde a amamentação, através da pele e membranas mucosas do ser humano, objetos inanimados ou pelo contato direto com outros humanos ou por aerossóis, e podem alojar este microrganismo na nasofaringe, ocasionalmente na pele e raramente na vagina.⁽¹⁶⁾

A incidência de *Enterococcus* spp. aumentou em grande parte devido à utilização de antimicrobianos de largo espectro, muitos dos quais com atividade mínima para estes microrganismos, como é o caso das quinolonas.⁽¹⁷⁾

Os principais fatores responsáveis pela emergência da resistência microbiana são constituídos pelo uso excessivo dos antimicrobianos e a baixa conformidade com os protocolos e medidas de controle de infecção.⁽¹⁸⁾

Todas as precauções devem ser tomadas para minimizar o cultivo de sangue contaminado. Em todos os laboratórios de microbiologia, deve ser realizada ao menos uma vez a monitoração da certificação da qualidade, evidenciando a incidência de amostras contaminadas que devem estar a menos de 3% dos cultivos.⁽¹⁾

Todos os esforços desenvolvidos para melhorar o nível da qualidade dos serviços em saúde têm como objetivo primordial ampliar o nível de segurança do paciente. Entretanto, o nível de qualidade dos serviços prestados e, conseqüentemente, a garantia de segurança ofertada ao paciente não têm sido ampliadas em patamares proporcionais aos esforços e recursos empregados.⁽¹⁹⁾

O principal objetivo deste estudo foi comparar a positividade das hemoculturas antes e após a implementação do método automatizado em um laboratório do sudoeste do Paraná em um determinado período, além de identificar os patógenos causadores. Os resultados poderão embasar a tomada de decisões futuras em outros laboratórios, além de justificar o investimento realizado no laboratório em questão.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo retrospectivo foi realizado em um laboratório do sudoeste do Paraná. Foram analisados 1.403 laudos de hemoculturas realizadas no período de outubro de 2010 a setembro de 2012. Destes, 550 foram analisados no período de outubro de 2010 a setembro de 2011 com o método de estudo manual, e os 853 restantes no período de outubro de 2011 a setembro de 2012 com o método automatizado. Com base nos resultados foram calculadas as positivities antes e depois da implementação da metodologia automatizada.

A hemocultura manual foi realizada utilizando-se frascos da marca Newprov, designados Hemoprov I adulto e pediátrico. O meio de cultura é composto por caldo tríptico de soja, polianetol sulfonato de sódio, água deionizada e vácuo CO₂. A metodologia manual procedeu-se com a incubação à temperatura de 35 ± 2°C e agitação constante do frasco por sete dias, contendo o sangue coletado assepticamente por punção venosa; durante esse período também realizaram-se subcultivos em placa agar chocolate com incubação em atmosfera de CO₂. Além dos subcultivos, verificou-se diariamente a presença de hemólise, turbidez, produção de gás, bolhas, película de crescimento, grumos, entre outros, que indicam a positividade da amostra.

Já a hemocultura automatizada foi realizada com o equipamento BACTEC® 9050 da marca BD (Becton

Dickinson), utilizando-se três respectivos frascos com meios de cultura, sendo recomendados pelo fabricante o aeróbio (Plus Aerobic/F Medium), o anaeróbio (Plus Anaerobic/F Medium) e o pediátrico (Peds Plus Medium), todos com resinas inibidoras de antibióticos, que também provocam a lise dos leucócitos, além de servirem como superfície de crescimento para certas bactérias. O meio de cultura é constituído basicamente por água deionizada, caldo de soja tripsicaseína, extrato de levedura, aminoácidos, açúcar, citrato de sódio, sulfato de sódio, vitaminas, antioxidantes redutores e resinas aniônicas e catiônicas. Todos os frascos contêm vácuo e CO₂. Os frascos para anaeróbios têm a atmosfera acrescida com nitrogênio. O equipamento tem por finalidade a detecção da fluorescência emitida por um sensor nos frascos.

RESULTADOS

Durante o período do estudo (início de outubro de 2010 ao fim de setembro de 2012), o laboratório em questão realizou 1.403 hemoculturas, das quais 1.308 apresentaram resultados negativos (93,2%) e 95 resultados positivos (6,8%). Das 550 hemoculturas realizadas entre outubro de 2010 e setembro de 2011, em que o método de realização foi o manual, 13 (2,4%) foram positivas, enquanto que das 853 realizadas entre outubro de 2011 e setembro de 2012, em que o método automatizado foi utilizado, 82 (9,6%) foram as positivas. O Gráfico 1 mostra esses dados. Quanto à etiologia, os resultados estão descritos no Gráfico 2.

A análise dos dados referentes à positividade mostra um percentual mais elevado no método automatizado quando comparado ao método manual (9,6% vs 2,4%). As vantagens do primeiro em relação ao segundo estão amplamente descritas na literatura, como evidenciado em estudos, onde os equipamentos automatizados apresentam mais rapidez dos resultados, devido à alta sensibilidade e a diminuição do trabalho técnico com conseqüente diminuição de erros.⁽⁵⁾ Ao revisar recomendações de coleta,

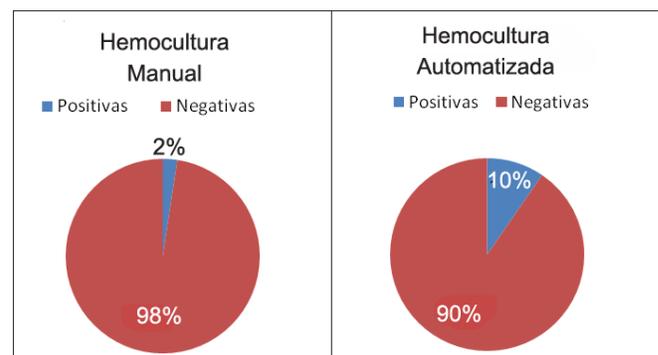


Gráfico 1. Comparação entre os resultados, pelos métodos manual e automatizado.

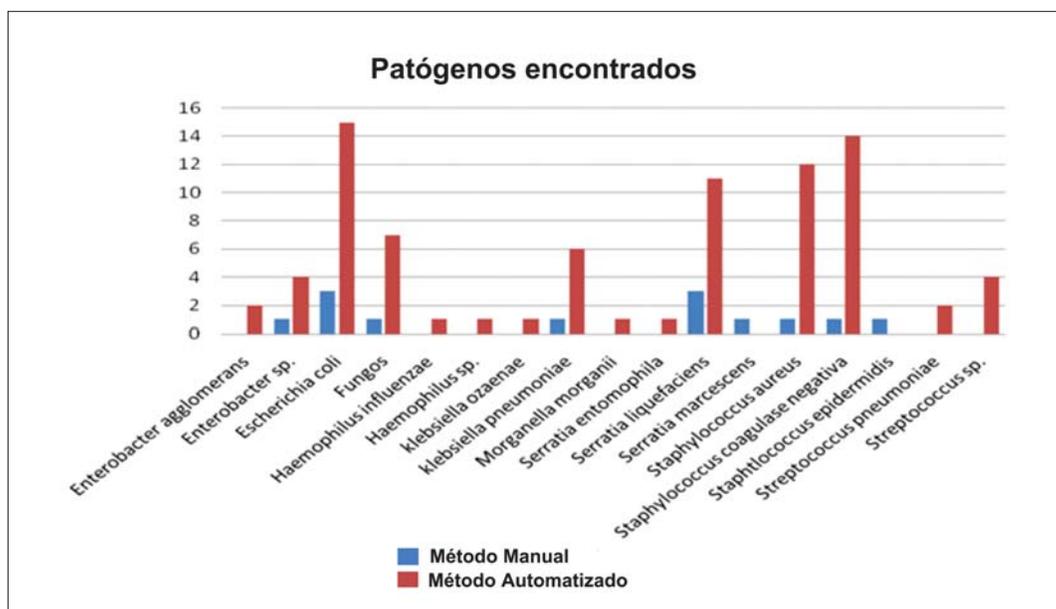


Gráfico 2. Etiologia das hemoculturas positivas.

processamento e interpretação de resultados de hemoculturas relataram-se os benefícios da automatização como contínuo monitoramento pelo sistema, possibilidade de interfaceamento com o sistema do laboratório, determinação do tempo para positividade de cada frasco facilitando o diagnóstico, diminuição do risco de contaminação laboratorial, economia de tempo e materiais, além de menor risco de manipulação.⁽¹⁾ Todas essas vantagens foram confirmadas neste estudo.

Como em qualquer processo manual, a hemocultura não automatizada sofre interferências de falhas técnicas dos operadores, o que é bastante reduzido no processo automatizado.

De acordo com uma avaliação dos sistemas de cultura de sangue disponíveis concluiu-se que a hemocultura manual não pode ser recomendada devido à falta de um controle de qualidade padronizado, ao contrário dos métodos automatizados, que trazem, segundo o autor, controle de qualidade orientado pelo fabricante e a produção em larga escala que também permite a padronização.⁽²⁰⁾

A automatização traz benefícios importantes, porém, algumas desvantagens podem limitar a implantação, como custos elevados e grandes dimensões do aparelho para laboratórios com pouco espaço.

Com os resultados obtidos observou-se um aumento significativo de hemoculturas positivas após a implementação do método automatizado, confirmando-se a afirmação de estudos anteriores, que evidenciam a eficácia deste método.

Em relação aos patógenos causadores, a análise demonstrou maior incidência de *Escherichia coli* n=18, no

método automatizado n=15, e no manual n=03, seguido igualmente da *Serratia liquefaciens* n=03 neste.

O patógeno encontrado em segundo número foi o *Staphylococcus coagulase negativa* n=15, dos quais n=14 são relativos ao método automatizado.

Ao estudar a incidência bacteriana em hemoculturas no Laboratório de Bacteriologia do Hospital das Clínicas da UFPE no período de 2002 a 2004, as bactérias mais encontradas foram *Staphylococcus aureus* (31,63%), *Klebsiella pneumoniae* (11,22%), *Pseudomonas aeruginosa* (10,20%), *Acinetobacter calcoaceticus* (7,48%), *Escherichia coli* (7,14%), *Staphylococcus coagulase negativa* (6,46%) e *Enterococcus faecalis* (6,12%), estando distante dos dados obtidos no estudo em questão.⁽²⁾ A justificativa pode ser dada pelas patologias associadas e interferentes, como no momento da coleta sanguínea e os meios utilizados.

Em outra análise entre o período de janeiro de 2008 a janeiro de 2009, com 4.379 hemoculturas enviadas ao Laboratório de Análises Clínicas do HUSM, 625 (14%) foram positivas e, destas, 124 (19,8%) resultaram em isolados de *Staphylococcus coagulase negativa*,⁽²¹⁾ sendo um elevado número deste microrganismo, assim como na análise em questão.

Um estudo realizado com 12.318 laudos do Hospital Geral de Santo Antônio no período de janeiro a dezembro de 2006 obteve 92% de hemoculturas negativas, 6% de hemoculturas positivas e 2% de contaminantes, sendo o principal o *Staphylococcus coagulase negativa*.⁽²²⁾

Os índices de contaminação aceitáveis ficam em torno de 1% a 3%, sendo tolerável até 5%, podendo ser maiores em unidades de emergência e pediatria. Portanto, pre-

ferencialmente, as unidades devem ser monitoradas separadamente.⁽²³⁾

Na grande maioria, os meios disponíveis para automação têm desempenho entre os microrganismos mais comuns. Os meios contendo resinas ou carvão ativado têm tendência a elevar a recuperação de microrganismos como *Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae* e leveduras, gerando o aumento da positividade em pacientes em tratamento com antimicrobianos. A recuperação de contaminantes, tipo *Staphylococcus* coagulase negativa, também pode ocorrer.⁽¹⁰⁾

Alguns estudos apontam que mesmo uma única amostra com *Staphylococcus* coagulase negativo também pode ser indicativa de infecção em determinadas situações, como na presença de cateter intravascular e em pacientes de alto risco, podendo ter significado clínico.^(6,24)

Portanto, a presença do microrganismo *Staphylococcus* coagulase negativo indica, na grande maioria das vezes, contaminação, seja ela por antisepsia incorreta da pele ou procedimentos das técnicas laboratoriais inadequadas; porém, deve-se tomar cuidado, pois nem todas as vezes trata-se de contaminação, pois, segundo estudo, *Staphylococcus* coagulase negativo representa em média 15% das bacteremias verdadeiras.⁽⁶⁾

CONCLUSÕES

Os dados vão ao encontro das evidências levantadas na literatura, reforçando a maior sensibilidade do método automatizado de hemocultura. O custo direto maior no caso da automação pode se transformar em economia no uso de antimicrobianos, além de contribuir para um melhor prognóstico no caso de infecções sistêmicas.

Agradecimentos

Primeiramente a Deus pela oportunidade de concretizar mais uma etapa.

Ao meu esposo, Juliano, pelo apoio e compreensão em todos os momentos.

Ao orientador, Professor Jardel, pela paciência e comprometimento demonstrado ao longo do trabalho.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização desse sonho.

Abstract

Objective: To compare the number of positive blood cultures before and after the implementation of the automated method in a laboratory southwestern Paraná in a given period, and identify the pathogens.

Methods: We analyzed 1.403 reports from blood cultures performed from October 2010 to September 2012, then made up the result with the incidence of positive blood cultures manual and after automation, and identify causative pathogens. **Results:** Of the 1.403 samples, 95 were positive (6.8%). Of the 550 blood cultures performed in the period in which the method was manual, 13 (2.4%) were positive, whereas the 853 in the period in which the method was automated, 82 (9.6%) were

positive. The *Escherichia coli* (18) showed the higher incidence of causative agents. Of these, 15 were obtained by the automated method and 3 by the manual method. In the second position was found coagulase-negative *Staphylococcus* (15). Of these, 14 was isolated by the automatic method. **Conclusion:** The data meet the evidence raised in the literature, reinforcing the greater sensitivity of automated blood culture method.

Keywords

Blood culture; Automation; Hospital infection

REFERÊNCIAS

1. Araujo MRE. Hemocultura: recomendações de coleta, processamento e interpretação dos resultados. *Journal Infect Control*. 2012;1(1):8-19.
2. Silva CM, Sena KXF, Chiappeta AA, Queiroz M MO, Villar MCM, Coutinho H M.- Incidência bacteriana em hemoculturas. *NewsLab*. 77:132-144, 2006.
3. Carvalho PRA, Trotta E A. Avanços no diagnóstico e tratamento da sepse. *J. Pediatr. (Rio J.)*. Nov 2003, vol.79, suppl.2, p.S195-S204.
4. Diament D, Salomão R, Rigatto O, Gomes B, Silva E, Carvalho NB, et al. Diretrizes para tratamento da sepse grave/choque séptico - abordagem do agente infeccioso - diagnóstico. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;23(2):134-44.
5. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Diagnóstico Microbiológico: Texto e Atlas Colorido*. 5ª ed. Rio de Janeiro, RJ: Medsi. 2001.
6. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis*. 1997 Apr;24(4):584-602.
7. Cabral AV, Poveda VB. Perfil Microbiológico e Resistência Bacteriana em Unidade de Tratamento Intensivo. *Revista de Enfermagem UFPE On Line*. 2: 312-317. 2008.
8. Cockerill FR 3rd, Wilson JW, Vetter EA, Goodman KM, Torgerson CA, Harmsen WS, et al. Optimal test parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis*. 2004 Jun 15;38(12):1724-30.
9. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed *J Clin Microbiol*. 2007. Nov;45(11):3546-8.
10. Baron EJ, Weinstein MP, Dunne WM, Yagupsky P, Welch DF, Wilson DM. *Cumitech 1C, Blood cultures IV*. Coordinating editor, Baron E J, editor. ASM Press, Washington, DC. 2005.
11. Karahan ZC, Mumcuoglu I, Guriz H, Tamer D, Balaban N, Aysev D, et al. PCR evaluation of false-positive signals from two automated blood-culture systems. *J Med Microbiol*. 2006 Jan;55 (Pt 1):53-7.
12. Dunne WM. *Blood culture systems. Laboratory Diagnosis of Bacterial Infections*. New York. 2001.
13. Menezes EA, Alencar AM, Cunha FA, Ângelo MRF, Salviano MNC, Oliveira IRN. Frequência de cepas produtoras de enzimas beta lactantes de espectro expandido (ESBL) e perfil de suscetibilidade de *Klebsiella pneumoniae* em hemoculturas no berçário de um hospital em Fortaleza. *Rev Bras Anal Clin*. 2008;40(1):7-11.
14. Curtis LT. Prevention of hospital-acquired infections: review of non-pharmacological interventions. *J Hosp Infect*. 2008 Jul;69(3): 204-19.
15. Casey AL, Lambert PA, Elliott TS. *Staphylococci*. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 May;29 Suppl 3:S23-32.
16. Souza LB, Figueiredo BB. Prevalência de infecções nosocomiais provocadas por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (M.R.S.A.), no Hospital Universitário Regional de Maringá. *Rev. bras. anal. clin*;2008;40(1):31-4.

17. Furtado GH, Martins ST, Coutinho AP, Soares GM, Wey SB, Medeiros EA. Incidência de *Enterococcus* resistente à vancomicina em hospital universitário no Brasil. *Rev. Saúde Pública.* 2005;39:41-6.
18. Oliveira AC, Clemente WT, Lucas TC, Martinho GH. Infecções hospitalares e resistência microbiana em unidade de cuidados intensivos de um hospital universitário. *Journal of Nursing.* 5: 30-34. 2006.
19. Berlitz FA. Controle da qualidade no laboratório clínico: alinhando melhoria de processos, confiabilidade e segurança do paciente. *J Bras Patol Med Lab.* 2010;46(5):353-63.
20. Rohner P, Auckenthaler R. Review on evaluations of currently available blood-culture systems. *Clin Microbiol Infect.* 1999 Sep; 5(9):513-29.
21. Rigatti F, Tizotti MT, Horner R, Domingues VO, Marini R, Mayer LE, et al. Bacteremias por *Staphylococcus coagulase negativos* oxacilina resistentes em um hospital escola na cidade de Santa Maria, Estado do Rio Grande do Sul. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2010;43(6):686-90.
22. Silva J, Ferreira S, Costa E, Resende AC, Ramos MH. Agentes etiológicos e contaminantes em hemoculturas. *Rev. Port. Ciências Biomédicas.* Santo Antonio EPE. 2008;(3):18-21.
23. Souvenir D, Anderson DE Jr, Palant S, Mroch H, Askin S, Anderson J, et al. Blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci: antiseptics, pseudobacteremia, and therapy of patients. *J Clin Microbiol.* 1998 Jul;36(7):1923-6.
24. Weinstein. M.P. Blood culture contamination: persisting problems and partial progress. *J Clin Microbiol.* 2003 Jun;41(6):2275-8.

Correspondência

Gabriela Massarotto Guareze

*Instituto Federal do Parana - IFPR - Campus de Palmas
Av. Bento Munhoz da Rocha Neto, s/nº Rodovia PRT-280*

Trevo da Codapar

85555-000 – Palmas, PR

E-mail gabinete.palmas@ifpr.edu.br (direção)

secretaria.palmas@ifpr.edu.br (secretaria acadêmica)

Avaliação dos níveis de sICAM-1 em pacientes com doença falciforme

Assessment of sICAM-1 levels in patients with sickle cell disease

Vanessa Regina Galeazzi¹

Paulo Roberto Merisio²

Resumo

Objetivo: Este estudo teve como objetivo verificar os níveis séricos de ICAM-1 em crianças com doença falciforme com crise e sem crise clínica, comparando com um grupo controle saudável. **Métodos:** As dosagens de sICAM-1 foram realizadas através da técnica de enzimaímmunoensaio (ELISA). **Resultados:** As análises demonstraram aumentos significativos de sICAM-1 em pacientes com doença falciforme em relação ao grupo controle. No entanto, não houve diferenças estatísticas nos níveis desta molécula entre os pacientes com a doença, embora tenha se mostrado aumentada na maioria dos pacientes. sICAM-1 também apresentou uma correlação positiva com a contagem de leucócitos, o que possibilita sugerir que o aumento de leucócitos esteja associado à lesão endotelial nestes pacientes. **Conclusão:** Sugere-se também que sICAM-1 esteja envolvida no processo de ativação endotelial e vasocclusão, e que a maioria dos pacientes com doença falciforme apresente lesão endotelial mesmo sem estar em crise clínica.

Palavras-chave

Anemia falciforme; Elisa; sICAM-1

INTRODUÇÃO

A anemia falciforme é a doença hereditária monogênica de maior ocorrência no Brasil, e com predominância em pessoas afrodescendentes.⁽¹⁾ Nesta doença ocorre uma mutação no cromossomo 11, a qual promove a substituição do aminoácido valina pelo ácido glutâmico na posição 6 da cadeia beta de hemoglobina, modificando sua estrutura molecular e dando origem à hemoglobina S (HbS).⁽²⁾

A HbS em condições de hipóxia sofre um processo de polimerização assumindo a forma de foice,⁽³⁾ trazendo rigidez às hemácias, o que prejudica sua passagem pelos pequenos vasos e capilares. Assim, ocorrem fenômenos de vasocclusão, acarretando infartos com lesões de diversos órgãos e episódios de dor.⁽⁴⁾

A doença de origem africana, descrita pela primeira vez pelo Dr. James Herrick,⁽⁵⁾ chegou às Américas pela imigração forçada de negros trazidos como escravos. No Brasil tem predominância entre pardos e negros, mas pode estar presente em brancos.⁽⁶⁾ No estado do Paraná, de acordo com estudos realizados por Watanabe,⁽⁷⁾ há uma prevalência de 2,2 homocigotos SS a cada 100 mil recém-

nascidos vivos e um heterocigoto para cada 66 recém-nascidos vivos. Gonçalves et al.⁽⁸⁾ afirmam que a doença falciforme ocorre em um a cada quinhentos nascidos afro-americanos e em um a cada mil a 4 mil nascidos hispano-americanos.

O termo doença falciforme não se refere apenas à anemia falciforme, mas engloba todo um grupo de anemias hemolíticas hereditárias que têm em comum a presença de hemoglobina S no interior da hemácia.⁽⁹⁾ A anemia falciforme é assim denominada quando os indivíduos apresentam estado homocigótico para hemoglobina S. O gene S é determinante na alteração estrutural da hemoglobina.⁽¹⁰⁾ O gene da HbS pode formar ainda combinações com outras anormalidades hereditárias, como hemoglobina C, D e beta-talassemia, gerando doença SC, doença SD e doença Sβ-talassemia, constituídas no grupo das doenças falciformes. Além disso, quando o indivíduo herda de um dos pais o gene da hemoglobina A (HbA) e do outro o gene da HbS, ele é considerado portador do traço falciforme, não apresentando os sintomas da doença.⁽⁶⁾ Contudo, a anemia falciforme destaca-se nesse grupo devido à sua morbidade e alto índice de mortalidade, tendo sido apontada como uma questão de saúde pública.⁽¹¹⁾

¹Estudante. Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR – Campus Toledo – Toledo, PR, Brasil.

²Mestre. Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR – Campus Toledo – Toledo, PR, Brasil.

Instituição: Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR – Campus Toledo – Toledo, PR, Brasil.

Artigo recebido em 10/10/2013

Artigo aprovado em 29/01/2016

Para que as moléculas de HbS se agreguem, além da ausência de oxigênio é necessário que estas estejam em um alto nível de concentração dentro da célula.⁽¹²⁾ Depois de seguidos episódios de falcização, as células tornam-se desidratadas pela perda de potássio e água.⁽¹³⁾ Esse processo eleva os níveis de CHCM favorecendo o aumento de polímeros de HbS. A polimerização é intensificada pela falência da bomba de $\text{Ca}^{2+}/\text{ATPase}$, causando alteração na permeabilidade da membrana da hemácia, sendo este o principal fator da irreversibilidade do eritrócito falcizado.⁽¹⁴⁾

A anemia hemolítica geralmente aparece como um dos primeiros sintomas em pacientes com essa doença, estando diretamente relacionada com o declínio dos níveis de hemoglobina fetal (HbF).⁽¹⁵⁾ A hemólise promove a liberação de hemoglobina no plasma, convertendo o óxido nítrico (NO) em nitrato inativo. A diminuição nas concentrações de NO causa uma alteração na homeostasia vascular, aumentando a ativação de plaquetas e a adesão de moléculas ao endotélio, promovendo vasoconstrição e consequente vasocclusão.⁽¹⁶⁾ Este evento leva o paciente a ter crises de dor, infartos e necrose de órgãos como ossos e articulações, baço, pulmões e outros.⁽¹⁷⁾

Clinicamente, os pacientes com anemia falciforme não apresentam os sintomas da doença até os 6 meses de vida, pois nessa fase ainda há um alto nível de HbF,⁽¹⁸⁾ que exerce um fator protetor contra a falcização, pois possui maior afinidade pelo oxigênio e não se incorpora ao polímero de HbS.^(6,19,20,21)

As manifestações clínicas na doença falciforme podem se apresentar de forma aguda ou crônica.⁽²²⁾ Os fenômenos vasocclusivos acometem principalmente ossos, fígado, pulmões, cérebro, baço e pênis. Em crianças, as dores ósseas costumam ser confundidas com osteomielite aguda e a hipóxia cerebral pode levar a convulsões ou acidente vascular cerebral. Podem ocorrer crises aplásticas muitas vezes causadas por infecção das células eritroides pelo parvovírus B19. Além disso, em crianças com esplenomegalia pode ocorrer crise por sequestro, a qual pode ser convertida por transfusões.⁽²³⁾

A hipóxia tecidual causada pela vasocclusão na doença falciforme desencadeia fenômenos inflamatórios que variam sua intensidade de acordo com o grau de necrose tecidual. A inflamação gerada promove a liberação de citocinas inflamatórias no local da lesão, promovendo a expressão de moléculas de adesão. Essas moléculas estimulam a quimiotaxia de leucócitos, que liberam peróxido de hidrogênio acentuando a lesão vascular.⁽²⁴⁻²⁶⁾ A vasocclusão nesta doença é causada devido à interação que ocorre entre a hemácia falciforme e o endotélio vascular. Assim, quanto maior for essa interação, maior será a gravidade da doença,⁽²⁷⁾ e esta aderência é diretamente proporcional à densidade da célula. Após a adesão, as células endoteliais tor-

nam-se ativadas⁽²⁸⁾ e, além de promover alterações no processo de coagulação, desencadeiam fenômenos inflamatórios com a mobilização de granulócitos e monócitos.⁽¹²⁾ As células endoteliais também são responsáveis pela liberação de endotelina-1, que aumenta as concentrações plasmáticas de Molécula de Adesão Celular Vascular-1 (VCAM-1) e Molécula de Adesão Intercelular-1 (ICAM-1), e estimula a secreção de citocinas inflamatórias por monócitos.⁽²⁹⁾

A ICAM-1 é uma glicoproteína transmembrana utilizada como um indicador da inflamação.⁽³⁰⁾ Sua expressão é evidente na superfície de células endoteliais,⁽³¹⁾ e, em condições normais, essa molécula está presente em baixos níveis, tendo sua expressão estimulada drasticamente após a ativação das células endoteliais por fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-1 (IL-1), interferon- γ , endotoxina ou lipopolissacarídeos.⁽³¹⁻³⁴⁾ Quando expressas, as moléculas de adesão apresentam uma superfície adesiva que permite a ligação de leucócitos recrutados durante a resposta inflamatória.⁽³⁵⁾ Em estudo realizado por Solovey et al.,⁽³⁶⁾ maiores concentrações de sICAM-1 foram encontradas em pacientes com anemia falciforme quando em comparação a um grupo controle.

Deste modo, sICAM-1 parece estar envolvida nos processos de ativação endotelial e de vasocclusão, porém a existência destes estudos em crianças é pouco comum.⁽³⁷⁾ Apesar de ser uma molécula estrutural, ICAM-1 pode ser mensurada *in vivo* por meio de sua forma solúvel (sICAM-1).⁽³⁸⁾

Devido aos raros estudos relacionados à concentração de sICAM-1 em crianças com doença falciforme, este trabalho tem como objetivo a dosagem sérica dessa molécula nesses pacientes, tanto em crise clínica como na ausência de crise, de modo a comparar os valores obtidos com as dosagens encontradas em pacientes não portadores da doença.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado buscando a comparação entre as dosagens de sICAM-1 em três populações: pacientes com doença falciforme sem crise clínica, pacientes com doença falciforme com crise clínica e pacientes sem doença falciforme (grupo controle). Todos constituídos por indivíduos de sexo feminino e masculino, com idade entre 0 e 21 anos.

Foram analisadas 45 amostras do soro de pacientes doentes, sendo 17 em crise e 28 sem crise, atendidos no serviço de hematologia pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR. Nesses grupos incluíram-se os genótipos SS, SC, SD e S β . O material coletado para pesquisa já realizada anteriormente

foi fornecido a este estudo. Simultaneamente, foram disponibilizados os prontuários com as demais informações desses pacientes. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR em 20 de maio de 2010.

O grupo controle foi constituído de 17 amostras fornecidas por um Laboratório de Análises Clínicas situado na cidade de Toledo, PR, após assinatura de Termo de Responsabilidade e Sigilo.

As amostras de sangue foram colhidas para realização de exames de rotina. O hemograma dos pacientes foi realizado pelo laboratório e os resultados fornecidos a este estudo.

A determinação das concentrações séricas de ICAM-1 foi realizada no laboratório de Hematologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) campus Toledo, através da técnica de enzimmunoensaio (Elisa), seguindo os critérios exigidos na bula do *kit* da Invitrogen™ e utilizando leitor de Elisa da marca Biotek (modelo ELX800) para leitura das absorbâncias. Foram excluídas as amostras visualmente hemolisadas ou lipêmicas.

As análises estatísticas foram realizadas por meio da Análise da Variância (Anova), com critérios de significância adotados para $p < 0,05$, seguido do teste de Tukey. Foi utilizado o Coeficiente de Correlação de Pearson para verificar a relação entre variáveis.

RESULTADOS

Os pacientes foram divididos em três grupos: controle, falciforme sem crise e falciforme com crise, os quais apresentaram as seguintes concentrações de sICAM-1: 262,9 ng/mL, 406,8 ng/mL e 465,7 ng/mL, respectivamente ($p=0,0001$). As análises demonstraram aumentos estatisticamente significativos de sICAM-1 em pacientes com doença falciforme, tanto em crise clínica como na ausência de crise, em relação ao grupo controle (Figura 1).

Em relação à comparação das concentrações séricas de ICAM-1 com a variável leucócitos, essa molécula apresentou uma correlação positiva fraca quando comparados todos os pacientes ($r=0,419$) (Figura 2).

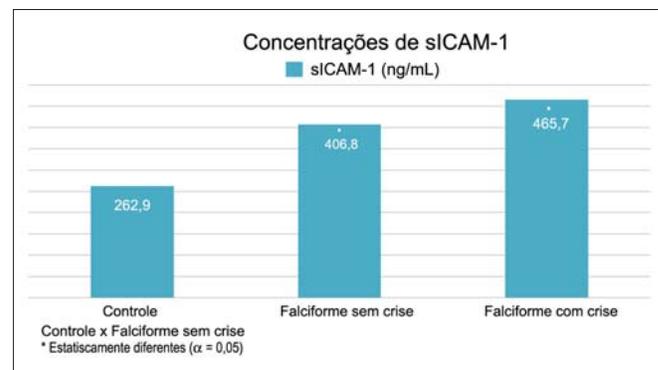


Figura 1. Concentrações de sICAM-1

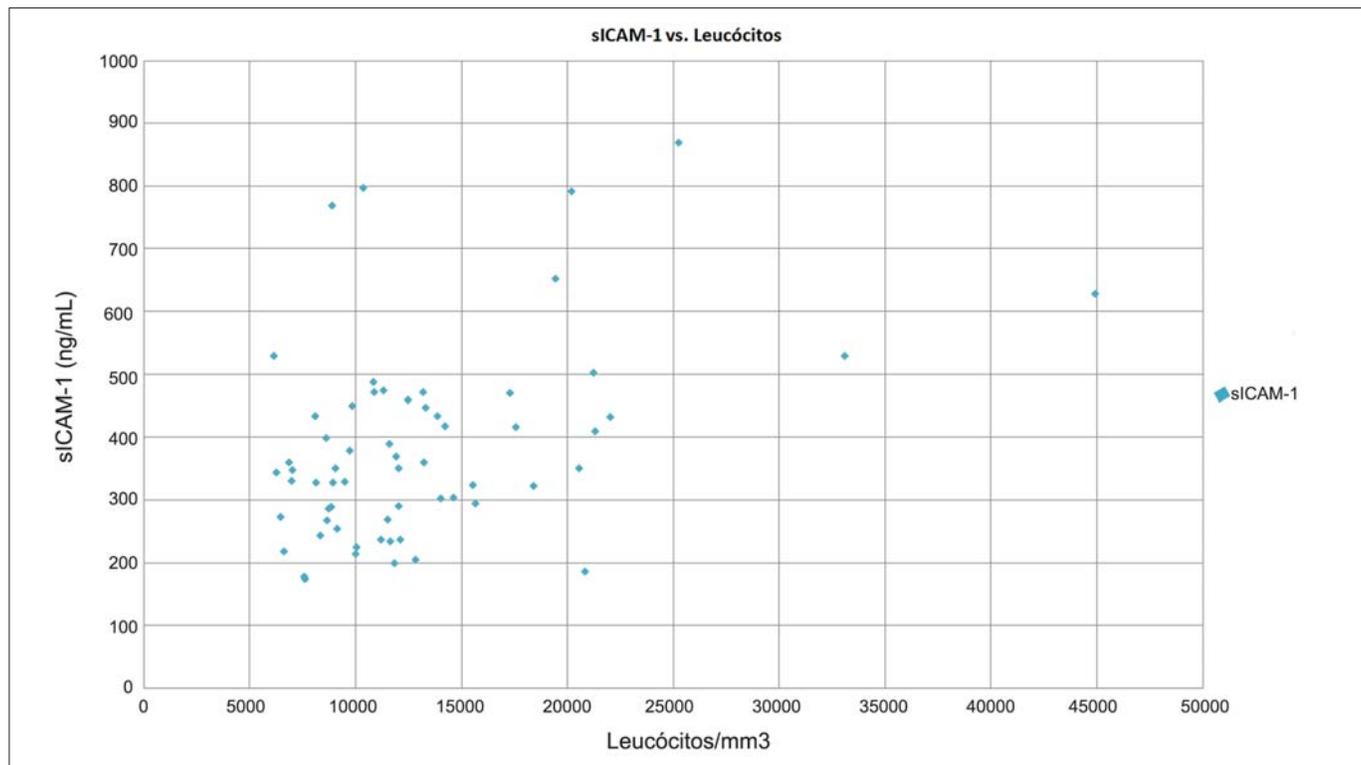


Figura 2. sICAM-1 vs Leucócitos

DISCUSSÃO

Os níveis séricos de ICAM-1 encontrados nos três grupos analisados apresentaram diferença estatisticamente significativa quando comparando o grupo controle àqueles representados pelos pacientes com doença falciforme, tanto estáveis como em crise clínica (Figura 1). No entanto, não houve diferença estatística considerável nos níveis de sICAM-1 na comparação entre os dois grupos com doença falciforme, sugerindo um estado de ativação endotelial em ambos os grupos de pacientes com doença falciforme,^(35,39,40) pois as concentrações de sICAM-1 apresentaram-se aumentadas na maioria dos indivíduos.

De acordo com Vichinsky,⁽⁴¹⁾ na anemia falciforme há um aumento na produção de moléculas de adesão ocasionado pela redução da biodisponibilidade de NO. Devido à hemólise que ocorre nesses pacientes, a hemoglobina é liberada no plasma onde degrada o NO promovendo a inibição da vasodilatação⁽⁴²⁾ e disfunção endotelial,⁽⁴³⁾ que acarreta aumento na produção de moléculas de adesão⁽⁴¹⁾ contribuindo para o fenômeno vasoclusivo.⁽⁴⁴⁾ É provável que isso justifique os níveis elevados de sICAM-1 em pacientes com essa doença, mesmo na ausência de crise vasoclusiva. Apesar de nossos estudos demonstrarem um aumento nos níveis séricos de ICAM-1 em pacientes com doença falciforme, essa molécula não aumentou de forma considerável em pacientes em estado de crise vasoclusiva, possivelmente justificado pelo estado de inflamação crônica existente.⁽¹²⁾

Um estudo realizado em 2009 mostrou que indivíduos hipercolesterolêmicos apresentam maiores níveis de sICAM-1 e, como consequência, maior risco de lesão endotelial.⁽⁴⁵⁾ Glowinska et al.,⁽⁴⁶⁾ encontraram maiores níveis de sICAM-1 em crianças magras hipertensas. Assim como em nosso trabalho, Benkerrou et al.,⁽⁴⁷⁾ Blum et al.⁽⁴⁰⁾ e Kanavaki et al.⁽⁴⁸⁾ também verificaram níveis séricos de ICAM-1 relativamente maiores em pacientes com doença falciforme quando compararam a um grupo controle representado por indivíduos saudáveis, confirmando um grau de ativação endotelial importante em pacientes com essa doença, mesmo sem crise clínica. Isso provavelmente seja explicado pela adesão de eritrócitos ao endotélio vascular, a qual desencadeia fenômenos inflamatórios.⁽¹²⁾

Outra possível explicação para os níveis elevados de sICAM-1 nos indivíduos doentes é o aumento na produção de moléculas de adesão induzido por citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e interleucina-8 (IL-8), as quais têm sido descritas no plasma de pacientes com anemia falciforme sem crise. Essas alterações podem estar relacionadas ao aumento da expressão de moléculas de adesão no endotélio vascular.⁽⁴⁹⁾ Klimiuk et al.⁽⁵⁰⁾ afirmam que a produção de sICAM-1 é induzida por citocinas na

disfunção endotelial, tendo seu envolvimento no processo inicial da inflamação. As citocinas também estão envolvidas no crescimento e na produção de leucócitos.⁽⁵¹⁾ Assim, sugere-se que os mesmos fatores que aumentam a contagem de leucócitos também podem induzir um aumento nos níveis de sICAM-1.

Diferentemente de estudos já discutidos, Merísio⁽³⁷⁾ encontrou concentrações menores de sICAM-1 em pacientes em estado de crise vasoclusiva em comparação a pacientes estáveis quando dosou essa molécula em crianças com doença falciforme, sugerindo que possivelmente sICAM-1 apresente sua velocidade de depuração mais rápida na crise vasoclusiva.

Em relação à contagem de leucócitos, essas células demonstraram uma correlação positiva fraca com as concentrações de sICAM-1. Esse resultado indica que o aumento dessas células sanguíneas pode estar diretamente relacionado à elevação nos níveis séricos dessa molécula. Alguns autores afirmam que a leucocitose é considerada fator independente de risco para morte precoce em pacientes com doença falciforme na ausência de crise, além de estar associada a complicações dessa doença, como acidente vascular cerebral e priapismo.^(25,52) Também há indicadores que estabelecem uma correlação entre o grau de leucocitose e a morbidade nesses pacientes.^(25,53) Isso provavelmente seja justificado pelo fato da anemia falciforme ser caracterizada pela ocorrência de um estado pró-inflamatório apresentando aumento na contagem de leucócitos.⁽⁵⁴⁾

Ataga et al.⁽⁵⁵⁾ verificaram contagens elevadas de leucócitos em pacientes adultos com anemia falciforme sem crise comparando a um grupo controle representado por adultos saudáveis. Concordando com nossos resultados, Benkerrou et al.⁽⁴⁷⁾ encontraram maior contagem de leucócitos totais em seu estudo envolvendo crianças africanas com doença falciforme.

Em conclusão, verificou-se que há um aumento significativo nas concentrações séricas da molécula ICAM-1 em crianças com doença falciforme, a qual possivelmente esteja envolvida na ativação endotelial nesses pacientes, mesmo na ausência de crise vasoclusiva. No entanto, em estado de crise, as concentrações dessa molécula não apresentaram um aumento considerável em comparação com o grupo sem crise, sugerindo que sICAM-1 não pode ser considerada um marcador de crise clínica na doença falciforme.

Devido à correlação positiva apresentada com sICAM-1, um aumento na contagem de leucócitos pode também ser sugestivo de lesão endotelial. Entretanto, tornam-se necessários mais estudos em relação às dosagens dessa molécula em portadores de doença falciforme, inclusive em crianças, a fim de buscar melhorias na qualidade de vida desses pacientes.

Abstract

Objective: This study aimed to determine the serum levels of ICAM-1 in children with sickle cell disease with and without clinical crisis, compared with a healthy control group. **Methods:** Dosages of sICAM-1 were performed by enzyme immunoassay technique (ELISA). **Results:** The analyzes showed significant increases in sICAM-1 in patients with sickle cell disease in the controlled group. However, there were no statistical differences in the levels of this molecule among patients with the disease, although it has been shown to be elevated in most patients. sICAM-1 also showed a positive correlation with the leukocyte count, which allows to suggest that the increase in leukocytes is associated with endothelial injury in these patients. **Conclusion:** It is also suggested that sICAM-1 is involved in endothelial activation process vaso-occlusion and that most patients with sickle cell disease present endothelial injury without even being in clinical crisis.

Keywords

Sickle cell disease; Elisa; sICAM-1

REFERÊNCIAS

- Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007;29(3):203-6.
- Di Nuzzo DVP, Fonseca SF. Anemia falciforme e infecções. J Pediatr. 2004;80(5):347-54.
- Horiuchi K, Ballas SK, Asakura T. The effect of deoxygenation rate on the formation of irreversibly sickled cells. Blood. 1988 Jan;71(1):46-51.
- Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. N Engl J Med. 1997 Sep 11;337(11):762-9.
- Jenkins ME, Scott RB, Baird RL. Studies in sickle cell anemia. XVI. Sudden death during sickle cell anemia crises in young children. J Pediatr. 1960 Jan;56:30-8.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população brasileira afrodescendente. Brasília, 2001. p. 14-35. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doencas_etnicas.pdf.
- Watanabe AM. Prevalência da anemia falciforme no estado do Paraná. 2007. 122 p. Dissertação de Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde da UFPR. Curitiba.
- Gonçalves MS, Bomfim GC, Maciel E, Cerqueira I, Lyra I, Zanette A, et al. BetaS-haplotypes in sickle cell anemia patients from Salvador, Bahia, Northeastern Brazil. Braz J Med Biol Res. 2003 Oct;36(10):1283-8.
- Yoong WC, Tuck SM. Menstrual pattern in women with sickle cell anaemia and its association with sickling crises. J Obstet Gynaecol. 2002 Jul;22(4):399-401.
- Okpala I, Thomas V, Westerdale N, Jegede T, Raj K, Daley S, et al. The comprehensiveness care of sickle cell disease. Eur J Haematol. 2002 Mar;68(3):157-62.
- Alvares Filho F, Naoum PC, Moreira HW, Cruz R, Manzato AJ, Domingos CR. Age and racial geographic distribution of S hemoglobin in Brazil. Sangre (Barc). 1995 Apr;40(2):97-10. [Article in Spanish].
- Zago MA, Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007; 29 (3):207-14.
- Rizzo R, Hviid TV, Govoni M, Padovan M, Rubini M, Melchiorri L, et al. HLA-G genotype and HLA-G expression in systemic lupus erythematosus: HLA-G as a putative susceptibility gene in systemic lupus erythematosus. Tissue Antigens. 2008 Jun;71(6):520-9.
- Powars DR, Chan L, Schroeder WA. The influence of fetal hemoglobin on the clinical expression of sickle cell anemia. Ann N Y Acad Sci. 1989;565:262-78.
- Naoum PC. Hemoglobinopatias e Talassemias. São Paulo, Editora Sarvier, 1997, 171 p.
- Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. Blood Rev. 2007 Jan;21(1):37-47.
- Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Hematologia. Fundamentos e prática. São Paulo, Editora Atheneu, 2004, 1081 p.
- Gómez-Chiari M, Tusell Puigbert J, Ortega Aramburu J. Sickle cell anemia: experience in a center. An Pediatr (Barc). 2003 Feb;58(2):95-9. [Article in Spanish]
- Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. ANVISA, Brasília, 2002. p. 13-50. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anvisa/diagnostico.pdf>
- Richard RE, Siritanaratkul N, Jonlin E, Skarpidi E, Heimfeld S, Blau CA. Collection of blood stem cells from patients with sickle cell anemia. Blood Cells Mol Dis. 2005 Nov-Dec;35(3):384-
- Steinberg MH, Brugnara C. Pathophysiological-based approaches to treatment of sickle cell disease. Annu Rev Med. 2003;54:89-112
- Braga JAP. Medidas gerais no tratamento das doenças falciformes. Rev Bras. Hematol. Hemoter. 2007;29(3):233-8.
- Ramzi C, Vinay K, Stanley RL. Patologia estrutural e funcional. 5ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1996, 455 p.
- Kaul DK, Hebbel RP. Hypoxia/reoxygenation causes inflammatory response in transgenic sickle mice but not in normal mice. J Clin Invest. 2000 Aug;106(3):411-20.
- Okpala I. The intriguing contribution of white blood cells to sickle cell disease - a red cell disorder. Blood Rev. 2004 Mar;18(1):65-73.
- Redding-Lallinger R, Knoll C. Sickle cell disease-pathophysiology and treatment. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2006 Nov-Dec;36(10):346-76
- Aslan M, Freeman BA. Redox-dependent impairment of vascular function in sickle cell disease. Free Radic Biol Med. 2007 Dec 1;43(11):1469-83.
- Yedgar S, Koshkaryev A, Barshtein G. The red blood cell in vascular occlusion. Pathophysiol Haemost Thromb. 2002 Sep-Dec;32(5-6):263-8.
- McIntyre TM, Prescott SM, Weyrich AS, Zimmerman GA. Cell-cell interactions: leucocyte-endothelial interactions. Curr Opin Hematol. 2003 Mar;10(2):150-8.
- Oh JH, Park EJ, Park JW, Lee J, Lee SH, Kwon TK. A novel cyclin-dependent kinase inhibitor down-regulates tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha)-induced expression of cell adhesion molecules by inhibition of NF-kappaB activation in human pulmonary epithelial cells. Int. Immunopharmacol. 2010 May;10(5):572-9.
- Lawson C, Ainsworth M, Yacoub M, Rose M. Ligation of ICAM-1 on endothelial cells leads to expression of VCAM-1 via a nuclear factor-kappaB-independent mechanism. J. Immunol. 1999 Mar 1;162(5):2990-6.
- Davies MG, Hagen PO. The vascular endothelium. A new horizon. Ann Surg. 1993 Nov;218(5):593-609.
- Kaplanski G, Marin V, Fabrigoule M, Boulay V, Benoliel AM, Bongrand P, et al. Thrombin-activated human endothelial cells support monocyte adhesion in vitro following expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1; CD54) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1; CD106). Blood. 1998 Aug 15;92(4):1259-67.
- Kilbridge PM, Mayer JE, Newburger JW, Hickey PR, Walsh AZ, Neufeld EJ. Induction of intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin mRNA in heart and skeletal muscle of pediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg. 1994 May;107(5):1183-92.
- Kato GJ, Martyr S, Blackwelder WC, Nichols JS, Coles WA, Hunter LA, et al. Levels of soluble endothelium-derived adhesion molecules in patients with sickle cell disease are associated with pulmonary hypertension, organ dysfunction, and mortality. Br J Haematol. 2005 Sep;130(6):943-53.

36. Solovey A, Lin Y, Browne P, Choong S, Wayner E, Hebbel RP. Circulating activated endothelial cells in sickle cell anemia. *N Engl J Med*. 1997 Nov 27; 337 (22):1584-90.
37. Merisio PR. Avaliação de marcadores de lesão endotelial nas crises vasclusivas das doenças falciformes. 2012. 77 p. Defesa de Dissertação de Mestrado - Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Pós-graduação em Ciências da Saúde. PUCPR. Curitiba.
38. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002 Mar 5;105(9):1135-43.
39. Conran N, Fattori A, Saad ST, Costa FF. Increased levels of soluble ICAM-1 in the plasma of sickle cell patients are reversed by hydroxyurea. *Am J Hematol*. 2004 Aug;76(4):343-7.
40. Blum A, Yeganeh S, Peleg A, Vigder F, Kryuger K, Khatib A, et al. Endothelial function in patients with sickle cell anemia during and after sickle cell crises. *J Thromb Thrombolysis*. 2005 Apr;19(2):83-6.
41. Vichinsky E. Novas terapias na doença falciforme. *Lancet*. 2002;360: 629-31.
42. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA*. 2005 Apr 6;293(13):1653-62.
43. Gladwin MT, Kato GJ. Cardiopulmonary complications of sickle cell disease: role of nitric oxide and hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:51-7.
44. Vilas-Boas W, Cerqueira BA, Zanette AM, Reis MG, Barral-Netto M, Goncalves MS. Arginase levels and their association with Th17-related cytokines, soluble adhesion molecules (sICAM-1 and sVCAM-1) and hemolysis markers among steady-state sickle cell anemia patients. *Ann Hematol*. 2010 Sep;89(9):877-82.
45. Wu H, Gower RM, Wang H, Perrard XY, Ma R, Bullard DC, et al. Functional role of CD11c+ monocytes in atherogenesis associated with hypercholesterolemia. *Circulation*. 2009 May 26;119(20):2708-17.
46. Glowinska B, Urban M, Peczynska J, Florys B. Soluble adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1) and selectins (sE selectin, sP selectin, sL selectin) levels in children and adolescents with obesity, hypertension, and diabetes. *Metabolism*. 2005 Aug;54(8):1020-6.
47. Benkerrou M, Delarche C, Brahim L, Fay M, Vilmer E, Elion J, et al. Hydroxyurea corrects the dysregulated L-selectin expression and increased H(2)O(2) production of polymorphonuclear neutrophils from patients with sickle cell anemia. *Blood*. 2002 Apr 1;99(7):2297-303.
48. Kanavaki I, Makrythanasis P, Lazaropoulou C, Kattamis A, Tzanetia R, Kalotychou V, et al. Adhesion molecules and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with sickle cell beta-thalassaemia. *Eur J Clin Invest*. 2012 Jan;42(1):27-33.
49. Michaels LA, Ohene-Frempong K, Zhao H, Douglas SD. Serum levels of substance P are elevated in patients with sickle cell disease and increase further during vaso-occlusive crisis. *Blood*. 1998;92(9):3148-51.
50. Klimiuk PA, Sierakowski S, Latosiewicz R, Cylwik JP, Cylwik B, Skowronski J, et al. Soluble adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with distinct variants of rheumatoid synovitis. *Ann Rheum Dis*. 2002 Sep;61(9):804-9.
51. Peakman M, Vergani D. [tradução Eliseanne Nopper, et al. *Imunologia Básica e Clínica*. 2ª ed. Rio de Janeiro, Elsevier, 2011.
52. Nagel RL. Severity, pathobiology, epistatic effects, and genetic markers in sickle cell anemia. *Semin Hematol*. 1991 Jul;28(3): 180-201.
53. Quinn CT, Lee NJ, Shull EP, Ahmad N, Rogers ZR, Buchanan GR. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell anemia: a study of the Dallas Newborn Cohort. *Blood*. 2008 Jan 15;111(2):544-8.
54. Casella Filho A, Araújo RG, Galvão TG, Chagas ACP. Inflamação e aterosclerose: integração de novas teorias e valorização dos novos marcadores. *Rev Bras Cardiol Invas*. 2003;11(3):14-9.
55. Ataga KI, Moore CG, Hillery CA, Jones S, Whinna HC, Strayhorn D, et al. Coagulation activation and inflammation in sickle cell disease-associated pulmonary hypertension. *Haematologica*. 2008; 93(1):20-6.

Correspondência

Paulo Roberto Merisio

Avenida de União, 500 – Jardim Coopagro
85902-532 – Toledo, PR

Mulheres com exames citopatológicos alterados: Avaliação do seguimento de acordo com as condutas preconizadas pelo Ministério da Saúde

Women with abnormal cytopathological tests: follow-up evaluation in accordance with procedures recommended by the Ministry of Health

Suelen Pizzolatto Dalmolin¹

Geórgia Muccillo Dexheimer²

Luciana Knabben de Oliveira Becker Delving³

Resumo

Objetivo: Verificar se as pacientes com o resultado do Exame Citopatológico (CP) alterado, atendidas nas Unidades Básicas de Saúde (UBS), foram submetidas às condutas preconizadas pelo Ministério da Saúde (MS). **Métodos:** Pesquisa descritiva e retrospectiva com análise em banco de dados. O estudo foi composto por 5.886 prontuários, no período entre novembro de 2011 e novembro 2014. O programa Microsoft Excel 2007® foi utilizado para a análise dos dados. **Resultados:** Foram analisados 5.886 prontuários de pacientes que realizaram CP, nos quais 269 apresentaram alterações. Destas, 246 mulheres deveriam retornar em 6 meses, porém, apenas 18 pacientes (7,31%) realizaram a citologia de seguimento no tempo determinado. Das 23 pacientes que deveriam ter realizado a colposcopia, apenas cinco (21,74%) foram encaminhadas seguindo as condutas preconizadas. **Conclusão:** Verificou-se que a maioria das mulheres com CP alterado não foi submetida às condutas preconizadas pelo MS.

Palavras-chave

Neoplasia; Colo do útero; Sistema Único de Saúde

INTRODUÇÃO

Estimativas recentes indicam que o câncer de colo uterino (CCU) é a segunda causa de morte por câncer, entre as mulheres, no nosso país e corresponde ao segundo tumor mais incidente dentre os 560 mil novos casos de câncer no Brasil, e ao quarto mais incidente na região Sul, atingindo 15,17 casos a cada 100 mil mulheres.⁽¹⁾ Esses dados demonstram que o número de casos de CCU entre as mulheres continua em progressão, confirmando as estimativas de estudos que previam o crescimento da morbidade e mortalidade por esse câncer.⁽²⁾

O *Human Papilloma Virus* (HPV) é considerado responsável em 70% dos casos de CCU,⁽³⁾ entretanto, outros fatores como a imunidade, genética, comportamento sexual, uso prolongado de anticoncepcionais e tabaco também podem influenciar. Esses fatores determinam a regressão ou a persistência da infecção, bem como sua progressão para lesões precursoras ou câncer.^(1,4)

O exame citopatológico (CP) é recomendado pelo Ministério da Saúde (MS) no Brasil⁽¹⁾ pois implica realizar o exame de forma preventiva por meio do rastreamento e acompanhamento das pacientes com diagnóstico, bem como o tratamento de lesões precursoras. É um exame fundamental para evitar o surgimento de novos casos de CCU,⁽⁵⁾ pois seu diagnóstico precoce permite maior potencial de prevenção, tratamento e cura.⁽¹⁾

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a cobertura da população de risco deve atingir cerca de 80% a 85%, pelo rastreamento, porém, a cobertura de mulheres beneficiadas com o CP representa apenas 8% da população feminina com idade superior a 20 anos.⁽⁶⁾ O Pacto de Atenção Básica determina que a razão mínima esperada para a realização do CP em mulheres é 0,3 exame/mulheres ao ano, entretanto, no Brasil, estima-se que 30% das mulheres submetem-se à coleta aproximadamente três vezes na vida.^(5,7)

No Brasil, o principal programa preventivo do Sistema Único de Saúde (SUS) para o CCU prevê a garantia

¹Biomédica. Centro Universitário Univates - Lajeado, RS, Brasil.

²Biomédica. Mestre em Biotecnologia. Centro Universitário Univates - Lajeado, RS, Brasil.

³Médica. Universidade de Caxias do Sul (UCS) - Caxias do Sul, RS, Brasil.

Instituição: Centro Universitário Univates - Lajeado, RS, Brasil.

Conflitos de interesse: sem conflitos de interesse.

Artigo recebido em 10/12/2015

Artigo aprovado em 19/04/2016

de acesso ao CP em mulheres de 25 a 64 anos, bem como a qualificação de diagnóstico e tratamento de lesões precursoras.^(1,8) Estas medidas visam a redução das taxas de morbimortalidade, incluindo ações de baixo custo e fácil execução, como coleta do material citopatológico, tratamento e acompanhamento das mulheres com possíveis resultados alterados.⁽⁷⁾

É importante também o rastreamento do CCU em grupos específicos de mulheres, cujo risco estiver associado à não realização do exame, como aquelas não pertencentes à faixa etária determinada pelo programa, solteiras, de baixa renda e baixa escolaridade,⁽⁹⁾ pois estudos demonstraram que esses grupos são os menos prevalentes no rastreamento.⁽⁹⁻¹¹⁾ Também é necessário o rastreamento das mulheres que nunca realizaram o CP ou que não o realizam com a frequência adequada, para que se possa atender o aspecto da prevenção do CCU, melhorar a cobertura dos exames e, conseqüentemente, reduzir a mortalidade das mulheres.⁽¹²⁾

Para tanto, é necessário garantir a organização, a integridade e a qualidade do programa de rastreamento, bem como o seguimento das pacientes,⁽¹³⁾ levando em conta que, quando associado a ações educativas, a incidência e a mortalidade dessa doença podem ser controladas.⁽¹⁴⁾ No entanto, a garantia de acesso a um exame sensível de rastreamento não tem sido suficiente para reduzir a mortalidade do CCU, visto que, ao longo dos anos, as análises das taxas ajustáveis têm se mantido estáveis.^(11,15)

Considerando a importância das diretrizes brasileiras para o rastreamento do CCU, pretende-se verificar se as estratégias de seguimento dadas às pacientes com CP alterados, utilizadas pelas Unidades Básicas de Saúde (UBS) de Guaporé e microrregião, estão de acordo com as condutas recomendadas pelo SUS.

MATERIAL E MÉTODOS

Por meio da análise de 5.886 prontuários de pacientes usuárias do SUS, buscou-se identificar o retorno das pacientes com alteração em seu resultado de CP às UBS, para acompanhamento. Foram incluídos na avaliação todos os prontuários de pacientes do sistema público de saúde de Guaporé, Vista Alegre do Prata e União da Serra (microrregião), RS, que realizaram CP entre novembro de 2011 e novembro de 2014. Foram excluídos os prontuários que se apresentavam "insatisfatórios" quanto à adequabilidade do material e que não apresentavam o preenchimento correto da data de nascimento das pacientes e/ou a data da coleta do exame.

As informações foram digitadas em uma tabela do Microsoft Excel 2007®, contendo o nome da paciente, data de nascimento, a presença ou não de alteração, o ano e

mês de realização do exame. Por meio de filtros aplicados nas tabelas, as pacientes foram categorizadas conforme a alteração em seu exame. Para as condutas específicas, como a colposcopia, foram realizadas visitas às UBS, para verificar o *status* de encaminhamento das pacientes, avaliando assim se houve seguimento, tratamento, ou confirmar a não adesão por parte das mesmas.

As diretrizes determinam que o planejamento das ações de intervenção e controle do CCU seja embasado no rastreio citológico, e, quando houver confirmação diagnóstica, deve ser feito o seguimento ou tratamento das lesões.⁽⁸⁾ A análise das condutas clínicas baseou-se nas orientações preconizadas pelo MS,⁽¹⁶⁾ as quais recomendam que as mulheres com CP classificado como 'células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas' (ASC-US) e 'lesão intraepitelial de baixo grau' (LIE-BG) devem repetir o mesmo após seis meses.

Resultados mais significativos, classificados como 'células glandulares atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas' (AGUS), 'lesão intraepitelial de alto grau' (LIE-AG), 'células escamosas atípicas de significado indeterminado, não podendo excluir lesão de alto grau' (ASC-H), adenocarcinoma *in situ*/invasor e 'lesão de alto grau, não podendo excluir microinvasão' (LIE-AG não podendo excluir microinvasão) ou carcinoma epidermoide invasor devem ser encaminhados à colposcopia.

Ética

A utilização dos prontuários e a análise dos seguimentos das pacientes dentro das UBS foram realizadas mediante autorização prévia do Laboratório Citomed e da Secretaria de Saúde de Guaporé. Essas informações foram mantidas em sigilo e utilizadas apenas para verificação do retorno e do seguimento das pacientes. O presente projeto foi autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Univates pelo parecer de número 1.141.427.

RESULTADOS

Os resultados dos CP foram agrupados e categorizados de acordo com a conduta clínica preconizada. As 5.886 pacientes analisadas tinham idades entre 13 e 88 anos, as quais (79,56%) atendiam ao grupo prioritário determinado pelo MS.⁽¹⁾ Destas, 269 (4,57%) apresentaram alterações no exame citopatológico. Do total de pacientes com alterações identificadas, 196 (72,86%) apresentaram resultados citopatológicos de ASCUS, três (1,12%) AGUS, sete (2,60%) ASC-H, cinquenta (18,59%) LIE-BG, onze (4,09%) LIE-AG, duas (0,74%) LIE-AG não podendo excluir microinvasão. Pode-se observar que 23 pacientes (8,55%) apresentaram alterações como LIE-E,

AGUS, ASC-H e LIE-AG, não podendo excluir microinvasão, as quais exigem encaminhamento para exame de colposcopia (Tabela 1).

Tabela 1 - Achados citológicos de 269 mulheres em exames citopatológicos

Exame citopatológico de encaminhamento	Citologia n (%)
ASCUS*	196 (72,86)
LIE-BG*	50 (18,59)
LIE-AG* ¹	11 (4,09)
AGUS* ¹	3 (1,12)
ASC-H* ¹	7 (2,60)
LIE-AG não podendo excluir microinvasão* ¹	2 (0,74)
Total	269 (100,00)

*ASCUS: células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas; *LIE-BG: lesão intraepitelial de baixo grau; *LIE-AG: lesão intraepitelial de alto grau; *AGUS: células glandulares de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas; *ASC-H: células escamosas atípicas de significado indeterminado, não podendo excluir lesão de alto grau; *LIE-AG não podendo excluir microinvasão: lesão intraepitelial de alto grau, não podendo excluir microinvasão. ¹Pacientes com achados citológicos de LIE-AG, AGUS, ASC-H e LIE-AG não podendo excluir microinvasão devem ser encaminhadas para a colposcopia, conforme condutas preconizadas.

Através da análise do número de pacientes que apresentaram alteração e que deveriam retornar em seis meses, observou-se que a maioria delas não aderiu às condutas (Tabela 2).

Tabela 2 - Resultado do seguimento de mulheres com exames citopatológicos classificados como ASCUS e LIE-BG

Exame citopatológico de encaminhamento	Citologia n (%)	Retorno n (%)
ASCUS*	196 (72,86)	11 (61,11)
LIE-BG*	50 (18,59)	7 (38,89)
Total	246 (100,00)	18 (100)

*ASCUS: células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas; *LIE-BG: lesão intraepitelial de baixo grau.

Diante do encaminhamento das pacientes que deveriam ter sido submetidas à colposcopia, também foi possível observar a baixa adesão das pacientes (Tabela 3).

Tabela 3 - Resultado do encaminhamento de mulheres com exames citopatológicos classificados como AGUS, ASC-H, LIE-AG e LIE-AG não podendo excluir microinvasão

Exame citopatológico de encaminhamento	Colposcopia (%)	Encaminhamento n (%)
AGUS*	3 (13,04)	0 (0)
ASC-H*	7 (30,43)	2 (40)
LIE-AG*	11 (47,83)	3 (60)
LIE-AG não podendo excluir microinvasão*	2 (8,70)	0 (0)
Total	23 (100,00)	5 (100,00)

DISCUSSÃO

Os resultados demonstraram que, do total de 246 pacientes que apresentaram alterações de ASCUS e LIE-BG em seu exame e deveriam ter retornado em seis meses conforme as condutas, apenas 18 (7,32%) retornaram às UBS nesse período. Resultado inferior ao estudo de Araújo et al,⁽¹⁷⁾ que atingiu 41,62% de retorno das pacientes. Entretanto, é importante salientar que 19 pacientes (7,72%) retornaram em períodos próximos do determinado, entre cinco ou sete meses. Ainda em relação ao retorno, foi observado que 105 pacientes (42,68%), não possuíam notificação de exame seguinte, no período analisado, assim como no estudo acima citado,⁽¹⁷⁾ no qual 58,38% tiveram seu seguimento ignorado.

Das 23 pacientes com resultados do CP classificados como AGUS, ASC-H, LIE-AG e LIE-AG não podendo excluir microinvasão, considerando, nesses casos, fundamental o encaminhamento à colposcopia, apenas cinco (21,74%) foram encaminhadas corretamente. Esse resultado foi inferior ao apresentado em outros estudos, (17,18) onde, apesar das lesões terem sido agrupadas e categorizadas diferentemente deste, um maior número de pacientes foi submetido a esse procedimento.

Ainda em relação às mulheres com resultados citopatológicos classificados para encaminhamento à colposcopia, observou-se que cinco (21,74%) repetiram o exame citológico desnecessariamente entre o período de cinco e sete meses seguintes. Esse tipo de conduta equivocada acarreta atraso na confirmação do diagnóstico e do tratamento, além de gastos desnecessários em realizar o exame novamente.⁽¹⁷⁾

Todavia, ressalta-se no presente estudo que duas (8,69%) mulheres com resultados do CP alterado e que necessitavam realização da colposcopia não apresentaram informações em seus prontuários sobre o seguimento dado em seu caso, o que sugere que essas mulheres não foram submetidas às condutas preconizadas. Assim, a observação das normas e o encaminhamento correto para o rastreamento e o acompanhamento dos casos de pacientes com diagnóstico e tratamento de lesões precursoras na fase inicial são fundamentais para evitar o surgimento de novos casos de CCU, que implicam tratamentos mais complexos e dispendiosos.⁽⁵⁾

De acordo com a análise dos resultados, pode-se observar que o seguimento das condutas preconizadas pelo MS foi abaixo do esperado, assim como no estudo de Araújo et al,⁽¹⁷⁾ onde 551 pacientes (61,22%) tiveram o seguimento das condutas do MS ignorado, e também de Albuquerque et al,⁽¹⁸⁾ em que 72,7% das pacientes não estavam de acordo com o encaminhamento do MS.

Apesar dos resultados descritos, observou-se que algumas pacientes analisadas tiveram as condutas parcial-

mente seguidas pelas UBS, considerando o encaminhamento delas diretamente para outros procedimentos, como biópsia, conização, cauterização ou centro de referência, visando a gravidade da lesão e a dificuldade do retorno já conhecido dentro das UBS, mesmo alterando as etapas previamente determinadas.

Embora as causas de não adesão das pacientes não tenham sido identificadas durante essa análise, outros autores relataram que isso não está diretamente relacionado ao atendimento oferecido pelos serviços de saúde.⁽¹⁹⁾ Entretanto, fatores como esquecimento, transporte, trabalhar fora de casa, falta de interação entre profissional e paciente, dificuldade de conseguir novo agendamento, vergonha e medo do resultado são considerados aspectos impeditivos do retorno da mulher, tanto para receber seu exame, quanto para não realizá-lo, justificando a baixa adesão.^(6,12,20,21) Porém, cabe ressaltar que havia disponibilidade de um equipamento para colposcopia na cidade em que as pacientes foram encaminhadas, não sendo necessário o deslocamento para outras cidades, e, desta forma, este não pode ser relacionado como motivo na baixa adesão ao seguimento neste estudo.

A importância do rastreamento e seguimento para o tratamento das pacientes com exames alterados é evidenciada em diversos estudos,^(9,14,22) entretanto, ainda há divergências sobre o que é preconizado pelas condutas e o que é praticado pelas UBS. Laganá et al⁽²³⁾ definem que o rastreamento realizado sem tratamento das alterações não é efetivo, e, além disso, a perda do seguimento das pacientes é muito significativa.

Visando o objetivo de reduzir a incidência e a mortalidade dessa doença,⁽¹⁵⁾ é de extrema importância que o profissional de saúde atue junto às orientações de adesão e seguimento ao CP, bem como à divulgação das formas de prevenção, considerando que ações comportamentais ajudam a minimizar os riscos em que as pacientes estão expostas.⁽²⁴⁾ Dessa forma, há possibilidade de se reduzir o risco cumulativo do CCU em 84% para mulheres rastreadas a cada 5 anos, e 91% para aquelas que são rastreadas a cada 3 anos.⁽⁹⁾ Observando a quantidade de pacientes que foram detectadas, no mínimo, com lesões suspeitas nos exames e que não retornaram como determinavam as condutas, confirmou-se a baixa adesão das pacientes, como resultado do seguimento dos desfechos clínicos.

CONCLUSÃO

Os resultados desse estudo poderão contribuir para um melhor entendimento acerca da prevenção do CCU que tanto acomete as mulheres, possibilitando aos profissionais e gestores da área da saúde o desenvolvimento de ações relacionadas à prevenção, à adesão das pacientes aos programas e ao seguimento de forma mais eficiente. As UBS

precisam ser atuantes e fortalecer os programas preventivos oferecidos, levando em conta que é indispensável haver sensibilização contínua das mulheres sobre a importância de fazer o exame regularmente e seguir as condutas e tratamentos preconizados. Deve-se destacar que estes resultados podem acarretar o aumento dos custos para a saúde pública, devido à realização do diagnóstico tardio, exames e tratamento das lesões.

Agradecimentos

Aos proprietários do Laboratório Citomed e a todas UBS de Guaporé, pelo acesso e disponibilidade dos prontuários das pacientes.

Abstract

Objetivo: To determine whether patients with abnormal citopathological test attended by Basic Health Units were submitted to procedures recommended by the Ministry of Health (MH). **Methods:** Descriptive study and retrospective analysis in database. The study consisted of 5.886 records in period between November 2011 and November 2014. The Microsoft Excel 2007® software was used for data analysis. **Results:** 5.886 records were analyzed of patients who had CP test, in which 269 showed changes. 246 women should return in 6 months, but only 18 patients (7.31%) underwent follow-up cytology on time. Of the 23 patients who should have performed colposcopy, only 5 (21.74%) were referred by following the recommended procedures. **Conclusion:** It was found that most women with abnormal specimens were not subject to procedures recommended by the MH.

Keywords

Neoplasm; Uterine cervix; Unified health system

REFERÊNCIAS

1. Inca- Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2016, Incidência de Câncer no Brasil [acesso em 15 de abril de 2016]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>
2. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Cancer incidence and mortality worldwide. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. IARC CancerBase No. 10 [acesso em 1 de maio de 2015]. Disponível em: <http://globocn.iarc.fr>
3. Glick SB, Clarke AR, Blanchard A, Whitaker AK. Cervical Cancer Screening: Diagnosis and Treatment Interventions for Racial and Ethnic Minorities: A Systematic Review. *J Gen Intern Med.* 2012 Aug; 27(8):1016-32. doi: 10.1007/s11606-012-2052-2.
4. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures. 2. ed. Atlanta. Pag 25; 2011.
5. Uchimura NS, Nakano K, Nakano LCG, Uchimura TT. Qualidade e desempenho das colpocitologias na prevenção de câncer de colo uterino. *Rev Assoc Med Bras.* 2009; 55(5). doi:10.1590/S0104-42302009000500021.
6. Teilo MA, Oselame GB, Dutra DA, Neves EB. Fatores relacionados à adesão do Exame Colpocitopatológico no Município de Cerro Azul. *Cienc Cuid Saúde.* 2014; 13(1):90-96. doi: 10.4025/ciencucidsaude.v13i1.18252.
7. Soares MBO, Silva SR. Análise de um programa municipal de prevenção do câncer cérvico-uterino. *Rev Bras Enferm.* 2010;63(2):177-82.
8. Corrêa FM, Russomano FB. Novas tecnologias de prevenção do câncer do colo do útero: Quem de fato se beneficia? *Rev Bras de Cancerol.* 2012; 58(3): 525-527.

9. Borges MFSO, Dotto LMG, Koifman RJ, Cunha MA, Muniz PT. Prevalência do exame preventivo de câncer do colo do útero em Rio Branco, Acre, Brasil, e fatores associados à não-realização do exame. *Cad Saúde Pública*. 2012 Jun; 28(6):1156-66. doi: 10.1590/S0102-311X2012000600014.
10. Albuquerque KM, Frias PG, Andrade CLT, Aquino EML, Menezes G, Szwarcwald CL. Cobertura do teste de Papanicolaou e fatores associados à não-realização: um olhar sobre o Programa de Prevenção do Câncer do Colo do Útero em Pernambuco, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2009; 25(2):s301-s309. doi: 10.1590/S0102-311X2009001400012
11. Martins LFL, Valente JG, Thuler LCS. Factors related to inadequate cervical cancer screening in two Brazilian state capitals. *Rev Saúde Pública*. 2009 Apr; 43(2):318-325. doi: 10.1590/S0034-89102009000200013
12. Ferreira MLSM. Motivos que influenciam a não-realização do exame de papanicolaou. *Esc Anna Nery Rev Enferm*. 2009; 13(2):378-84.
13. Inca- Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2010, Incidência de Câncer no Brasil [acesso em 1 de junho de 2014]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estimativa_2010_incidencia_cancer.pdf.
14. Macedo MHHA, Filho ALS, Magalhães IMQS. Prevenção de câncer de colo uterino: Desafios de uma década. *Com Ciências Saúde*. 2011; 22 Supl 1:S121-S128.
15. Inca- Instituto Nacional de Câncer (INCA). Plano de Ação para Redução da Incidência e Mortalidade por Câncer do Colo do Útero- Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero [acesso em 4 de junho de 2014]. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/sumario_colo_uterio_versao_2011.pdf.
16. Inca- Instituto Nacional de Câncer (INCA). Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais e Condutas Preconizadas. Recomendações para Profissionais de Saúde [acesso em 10 de maio de 2014]. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Titulos/Nomenclatura_colo_do_uterio.pdf.
17. Araújo ES, Barbosa FM, Ázara CZS, Ferreira TXAM, Tavares SBNM, Amaral RG. Avaliação do seguimento de mulheres com exames citopatológicos alterados de acordo com as condutas preconizadas pelo Ministério da Saúde em Goiânia, Goiás. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2014; 60(1):7-13.
18. Albuquerque ZBP, Manrique EJC, Tavares SBN, Souza ACS, Guimarães JV, Amaral RG. Mulheres com atipias, lesões precursoras e invasivas do colo do útero: condutas segundo as recomendações do Ministério da Saúde. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012 Jun; 34(6):248-253. doi: 10.1590/S0100-72032012000600002
19. Junior JCO, Oliveira LD, Sá RM. Fatores de adesão e não adesão das mulheres ao exame colpocitológico. *Revista Eletrônica Gestã & Saúde*. 2015; 06(01):184-90.
20. Greenwood SA, Machado MFAS, Sampaio NMV. Motivos que levam mulheres a não retornarem para receber o resultado de exame Papanicolaou. *Rev Latino-am Enfermagem*. 2006;14(4):503-9.
21. Navarro C, Fonseca AJ, Sibajev A, Souza CIA, Araújo DS, Teles DAF, et al. Cobertura do rastreamento do câncer de colo de útero em região de alta incidência. *Rev Saúde Pública*. 2015 Feb; 49:1-8. doi: 10.1590/S0034-8910.2015049005554
22. Stofler MECW, Nunes RD, Rojas PFB, Junior AT, Schneider IJC. Avaliação do desempenho da citologia e colposcopia comparados com a histopatologia no rastreamento e diagnóstico das lesões do colo uterino. *Arq Cat Med*. 2011;400(3):30-6.
23. Laganá MTC, Silva MMP, Lima LF, França TLB. Alterações citopatológicas, doenças sexualmente transmissíveis e periodicidade dos exames de rastreamento em Unidade Básica de Saúde. *Rev Bras Cancerol*. 2013;59(4):523-30.
24. Guimarães JAF, Aquio OS, Pinheiro AKB, Moura JG. Pesquisa Brasileira sobre prevenção do câncer de colo uterino: Uma Revisão Integrativa. *Rev. Rene*. 2012;13(1):220-30.

Correspondência

Suelen Pizzolatto Dalmolin

Rua Avelino Tallini, 171, Bairro Universitário.

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde - CCBS

95900-000 – Lajeado, RS

Telefone: 3714-7000 Ramal: 5454/5455

Soroprevalência em doadores de sangue do Vale do Taquari, RS Seroprevalence in blood donors of Taquari Valley, RS

Fernanda Marca¹
Luciana Weidlich²

Resumo

Objetivo: O presente estudo tem como objetivo determinar a soroprevalência em doadores de sangue do Vale do Taquari, buscando identificar dentre os doadores clinicamente aptos à doação de sangue os indivíduos com antígenos ou produção de anticorpos de doenças infecciosas. **Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo da prevalência de marcadores sorológicos em doadores de sangue no banco de sangue Hemovalle – Centro Hemoterápico Vale do Taquari, localizado em Lajeado, RS. **Resultados:** A amostra foi composta por 16.965 doadores de sangue no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2010. A partir dos resultados obtidos pode-se perceber que a prevalência de soropositividade foi de 4,38%, destacando-se o teste Anti-HBC (3,2%) como principal causa de descarte sorológico. A faixa etária predominante entre os doadores está compreendida entre 20-29 anos, sendo 60,7% dos doadores eram do sexo masculino e 39,3% do sexo feminino. **Conclusão:** Apesar da aparente baixa prevalência geral de indivíduos infectados no presente estudo, torna-se necessário observar os resultados para grupos específicos.

Palavras-chave

Doadores de sangue; Prevalência; Testes sorológicos

INTRODUÇÃO

O processo transfusional tem uma história de pouco mais de um século, sendo reconhecidas classicamente como ponto de partida a descoberta e a descrição do sistema ABO por Landsteiner em 1900. Ao longo de sua história, importantes marcos foram decisivos no sentido de se modificarem conceitos até chegarmos, nas últimas três décadas principalmente, a um complexo e sofisticado processo que incorpora conhecimentos clínico-epidemiológicos e laboratoriais.^(1,2)

A segurança da transfusão sanguínea depende de alguns fatores que, em conjunto, vão determinar a qualidade dos hemocomponentes a serem transfundidos. Dentre eles podemos destacar a seleção da população de doadores, triagem clínica, realização dos testes imunohematológicos, triagem sorológica.

A transmissão de doenças infecciosas pelo sangue é conhecida desde antes de existirem os primeiros bancos de sangue. Todavia, com o aparecimento do HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) em 1981, e a comprovação de que a doença era transmissível pelo sangue, houve uma verdadeira revolução nos serviços de Hemoterapia de todo o mundo.⁽³⁾

A hemoterapia, no Brasil e no mundo, tem se caracterizado pelo desenvolvimento e adoção de novas tecnologias objetivando minimizar os riscos transfusionais, especialmente quanto à prevenção da disseminação de agentes infecto-contagiosos.⁽⁴⁾ O risco principal é a transmissão de vírus com longo tempo de incubação, os que são portados por indivíduos assintomáticos. Alguns vírus transmissíveis através da transfusão possuem uma grande janela imunológica.^(5,6)

Apesar da relevância, no Brasil, não se tem estabelecido o real perfil epidemiológico relacionado à terapêutica e ao uso dos produtos sanguíneos ou às falhas no processo durante o ciclo do sangue. No contexto das atividades relacionadas à vigilância em saúde, a hemovigilância representa uma das áreas estratégicas de atuação do Ministério da Saúde com o objetivo de direcionar ações para aumentar a segurança nas transfusões sanguíneas, com particular ênfase nos incidentes transfusionais.⁽¹⁾

Essas ações se justificam uma vez que o sangue, pela sua característica de produto biológico, mesmo quando corretamente preparado e indicado, carrega intrinsecamente vários riscos, sendo impossível, portanto, reduzir a zero a possibilidade de ocorrência de reações adversas após uma transfusão.⁽¹⁾

¹Farmacêutica. Pós-Graduada em Análises Clínicas. Centro Universitário Univates – Lajeado, RS, Brasil.

²Farmacêutica Doutora em Ciências Biológicas. Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde do Centro Universitário Univates - Lajeado, RS, Brasil.

Instituição: Centro Universitário Univates – Lajeado, RS, Brasil.

Artigo recebido em 02/04/2013
Artigo aprovado em 29/01/2016

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo da prevalência de marcadores sorológicos em doadores de sangue no banco de sangue Hemovale - Centro Hemoterápico Vale do Taquari, localizado em Lajeado, RS.

Foram incluídos os doadores na faixa etária de 18 a 65 anos que compareceram ao Centro Hemoterápico no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2010, conforme a legislação vigente. Destes, foram excluídas as informações dos doadores que estavam incompletas ou duplicadas.

Todas as informações foram coletadas a partir do banco de dados disponibilizado pela instituição, onde a pesquisadora teve acesso a todas as informações pertinentes à pesquisa. Os dados foram analisados em relação à prevalência de positividade para cada um dos marcadores testados e também em relação à ocorrência de positividade para mais de um marcador para o mesmo doador, assim como para associações entre ocorrência de positividade e outros dados dos pacientes. Os dados foram submetidos ao teste qui-quadrado, sendo considerados significativos os valores de $P < 0,05$. Todas as análises foram realizadas

com o programa estatístico SPSS (*Statistical for Social Science-Version 18.0 Inc.*, Chicago, IL, EUA).

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Centro Universitário Univates, sob protocolo número 025/11.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 16.965 indivíduos, os quais foram doadores de sangue no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2010. Todas as bolsas de sangue foram testadas para doenças hemotransmissíveis. Do total de 16.965 bolsas testadas, 740 (4,38%) foram rejeitadas na triagem sorológica por apresentarem positividade para um ou mais marcadores sorológicos e 163 (1,0%) foram descartadas por apresentarem resultados inconclusivos, ou seja, com valores próximos ao *cutoff*, para um ou mais marcadores sorológicos.

Foi observado que 60,7% (10.300) dos doadores eram do sexo masculino e 39,3% (6.665) do sexo feminino. A idade média dos indivíduos analisados foi de $35,46 \pm 10,99$ (Média \pm Desvio-padrão). Quanto à faixa etária observou-se o maior número de candidatos com idade entre 20 e 29 anos (34,3%) conforme Tabela 1.

Tabela 1 - Resultados dos testes sorológicos em relação à faixa etária dos doadores.

		18-19 anos	20-29 anos	30-39 anos	40-49 anos	50-59 anos	60-62 anos
Chagas	Não Reagente	4,5% (759)	34,3% (5.807)	26,1% (4.422)	23,8% (4.022)	10,5% (1.775)	0,8% (142)
	Reagente	12,9% (4)	32,3% (10)	6,5% (2)	25,8% (8)	22,6% (7)	0,0% (0)
	Inconclusivo	0,0% (0)	28,6% (2)	14,3% (1)	42,9% (3)	14,3% (7)	0,0% (0)
HBSAG	Não Reagente	4,5% (761)	34,3% (5.797)	26,1% (4.414)	23,8% (4.022)	10,5% (1.780)	0,8% (141)
	Reagente	2,7% (1)	43,2% (16)	24,3% (9)	24,3% (9)	5,4% (2)	0,0% (0)
	Inconclusivo	7,7% (1)	46,2% (6)	15,4% (2)	15,4% (2)	7,7% (1)	7,7% (1)
HBC	Não Reagente	4,5% (741)	34,7% (5.672)	26,0% (4.255)	23,6% (3.860)	10,4% (1.695)	0,8% (139)
	Reagente	3,7% (20)	23,9% (129)	28,0% (151)	29,5% (159)	14,3% (77)	0,6% (3)
	Inconclusivo	3,1% (2)	28,1% (18)	29,7% (19)	21,9% (14)	17,2% (11)	0,0% (0)
HCV	Não Reagente	4,5% (755)	34,3% (5.809)	26,1% (4.418)	23,8% (4.027)	10,5% (1.775)	0,8% (140)
	Reagente	14,3% (3)	33,3% (7)	14,3% (3)	14,3% (3)	23,8% (5)	0,0% (0)
	Inconclusivo	25,0% (5)	15,0% (3)	20,0% (4)	15,0% (3)	15,0% (3)	10,0% (2)
HIV	Não Reagente	4,5% (761)	34,3% (5.794)	26,1% (4.412)	23,8% (4.020)	10,5% (1.779)	0,8% (142)
	Reagente	7,7% (1)	46,2% (6)	7,7% (1)	23,1% (3)	15,4% (2)	0,0% (0)
	Inconclusivo	2,3% (1)	43,2% (19)	27,3% (12)	22,7% (10)	4,5% (2)	0,0% (0)
HTLV	Não Reagente	4,5% (762)	34,3% (5.811)	26,1% (4.423)	23,8% (4.023)	10,5% (1.781)	0,8% (142)
	Reagente	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)
	Inconclusivo	7,1% (1)	57,1% (8)	14,3% (2)	7,1% (1)	14,3% (2)	0,0% (0)
SIFILIS	Não Reagente	4,5% (763)	34,3% (5.804)	26,1% (4.419)	23,8% (4.027)	10,5% (1.776)	0,8% (142)
	Reagente	0,0% (0)	42,4% (14)	18,2% (6)	18,2% (6)	21,2% (7)	0,0% (0)
	Inconclusivo	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)
PAI	Não Reagente	4,5% (759)	34,3% (5.808)	26,1% (4.419)	23,8% (4.026)	10,5% (1.779)	0,8% (141)
	Reagente	12,1% (4)	33,3% (11)	18,2% (6)	21,2% (7)	12,1% (4)	3,0% (1)
	Inconclusivo	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)
HbS	Não Reagente	4,5% (762)	34,3% (5.805)	26,1% (4.412)	23,8% (4.029)	10,5% (1.782)	0,8% (142)
	Reagente	3,0% (1)	42,4% (14)	39,4% (13)	12,1% (4)	3,0% (1)	0,0% (0)
	Inconclusivo	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)

A prevalência de testes reagentes foi também mais prevalente na faixa etária dos 20 aos 29 anos, exceto no teste Anti-HBC, para o qual a prevalência foi mais significativa na faixa dos 40 aos 49 anos.

Observou-se uma maior prevalência de Anti-HBC e Anti-HCV entre os 20 e 29 anos, diferença estatisticamente significativa (Teste qui-quadrado, $P < 0,001$ para ambos os testes).

A Tabela 2 demonstra a prevalência dos resultados reagentes ou inconclusivos das doenças transmissíveis pelo sangue. Destaca-se o teste Anti-HBC, marcador que demonstra se o doador já teve contato com o vírus da Hepatite B, com 3,2% (539) de bolsas descartadas na triagem sorológica, sendo mais prevalente na faixa etária dos 40 aos 49 anos conforme Tabela 1, seguido pelo HBsAg, que é também um marcador da Hepatite B, com 0,2% (37) bolsas descartadas com faixa entre 20 e 29 anos. Os demais testes apresentaram baixa prevalência ou zero número de casos como, por exemplo, o teste HTLV.

Tabela 2 - Prevalência de resultados para cada teste sorológico realizado

Teste	Não Reagente % (n)	Reagente % (n)	Inconclusivo % (n)
Chagas	99,8 (16.927)	0,19 (31)	0,01 (7)
HBSAG	99,7 (16.915)	0,2 (37)	0,1 (13)
HBC	96,4 (16.362)	3,2 (539)	0,4 (64)
HCV	99,8 (16.924)	0,1 (21)	0,1 (20)
HIV	99,7 (16.908)	0,1 (13)	0,3 (44)
HTLV	99,9 (16.951)	0,0 (0)	0,1 (14)
Sífilis	99,8 (16.931)	0,19 (33)	0,0 (0)
PAI	99,8 (16.932)	0,2 (33)	0,0 (0)
HbS	99,8 (16.932)	0,2 (33)	0,0 (0)
Total	94,61 (16.062)	4,38 (740)	1,0 (163)

Na Tabela 3, pode-se observar que a incidência de testes reagentes é predominante na população masculina, sendo possível observar que os testes com maior prevalência de casos reagentes em relação ao sexo são: Anti-HIV I/II, 76,9% entre o sexo masculino enquanto que 23,1% no sexo feminino, seguido do Anti-HCV com 76,2% dos casos reagentes na população masculina, e na população feminina 23,8% das doadoras apresentaram resultados reagentes. Observou-se associação entre sexo e o teste Anti-HBC (Teste qui-quadrado, $P=0,023$).

O teste qui-quadrado, com $P=0,023$, demonstrou esta associação significativa entre sexo e o teste Anti-HBC. Foi também observado que as mulheres apresentaram maior prevalência e maior chance de resultado positivo no teste de PAI, em relação aos homens (Teste qui-quadrado, $P=0,004$; *odds ratio* = 2,710).

Tabela 3 - Distribuição dos resultados dos testes sorológicos em relação ao sexo

Teste	Não Reagente % (n)		Inconclusivo % (n)		Inconclusivo % (n)	
	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
Chagas	60,7	39,3	71,0	29,0	28,6	71,4
HBSAG	60,7	39,3	59,5	40,5	53,8	46,2
HBC	60,9	39,1	56,4	43,6	50,0	50,0
HCV	60,7	39,3	76,2	23,8	70,0	30,0
HIV	60,7	39,3	76,9	23,1	61,4	38,6
HTLV	60,7	39,3	0,0	0,0	64,3	35,7
Sífilis	60,7	39,3	63,6	36,4	0,0	0,0
PAI	60,8	39,2	36,4	63,6	0,0	0,0
HbS	60,7	39,3	57,6	42,4	0,0	0,0

DISCUSSÃO

O processo de verificar a segurança das transfusões de sangue começa durante o recrutamento de potenciais doadores pela triagem clínica. Assim, os indivíduos que relatam a história de ter recebido transfusões de sangue e/ou de ter fatores de risco comportamentais, ou seja, uso de drogas ilícitas, ter relações sexuais desprotegidas, troca frequente de parceiros sexuais, etc são avaliados como inaptos para doar sangue.^(1,5)

Quanto ao gênero, observou-se a predominância do sexo masculino, 60,7% (10.300), contra 39,3% (6.665) do sexo feminino; valores semelhantes aos encontrados nesta pesquisa são citados em outros trabalhos e ainda com diferenças maiores, onde existe um predomínio de 75,6% de candidatos do sexo masculino à doação.^(7,8)

A taxa de descarte sorológico apresentada por este estudo foi de 5,38%, o que não representa a prevalência de uma determinada infecção na população de doadores de sangue; contudo, reflete um conjunto de variáveis que têm extrema importância para a qualidade do sangue.

Dentre as sorologias reagentes, a pesquisa do anticorpo contra o núcleo da Hepatite B, o Anti-HBC, foi o mais encontrado (3,2%). Como demonstram outros estudos, a prevalência média, em bancos de sangue no Brasil, do vírus da Hepatite B (VHB) é em torno de 8%. Nos estados do Sul é da ordem de 0,3% a 1,7%, no Rio de Janeiro e São Paulo, 2,05% a 4,3%, Salvador, 4,0%, Cuiabá, Campo Grande e Goiânia, 5,3%, e no Nordeste e na região amazônica, 2,8% a 10,3%.^(9,10)

Fica evidente a existência de uma variação significativa da prevalência entre os estados do Brasil para esta infecção. Devemos considerar que estas variações entre os estados podem estar relacionadas a diversos fatores como: testes com princípios diferentes (automatizados ou não), perfil do doador, entrevista clínica do doador de sangue. É importante observar que um número variável de doadores com possíveis resultados positivos é desqualificado para a doação após uma entrevista clínica eficiente.

Com relação ao teste Anti-HCV foi encontrada uma baixa prevalência (0,1%). Segundo Mendes-Correa,⁽¹¹⁾ entre os doadores de sangue, a prevalência de anticorpos para o Anti-HCV varia entre 0,84% e 3,4% em diferentes partes do Brasil. As maiores taxas de prevalência foram observadas nos estados da região norte (2,12%). As regiões centro-oeste, nordeste e sudeste apresentaram taxas intermediárias (1,04%, 1,19% e 1,43%, respectivamente). A região sul, por sua vez, mostrou baixa prevalência de positividade para o Anti-HCV (0,65%).⁽¹²⁾

Em um estudo realizado por Araújo,⁽¹³⁾ a reatividade para Anti-HIV em bancos de sangue varia entre 0,016 e 2,88%, estando assim de acordo com os dados encontrados neste estudo.

Os anticorpos irregulares (PAI) ocorrem em até 3% dos pacientes transfundidos em um hospital; mas, em certos pacientes, esse risco é bem maior, na ordem de 7% a 10% em politransfundidos, 6% a 36% em indivíduos falciformes e 3% a 10% em talassêmicos.⁽¹⁴⁾ A prevalência destes anticorpos irregulares foi mais frequente no sexo feminino do que no masculino, como pode ser observado na Tabela 3. Isto normalmente ocorre mais em mulheres, pois a gestação faz com que ocorra contato do sangue do feto com o da mãe.

A presença de hemácias contendo Hb S em doadores de sangue brasileiros é representativa, chegando a 2,4%.⁽¹⁵⁾ A heterogeneidade étnica da população brasileira, além de variações técnicas, dificulta a comparação dos resultados.⁽¹⁶⁾

Não é possível extrapolar os dados de prevalência obtidos em bancos de sangue para a prevalência na população em geral, mas pode-se supor que a prevalência dos marcadores nessa população seja maior do que neste estudo, uma vez que um número importante de candidatos à doação é considerada não apta por apresentar fatores de risco para doenças infectocontagiosas, e, assim, não foi incluída neste levantamento. Desta maneira, este estudo pode ser útil como um indicativo das doenças mais frequentes e também de grupos onde ocorre maior prevalência de doenças, para que, então, sejam realizados estudos populacionais nestes grupos, a fim de se obterem dados epidemiológicos consistentes para a implementação de estratégias de prevenção e tratamento dirigidas às populações adequadas.

CONCLUSÃO

Com o desenvolvimento de novas tecnologias, cada vez mais poderemos detectar as sorologias positivas em menor tempo e com maior sensibilidade, reduzindo as janelas imunológicas. Este fato, aliado a uma legislação adequada e rígida, permitirá que o sangue tenha qualidade e mínimos riscos de contaminação ao receptor.

Apesar da aparente baixa prevalência geral de indivíduos infectados no presente estudo, torna-se necessário observar os resultados para grupos específicos. Estes resultados podem auxiliar as autoridades de saúde no desenvolvimento de novos estudos e de estratégias de prevenção e tratamento destas doenças.

Agradecimentos

Aos funcionários e diretores do Hemovale – Centro Hemoterápico Vale do Taquari, pela disponibilização dos dados e pelo apoio no desenvolvimento deste estudo.

À prof^a Dra. Luciana Weidlich, pela orientação e ajuda na montagem e realização deste artigo e à Msc. Andressa de Souza, pela importante ajuda na análise estatística.

Abstract

Objective: The present study aims to determine the prevalence in blood donors of Taquari Valley, seeking to identify among the donors medically fit to donate blood to individuals producing antibodies or antigens of infectious disease. **Methods:** We conducted a retrospective study of the prevalence of serological markers in blood donors at the blood bank Hemovale – Center Hemotherapeutic of Taquari Valley, located in Lajeado, RS. **Results:** The sample consisted of 16.965 blood donors from January 2009 to December 2010. From the results obtained can be seen that the prevalence of seropositivity was 4.38%, highlighting the test Anti-HBC (3.2%) as main reasons for disposal serological. The age distribution among donors is between 20-29 years, 60.7% of donors were male and 39.3% female. **Conclusion:** Despite the apparent low overall prevalence of infected individuals in this study, it is necessary to observe the results groups.

Keywords

Blood donors; Prevalence; Serologic tests

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (Brasil), Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual técnico para investigação da transmissão de doenças pelo sangue. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.
2. Junqueira PC, Rosenblit J, Hamerschlag N. História da Hemoterapia no Brasil. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. [periódico na Internet]. 2005 Set [citado 2012 Junho 07]; 27(3): 201-207. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842005000300013&lng=pt.<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842005000300013>.
3. Santos EA, Marcellini OS, Ribeiro JP. Avaliação epidemiológica das rejeições dos doadores de sangue no HEMOLACEN/SE no Período de 2004 a 2006. Rev. Bras. Análises Clínicas [periódico na Internet]. Rio de Janeiro, 2008 [citado 2012 Junho 07]; v 40. n. 04 p 251-256. Disponível em: http://www.sbac.org.br/pt/pdfs/rbac/rbac_40_04/02.pdf.
4. Carrazzone CFV, de Brito AM, Gomes YM. Importância da avaliação sorológica pré-transfusional em receptores de sangue. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. [periódico na Internet]. 2004 [citado 2012 Junho 07]; 26(2):93-98. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842004000200005&lng=pt.<http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842004000200005>.
5. Verrastro T, Lorenzi TF, Neto SW. Hematologia e hemoterapia: fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica. São Paulo: Atheneu; 2005.
6. Holffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE. Fundamentos em hematologia. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2008.

7. De Araújo FMR, Feliciano KVO, Mendes MFM, Figueiroa JN. Doadores de sangue de primeira vez e comportamento de retorno no hemocentro público do Recife. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [periódico na internet]. 2010 [cited 2012 July 20]; 32(5): 384-390. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000500011&lng=en. Epub Nov 12, 2010. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842010000500011>.
8. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Perfil do doador de sangue brasileiro. 2006/Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2006. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2006/110106_1.htm.
9. Caetano MM, Beck ST. Importância da detecção de anticorpos anti-HBc na prevenção da transmissão do vírus da hepatite B (VHB) em bancos de sangue. *Rev. Bras. Análises Clínicas.* [periódico na internet]. Rio de Janeiro. 2006 Mai [citado 2012 Julho 19]; v.38(4):235-237. Disponível em: http://www.sbac.org.br/pt/pdfs/rbac/rbac_38_04/rbac_38_04_06.pdf.
10. dos Anjos GRLC, Martins RMB, Carneiro MAS, Brunini SM, Teles SA. Epidemiology of hepatitis B virus infection in first-time blood donors in the southwestern region of Goiás, central Brazil. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [serial on the Internet]. 2011 Feb [cited 2012 July 06];33(1):38-42. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842011000100013&lng=en. <http://dx.doi.org/10.5581/1516-8484.20110013>.
11. Mendes-Correa MCJ, Barone AA, Guastini C. Hepatitis C vírus seroprevalence and risk factors among patients with HIV infection. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* [periódico na Internet]. 2001 fevereiro [citado 2012 Julho 19]; 43 (1): 15-19. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652001000100003&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652001000100003>.
12. Martins T, Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL. Epidemiologia da Infecção pelo vírus da hepatite C. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [Periódico na Internet]. 2011 Fev [citado 2012 Julho 21];57 (1):107-112. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302011000100024&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302011000100024>.
13. Araújo AB, Nachtigal GC, Cerqueira APS, Almeida SM, Silva CMD. Prevalência de HIV em doadores de sangue do Rio Grande do Sul, Brasil. *Rev. Panam. Infectol.* 2011; 13(1): 19-22. Disponível em: http://www.revista-api.com/2011/pdf/01/API_01_11_C.pdf.
14. Girello AL, Kühn TIBB. Fundamentos da imuno-hematologia eritrocitária. 2ª ed. São Paulo: Senac; 2007.
15. Vivas WLP, Rebouças DS, Fabbro ALD, Cipolotti R. Heterozigose para hemoglobinopatias em doadores de sangue do Centro de Hemoterapia de Sergipe. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [serial on the Internet]. 2006 Dec [cited 2012 July 21]; 28(4): 284-287. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842006000400013&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842006000400013>.
16. Watanabe AM, Pianovski MAD, Zanis Neto J, Lichtvan LCL, Chautard-Freire-Maia EA., Domingos MT, et al. Prevalência da hemoglobina S no Estado do Paraná, Brasil, obtida pela triagem neonatal. *Cad. Saúde Pública* [serial on the Internet]. 2008 May [cited 2012 July 21];24(5):993-1000. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2008000500006&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2008000500006>.

Correspondência

Fernanda Marca

Av. Senador Alberto Plasqualini, 1669/309

Bairro São Cristóvão

95900-000 – Lajeado, RS

Avaliação da atividade de enzimas hepáticas em dependentes, ex-dependentes e não usuários do etanol

Evaluation of hepatic enzyme activity in dependent, ex-dependent and non-users of ethanol

Elisa Maria Rodriguez Pazinato Tellí¹

Michele Frigeri¹

Sandra Regina de Mello²

Resumo

Objetivo: Avaliar a atividade sérica das enzimas hepáticas AST, ALT, GGT, FAL e Amilase em dependentes do etanol, usuários em abstinência e não usuários do etanol. **Métodos:** A metodologia utilizada para o presente estudo foi uma pesquisa de abordagem qualitativa e quantitativa. Caracterizou-se como um estudo descritivo, visando descrever as características de determinada população ou fenômeno, ou o estabelecimento de relações entre variáveis. Envolveu o uso de técnicas padronizadas de coleta de dados, que nesse caso foram a aplicação de um questionário pré-elaborado e aplicado aos participantes, com o intuito de delimitar em qual grupo do estudo melhor se encaixavam. **Resultados:** Neste estudo, os resultados demonstraram que no grupo dos dependentes de etanol, dos 21 voluntários, nove (43%) apresentaram alteração em uma ou mais enzimas hepáticas. No grupo dos ex-dependentes, dos 21 voluntários, quatro pessoas (19%) apresentaram alteração em uma ou mais dosagens das enzimas. Já no grupo controle, dos 21 participantes, dois (9%) apresentaram alguma alteração. **Conclusão:** Conclui-se que as alterações nas dosagens ocorrem em maior número no grupo de usuários de etanol, em um número reduzido nos dependentes em tratamento, e quase não ocorreram alterações no grupo controle, mostrando que as enzimas hepáticas sinalizam de forma diferenciada entre usuários e não usuários de etanol, e também que as atividades séricas das enzimas AST, ALT, FAL e GGT são alteradas com o uso contínuo de etanol. A enzima amilase não se mostrou alterada em nenhuma amostra, apesar de ter uma relação com o consumo de álcool.

Palavras-chave

Etanol; Enzimas hepáticas; Função hepática

INTRODUÇÃO

O uso abusivo de bebidas alcoólicas pode tornar o indivíduo dependente desencadeando um problema de saúde pública e social. O alcoolismo crônico pode provocar a doença hepática alcoólica (DHA), que é a principal causa de doença hepática nos países ocidentais. Ela surge a partir do consumo excessivo de álcool.⁽¹⁾

Em muitos indivíduos, o álcool determina o acúmulo de gordura no fígado, com ou sem alterações funcionais, mas, frequentemente, em vários aspectos do metabolismo hepático. O excesso de ingestão de álcool altera a absorção de nutrientes, tais como vitaminas, proteínas, aminoácidos, desencadeando desnutrição e o dano hepático de muitos alcoólicos.⁽²⁾ A desnutrição e a ação tóxica do álcool sobre o fígado podem atuar de modo sinérgico. Já a carên-

cia nutritiva, sobretudo no que se refere às proteínas, parece favorecer os efeitos tóxicos do álcool por espoliação das reservas de aminoácidos e enzimas hepáticas, influenciando na homeostase desse órgão.⁽³⁾

O fígado é o maior órgão interno do corpo humano, representando 2,5% a 4,5% da massa corporal total, com um peso médio de 1.500 g.⁽⁴⁾ É um dos mais complexos órgãos do corpo humano, estando envolvido em cerca de 5 mil funções, recebendo dois suprimentos sanguíneos distintos e composto por cinco tipos celulares diferentes e um complexo arcabouço extracelular. Dentre a classe mamífera, o fígado é o único órgão capaz de se regenerar.⁽⁵⁾ A regeneração hepática representa um mecanismo de proteção orgânica contra a perda de tecido hepático funcionante seja por dano químico, viral, trauma ou por hepatectomia parcial.⁽⁶⁾

¹Acadêmica (o) da 8ª Fase de Biomedicina – Universidade do Planalto Catarinense – UNIPLAC – Lajes, SC, Brasil.

²Mestre docente do curso de Biomedicina da Universidade do Planalto Catarinense – UNIPLAC – Lajes, SC, Brasil.

Instituição: Universidade do Planalto Catarinense – UNIPLAC – Lajes, SC, Brasil.

Suporte Financeiro: pesquisa financiada pelas próprias acadêmicas.

Artigo recebido em 04/07/2013

Artigo aprovado em 29/01/2016

A identificação física das doenças alcoólicas baseia-se na busca de estigmas físicos indicativos de danos aos órgãos e sistemas, mas principalmente em uma série de parâmetros biológicos indicativos de distúrbios do fígado e/ou metabólicas, como diminuição do tempo de protrombina, aumento alanino aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gama-glutamiltanspeptidase (GGT), fosfatase alcalina (FAL).⁽¹⁾

O estudo diagnóstico da doença hepática alcoólica deve incluir: anamnese, exame físico, exames laboratoriais, métodos diagnósticos por imagem, dados morfológicos e avaliação da resposta (clínica e laboratorial) após a abstinência alcoólica. O uso combinado de instrumentos de rastreamento e marcadores biológicos tem sido sugerido a fim de propiciar uma maior objetividade na detecção de problemas relacionados ao uso de álcool e permitir a prevenção no seu desenvolvimento.⁽⁷⁾

Na intoxicação por álcool, as lesões hepatocelulares cursam com icterícia e aumento na atividade de enzimas hepáticas, como a ALT, AST e GGT. A GGT aumenta em indivíduos alcoolistas mesmo quando não há lesão hepática evidente. As enzimas hepáticas apresentam aumento de sua atividade, com a ALT atingindo valores até dez vezes aumentados. Outras enzimas hepáticas, como a AST e GGT, também apresentam aumento em sua atividade plasmática, porém nunca maior, proporcionalmente, ao apresentado pela ALT que, portanto, é considerado um bom marcador de lesão hepática.⁽⁸⁾

A ALT é encontrada principalmente no citoplasma do hepatócito, enquanto que 80% da AST está presente na mitocôndria. Essa diferença tem auxiliado no diagnóstico e prognóstico de doenças hepáticas. Em dano hepatocelular leve, a forma predominante no soro é a citoplasmática, enquanto que em lesões graves há liberação da enzima mitocondrial, elevando a relação AST/ALT.⁽⁹⁾

O principal marcador bioquímico que tem sido empregado rotineiramente para a avaliação diagnóstica e evolução clínica do alcoolismo é a enzima gama-glutamiltanspeptidase (GGT).⁽⁷⁾

A GGT é uma enzima de natureza glicoproteica regularmente encontrada fixada à membrana celular e participa no transporte de aminoácidos e peptídeos para as células, na síntese proteica e na regulação dos níveis de glutatona tecidual.⁽¹⁰⁾ Esta pode apresentar-se aumentada isoladamente em casos de hepatite alcoólica, provavelmente pelo aumento da degeneração enzimática do etanol. Em exames clínicos de pacientes alcoolistas, pode haver um aumento pronunciado de GGT mesmo quando não há lesão hepática evidente.⁽¹¹⁾

No parênquima hepático, a GGT está presente em grande quantidade no retículo endoplasmático liso e é suscetível a aumento da atividade enzimática induzida por drogas. Nestes casos, as elevações podem atingir níveis qua-

tro vezes maiores dos limites superiores aos valores de referência. A dosagem de GGT é útil para acompanhar os efeitos da abstinência alcoólica. Nesses casos, os níveis enzimáticos retornam aos valores de referência em duas ou três semanas, podendo se elevar novamente caso o uso do etanol seja retomado.⁽¹²⁾

A aspartato aminotransferase (AST) é liberada no sangue em grandes quantidades quando há dano à membrana do hepatócito, resultando em aumento da permeabilidade, em desordens que causam a morte de numerosas células (necrose hepática extensa). Isso acontece nas hepatites agudas A ou B, no dano pronunciado infligido por toxinas como o de uma overdose de paracetamol, ou quando o fígado é privado de sangue fresco, que traz oxigênio e nutrientes.⁽¹³⁾

Como a Fosfatase Alcalina (FAL) está localizada nas membranas de revestimento dos canalículos biliares, encontra-se elevada nas desordens do trato biliar. As elevações ocorrem em lesões expansivas (carcinoma hepatocelular primário), metástases, abscessos e granuloma), hepatite viral e cirrose, mononucleose infecciosa, colangite, nos cálculos biliares, câncer de cabeça de pâncreas, na Doença de Paget, no hiperparatireoidismo primário e secundário, nos tumores ósseos osteoclasticos primários ou secundários, nas fraturas ósseas.⁽⁹⁾

A amilase é uma enzima produzida pelo pâncreas e pelas glândulas salivares, que atua na digestão do amido e do glicogênio contido nos alimentos. Clinicamente, sua análise é um indicador útil no diagnóstico da pancreatite e de paratireoidites, por exemplo. Os valores de referência da amilase são de até 220 U/l sangue. Concentrações maiores ou menores que 60 U/l - 180 U/l são consideradas patológicas e devem ser tratadas. A amilase alta pode indicar: pancreatite aguda e crônica; caxumba; úlcera péptica perforada; intoxicação por álcool; insuficiência renal; obstrução do ducto biliar ou pancreático; hepatite; cirrose; entre outros.⁽¹⁴⁾

Neste estudo foram dosadas a AST, ALT, GGT, FAL e amilase, com o objetivo de identificar as lesões ocasionadas pelo etanol, através destas enzimas hepáticas que se alteram em alcoolistas e alcoolistas em tratamento, além de fazer um comparativo com pessoas que nunca utilizaram ou abusaram desta substância.

Justifica-se a escolha do tema por acreditar serem fundamentais estudos que comprovem os malefícios do etanol no organismo, principalmente no fígado.

MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia utilizada para o presente estudo foi uma pesquisa de abordagem qualitativa e quantitativa. Caracterizou-se como um estudo descritivo, visando descrever as características de determinada população ou fenô-

meno, ou o estabelecimento de relações entre variáveis. Envolveu o uso de técnicas padronizadas de coleta de dados, que, nesse caso, foi a aplicação de um questionário pré-elaborado e aplicado aos participantes, com o intuito de delimitar em qual grupo do estudo melhor se encaixavam.

A pesquisa foi realizada no Centro de Atenção Psicossocial Álcool e Drogas (CAPSad), localizado na rua Correia Pinto, 561, na Associação dos Alcoólicos Anônimos (AA), que atende nas dependências do CAPSad; na Associação dos Alcoólicos Anônimos (AA), que atende nas dependências no pronto socorro Ivo Bianchini, e na Universidade do Planalto Catarinense (UNIPLAC), na Avenida Castelo Branco, 170 em Lages, SC.

A amostra foi composta por 63 pessoas, divididas em três grupos de 21 pessoas: um grupo de indivíduos que usam de forma abusiva o etanol; outro grupo de alcoolistas em tratamento (usuários em abstinência) e o grupo controle formado por indivíduos que não ingerem etanol. Todos voluntários no estudo, com idade superior a 18 anos, de ambos os sexos.

A coleta de dados aconteceu nas dependências das referidas instituições. Primeiramente ocorreu um contato inicial com a instituição a fim de explicar sobre a pesquisa, seu procedimento e objetivos, para então firmar um contrato verbal a respeito da execução da mesma.

A primeira etapa incluiu o preenchimento de um questionário – "Teste de identificação de distúrbio de uso do álcool (AUDIT)" – ao grupo de dependentes, informando também idade, sexo e se fazem uso de algum tipo de medicamento ou consomem outra substância além do álcool.

O AUDIT foi desenvolvido e avaliado por período de duas décadas em um projeto colaborativo entre seis países (Austrália, Bulgária, Quênia, México, Noruega e Estados Unidos), com o objetivo de atender às diferentes realidades socioculturais e econômicas. É instrumento amplamente utilizado em âmbito nacional e internacional para avaliar grupos populacionais ou indivíduos quanto ao padrão do uso de álcool. Composto por dez questões objetivas, permite respostas com pesos pré-estabelecidos, variando de 0 a 4. O somatório do peso de cada questão indica a classificação de cada indivíduo frente ao consumo de bebidas alcoólicas, sendo de 0 a 7 classificado como beber moderado, de 8 a 15 padrão de beber de risco, de 16 a 19 uso nocivo de álcool e de 20 a 40 indica possível dependência de álcool.

O grupo de dependentes em tratamento (que não ingerem álcool a mais de noventa dias) respondeu um questionário com perguntas como: sexo, idade, quanto tempo fez o uso do álcool, quanto tempo faz que parou de consumir bebida alcoólica, se teve alguns problema de saúde no período em que consumia o álcool e se faz a utilização de algum medicamento.

O grupo controle informou idade, sexo, se tem algum problema de saúde e se faz uso de algum medicamento.

Em seguida realizou-se a coleta de 5 mL de sangue na fossa antecubital com antissepsia prévia com solução de álcool 70° GL. A amostra foi transferida para um tubo de ensaio com gel separador de 6 mL deixando em repouso durante trinta minutos. A seguir, a amostra foi centrifugada a 2.000 rpm e seu sobrenadante (soro) foi retirado e acondicionado em microtubos para posterior análise bioquímica. As amostras sanguíneas foram coletadas de acordo com as Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial para coleta de sangue venoso.⁽¹⁵⁾

Os voluntários que concordaram em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido autorizando a sua participação.

Os testes bioquímicos foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas Pacheco, situado na rua Governador Jorge Lacerda, 130, em Lages, em atividade há 40 anos, realizando uma média de 12.000 exames por mês e atende em média 2.000 pacientes por mês.

As dosagens das enzimas AST e ALT aconteceram por meio do método IFCC sem piridoxal cinético UV; a Gama-GT e a FAL baseadas no método DGKC e no método SCE cinético-enzimático; a amilase foi dosada pelo método de substrato CNP-G3 (2-cloro-4-nitrofenol alfa maltotriósido) enzimático-cinético em aparelho BS300 Mindray automatizado, de acordo com o protocolo sugerido pelo fabricante dos reagentes, a Elitech®.

Após a realização das dosagens bioquímicas, foram tabulados os resultados em três tabelas, uma para cada grupo.

A pesquisa pôde fornecer aos participantes envolvidos a possibilidade de saber se há uma possível lesão hepática, sinalizando para cuidados posteriores.

Está pesquisa foi enviada ao Comitê de Ética da Universidade do Planalto Catarinense e aprovada com o protocolo nº 92/2012.

RESULTADOS

O primeiro questionário usado na pesquisa refere-se ao Teste de Identificação de Distúrbio de Uso do Álcool (AUDIT), criado por Piccinelli et al.,⁽¹⁶⁾ considerado atualmente o melhor método para a identificação e estratificação do alcoolismo e foi aplicado ao grupo de dependentes do etanol.

A pontuação média obtida pela aplicação do questionário AUDIT foi de 28 pontos, com um mínimo de 13 e um máximo de 40. Neste grupo foram analisados os dados de 21 voluntários, sendo três do sexo feminino e 18 do sexo masculino. A idade variou entre 19 e 50 anos.

No questionário aplicado ao grupo de ex-dependentes (dependentes que não consomem álcool há mais de três meses) foram analisados os dados de 21 voluntários, sendo três do sexo feminino e 18 do sexo masculino. A idade variou entre 19 e 72 anos. O tempo de utilização da substância em questão variou entre 4 e 50 anos. Cinquenta e sete por cento dos pesquisados (n=12) citaram que tiveram problemas de saúde no período em que eram dependentes ativos; os problemas descritos estão especificados no Quadro 1.

Na avaliação do perfil sorológico para determinação do dano hepático foram apresentadas as dosagens bioquímicas, conforme a Tabela 1 para os dependentes do álcool. Foi verificado que as amostras 13 e 22 mostraram-se alteradas nas AST, ALT, GGT e FAL; já as amostras 2, 4, 6 e 7 mostraram alteração nas AST, ALT e GGT.

Na amostra 1 houve alteração da AST e ALT; na amostra 26, as alterações ocorreram na AST e GGT; e na amostra 19 a AST mostrou-se alterada. Desta forma percebe-se que dos 21 participantes da pesquisa, nove, ou seja, 43%, apresentaram alteração em uma ou mais

enzimas hepáticas. O resultado das dosagens de 12 participantes (57%) mostraram-se dentro dos valores de referência estabelecida pelo fabricante.

É importante destacar que a dosagem da amilase não se mostrou alterada em nenhum dos participantes.

A Tabela 2 apresenta os resultados para determinação das análises enzimáticas no grupo de dependentes em tratamento, ou seja, pessoas que não consomem álcool há mais de 90 dias no mínimo.

Foi verificado que as amostras 16, 24, 25 e 32 mostraram-se alteradas em uma ou mais enzimas (AST, ALT, GGT e FAL); as outras 17 amostras (81%) mostraram-se dentro dos valores de referência estabelecidos pelo fabricante.

A Tabela 3 apresenta a avaliação do perfil sorológico para determinação do dano hepático no grupo controle, que não ingere bebidas alcoólicas. Foi verificado que as amostras 50 e 59 apresentaram alteração em uma ou mais dosagens. As outras 19 amostras (90%) estão dentro dos valores de referências, ou seja, sem alteração.

Quadro 1 - Avaliação hepática dos indivíduos participantes da pesquisa. Lages, 2013

Sexo	Tempo de uso (anos)	Tempo que parou de usar álcool	Problema de saúde quando usava álcool	Qual	Uso de medicação
M	18	7 anos	Sim	Dores de estômago, perda de memória e hipertensão	Anti-hipertensivos e benzodiazepínicos.
F	20	12 anos	Não	-	-
M	30	4,5 anos	Não	-	Anti-hipertensivos.
M	50	4 meses	Sim	Hepatite C	Anti-hipertensivos.
M	47	3,5 meses	Não	-	Anti-hipertensivos
M	20	4 anos	Sim	Estômago.	Antiantidepressivos
F	10	3 anos	Não	-	Tireoide e Vitaminas
M	30	23 anos	Não	-	Não
M	27	9 anos	Não	-	Diabetes
M	12	20 anos	Sim	Pressão alta	Refluxo
M	30	3 anos	Não	-	Antidepressivos
M	25	1,5 anos	Não	-	Reumatismo
M	32	4 meses	Não	-	Coluna
M	25	3 meses	Sim	Pancreatite	Antidepressivos
M	10	4,5 meses	Não	-	Não
M	13	5 meses	Sim	Pneumonia	Antidepressivos
M	27	3,5 meses	Sim	Fraqueza e mal-estar	Anti-hipertensivos
M	4	5 anos	Sim	Problema renal.	Analgésicos
F	24	4 meses	Sim	Hipertensão	Anti-hipertensivo e antidepressivos
M	34	3,5 meses	Sim	Perda de memória, fraqueza, vômito, suor, tremedeira	Diazepan. Aprazolam
M	5	4 meses	Sim	Dores de cabeça	Analgésicos

Fonte: Pesquisadores, 2013.

Tabela 1 - Dosagens bioquímicas do grupo de dependentes do etanol. Lages, 2013.

Sexo	Amostra	AST (TGO)	ALT (TGP)	GGT	Fosfatase Alcalina	Amilase
		Referência	Referência	Referência	Referência	Referência
		H: até 37 U/L M: até 31 U/L	H: até 41 U/L M: até 37 U/L	H: 8 - 61 U/L M: 5 - 36 U/L	H: 60 - 270U/L M: 50 - 240U/L	Até 220 U/L
M	1	150	137	61	234	89
M	2	200	73	153	169	62
M	3	27	13	18	246	21
M	4	105	46	112	123	21
M	5	21	18	17	190	15
M	6	112	148	297	138	25
M	7	306	88	180	187	33
M	8	26	19	57	90	15
M	9	14	16	11	171	15
F	11	20	10	15	140	42
F	12	14	15	16	175	44
M	13	94	42	167	308	40
M	14	33	14	56	169	72
M	15	18	16	56	179	61
M	17	19	23	49	218	51
M	18	25	20	31	155	39
M	19	45	32	32	183	17
M	20	21	14	42	212	29
M	22	86	43	81	263	18
M	23	18	20	39	135	43
F	26	49	27	333	148	44

* A cor laranja indica alteração para índices acima do valor de referência; Fonte: Pesquisadores, 2013

Tabela 2 - Dosagens bioquímicas do grupo de dependentes em recuperação do etanol. Lages, 2013.

Sexo	Amostra	AST (TGO)	ALT (TGP)	GGT	Fosfatase Alcalina	Amilase
		Referência	Referência	Referência	Referência	Referência
		H: até 37 U/L M: até 31 U/L	H: até 41 U/L M: até 37 U/L	H: 8 - 61 U/L M: 5 - 36 U/L	H: 60 - 270U/L M: 50 - 240U/L	Até 220 U/L
M	10	19	13	30	151	28
F	16	13	14	9	293	17
M	21	13	17	27	251	35
M	24	55	40	80	166	23
M	25	31	41	202	280	83
M	27	17	15	9	199	20
F	28	16	10	20	121	31
M	29	26	20	13	242	38
M	30	17	15	43	100	29
M	31	13	8	18	207	32
M	32	45	89	60	198	27
M	34	23	18	36	219	22
M	35	25	17	31	180	31
M	36	28	23	29	223	12
M	37	29	18	53	217	18
M	38	17	13	12	270	23
M	39	19	8	15	165	10
M	40	22	5	7	159	14
F	41	12	7	23	194	15
M	42	27	16	8	119	17
M	43	25	13	45	222	24

* A cor laranja indica alteração para índices acima do valor de referência; Fonte: Pesquisadores, 2013

Tabela 3 - Dosagens bioquímicas do grupo controle, que não ingerem bebidas alcoólicas. Lages, 2013

Sexo	Amostra	AST (TGO)	ALT (TGP)	GGT	Fosfatase Alcalina	Amilase
		Referência	Referência	Referência	Referência	Referência
		H: até 37 U/L M: até 31 U/L	H: até 41 U/L M: até 37 U/L	H: 8 - 61 U/L M: 5 - 36 U/L	H: 60 - 270U/L M: 50 - 240U/L	Até 220 U/L
M	44	28	14	12	178	23
M	45	25	7	12	101	15
M	46	33	14	43	188	25
M	47	26	16	4	62	18
F	48	24	13	15	62	28
M	49	33	13	15	98	25
M	50	55	69	24	133	12
M	51	30	14	17	165	26
M	52	37	14	61	75	17
M	53	15	10	27	208	25
M	54	15	19	8	171	28
M	55	19	23	18	231	16
M	56	14	16	10	151	17
M	57	23	19	18	181	39
M	58	28	13	17	144	21
F	59	26	16	20	298	17
M	60	18	14	72	241	37
M	61	19	17	15	96	13
F	62	14	13	16	217	34
M	63	32	24	18	169	26
F	64	26	17	22	106	15

* A cor laranja indica alteração para índices acima do valor de referência; Fonte: Pesquisadores, 2013.

DISCUSSÃO

O Ministério da Saúde destaca, por meio de dados do DATASUS⁽¹⁷⁾ que, em pesquisa realizada em 17 capitais brasileiras, o consumo diário de bebidas alcoólicas varia de 5,4% a 21,6% entre os homens e que, entre as mulheres, esse índice não passa dos 8,9%, mostrando assim que os homens apresentam maiores problemas relacionados ao álcool se comparados com as mulheres. Nesta pesquisa em questão, a amostra foi caracterizada pelo predomínio de homens, tendo três mulheres em cada grupo pesquisado, corroborando com os dados do DATASUS.

Novas amostras tiveram valor elevado em relação à referência de valor normal de GGT, sendo sete no grupo dos dependentes de álcool e dois nos dependentes em tratamento. A prevalência de GGT está associada ao consumo elevado do uso de álcool,⁽¹⁸⁾ considerando estes fatores indutores na doença hepática. Está demonstrado que, no alcoolismo crônico, os níveis séricos de GGT estão elevados, que essa elevação de GGT ocorre em 30% a 90% dos alcoolistas crônicos e está relacionada a uma provável indução enzimática e à lesão dos hepatócitos.⁽¹⁹⁾ A GGT está aumentada em número considerável de pacientes com DHA, mas pode também estar elevada em alcoólatras sem hepatopatia evidente e ainda em algumas doenças não he-

páticas, mas os altos índices de GGT são mais sugestivos de DHA do que de doença hepática não alcoólica.⁽⁷⁾ A GGT é provavelmente a mais utilizada dentre os marcadores, pela sua elevada facilidade de determinação.⁽¹⁹⁾

A dosagem de GGT é útil para acompanhar os efeitos da abstinência alcoólica. Nesses casos, os níveis enzimáticos retornam aos valores de referência em duas ou três semanas, podendo se elevar novamente caso o uso do álcool seja retomado.⁽¹²⁾ No caso do estudo, as amostras 24 e 25 mostraram-se alteradas, podendo sugerir uma "recaída" na ingestão do etanol, no período de tratamento, ou o uso de medicamentos, como o paracetamol, que também alteram os níveis da GGT.

As amostras 13 e 22 mostraram-se alteradas na AST, ALT, GGT e FAL; ambos os pesquisados citaram que ingerem álcool de forma abusiva há mais de 10 anos diariamente.

Quatro amostras apresentaram elevação em três marcadores (AST, ALT, GGT); outras, 21 e 4, mostraram-se alteradas nas dosagens do ALT e GGT – um dos pesquisados (21), dependente de álcool há mais de 15 anos, e o outro (4), dependente em tratamento, não faz uso de álcool há 4 meses. A ALT sobe ligeiramente mais do que a AST se a lesão for puramente hepática.⁽⁴⁾ O aumento menor que 5 vezes do limite superior do normal da ALT maior que AST

sugere esteatose hepática não alcoólica, uso de drogas, hepatites virais crônicas, hemocromatose, Doença Celíaca, Doença de Wilson entre outras.⁽²⁰⁾ As alterações mais indicativas de etiologia alcoólica são AST/ALT maior que 2 e elevação de GGT,⁽²¹⁾ caso específico das amostras 2, 6 e 7.

A relação AST/ALT igual ou maior que 2 é sugestiva de doença hepática alcoólica, especialmente hepatite alcoólica e cirrose alcoólica. Em estudo confirmado por dados histológicos, cerca de 90% dos casos com AST/ALT maior que 2 apresentavam hepatopatia alcoólica. A positividade para o mencionado diagnóstico aumentaria para 96%, aproximadamente, quando a relação AST/ALT for maior que 3(2) como ficou evidenciado neste estudo nas amostras 1 e 6. Segundo pesquisa realizada por Alcântara⁽¹⁰⁾ em um único grupo de cem consecutivos doadores de sangue com ALT elevada, 48% eram relacionados com o uso de álcool, o que corrobora com a presente pesquisa.

A FAL esteve alterada em cinco amostras nos três grupos. Segundo Mincis,⁽²²⁾ esta enzima se relaciona predominantemente com distúrbios do fígado e do osso. Para se diferenciar elevação sérica de origem hepática da de origem óssea, recomenda-se determinar também os níveis da enzima GGT que estão, em geral, elevadas paralelamente com a elevação da FAL nas doenças hepáticas (e não nas de origem óssea), como se verifica nas amostras 13, 22 e 25 deste estudo. A investigação deve ser feita para verificar se há colestase ou doença hepática infiltrativa. O aumento dessa enzima também ocorre em indivíduos saudáveis, gradualmente entre 45 e 60 anos, principalmente em mulheres, como demonstradas nas amostras 16 e 59.

De acordo com Ravel,⁽²³⁾ a dosagem de amilase sérica é comumente utilizada para o diagnóstico de pancreatite aguda, que pode estar associada ao abuso do álcool ou presença cálculos biliares (60%-90% dos casos) e um número significativo de pacientes com pancreatite aguda apresenta cirrose e hepatopatia alcoólica. Apesar de ter uma relação com o consumo de álcool, a enzima amilase não mostrou-se alterada em nenhuma amostra.

Segundo a Anvisa, o uso abusivo da bebida alcoólica lesiona o tecido hepático pela indução dos seguintes mecanismos: aumento de endotoxinas na veia portal; aumento da produção de citocinas e óxido nítrico sérico; diminuição de glutatona; ativação das células de Kupffer; aumento de produtos de peroxidação lipídica e apoptose hepática.⁽²⁴⁾

CONCLUSÃO

O consumo da bebida alcoólica de forma contínua pode resultar em dependência, que uma vez instalada, prejudica a habilidade pessoal de controlar a frequência e quantidade da bebida consumida. Estudos epidemiológicos

indicam que o abuso do álcool acarreta expressiva morbidade, mortalidade e que problemas diretos ou indiretos causados pelo abuso do álcool relacionam-se a um importante prejuízo econômico em todo o mundo.

Neste estudo, os resultados demonstraram que, no grupo dos dependentes de etanol, dos 21 voluntários, nove (43%) apresentaram alteração em uma ou mais enzimas hepáticas. No grupo dos ex-dependentes, dos 21 voluntários, quatro pessoas (19%) apresentaram alteração em uma ou mais dosagens das enzimas. Já no grupo controle dos 21 participantes, dois (9%) apresentaram alguma alteração.

Sendo assim, conclui-se que as alterações nas dosagens ocorreram em maior número no grupo de usuários de etanol, em um número reduzido nos dependentes em tratamento, e quase não ocorreram alterações no grupo controle, mostrando que as enzimas hepáticas sinalizam de forma diferenciada entre usuários e não usuários de etanol, e também que as atividades séricas das enzimas AST, ALT, FAL e GGT são alteradas com o uso contínuo de etanol.

A enzima amilase não se mostrou alterada em nenhuma amostra, apesar de ter uma relação com o consumo de álcool.

Abstract

*Evaluate the serum activity of liver enzymes AST, ALT, GGT, FAL and amylase dependent on ethanol, abstinent users and nonusers of ethanol. **Methods:** The methodology used for this study was a qualitative study and quantitative. Characterized as a descriptive study aimed to describe the characteristics of a given population or phenomenon, or the establishment of relationships between variables. Involved the use of standard techniques of data collection, which in this case was the application of a pre-prepared questionnaire and applied to the participants, in order to define which group study best fit. **Results:** In this study the results showed that the group of dependent ethanol, nine of the 21 volunteers (43%) showed alterations in one or more liver enzymes. In the group of ex-dependent of the 21 volunteers, four people (19%) showed alterations in one or more doses of enzymes. In the control group of 21 participants, two (9%) showed abnormalities. **Conclusion:** It is concluded that changes in dosage were more frequent in the group of users of ethanol, in a small number of addicts in treatment, and almost no changes occurred in the control group, showing that liver enzymes indicate differently between users and non users of ethanol, and also that the serum activities of AST, ALT, ALP and GGT are changed with the continuous use of ethanol. The amylase enzyme showed no change in any sample, despite having a relationship with the alcohol.*

Keywords

Ethanol; Hepatic enzymes; Hepatic function

REFERÊNCIAS

- Mangado EO, Gúrpide AM, Muelas MV. Diagnóstico y tratamiento de la dependencia de alcohol. Diagnóstico y tratamiento de la dependencia de alcohol. Med. segur. trab. [online]. 2009, vol.55, n.214, pp.26-40. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2009001100003&lng=es.
- Mincis M, Mincis R. Enzimas hepáticas: aspectos de interesse práctico. Revista Brasileira de Medicina. 2006.

3. Silva CDC, Melo-Júnior MR, Patú VJRM, Araújo-Filho JLS, Machado MCFP, Pontes Filho NT. A exposição crônica ao álcool e a desnutrição interferem no desenvolvimento do fígado durante o período perinatal? *Rev Bras Nutr Clin.* 2007;22(3):220-25.
4. Nunes PP, Moreira AL. Fisiologia Hepática. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 2007.
5. Ramalho FS. A regeneração hepática e os inibidores da enzima conversora da angiotensina. *Acta Cir. Bras.* 2000;15(supl.2): 14-17. Disponível em <https://dx.doi.org/10.1590/S0102-8650200000600004>.
6. Jesus RP De, Waitzberg DL, Campos FG. Regeneração hepática: papel dos fatores de crescimento e nutrientes. *Rev Ass Med Brasil.* 2000;46(3):242-54.
7. Mincis M. Doença Hepática Alcoólica. In: Mincis M. *Gastroenterologia & Hepatologia.* 4ª ed. São Paulo: Casa Lemos, 2009.
8. Zakhari S, Li TK. Determinants of alcohol use and abuse: Impact of quantity and frequency patterns on liver disease. *Hepatology.* 2007 Dec;46(6):2032-9.
9. Motta VT. Bioquímica clínica para o laboratório: princípios e interpretações. 5ª ed. São Paulo: Robe, 2009.
10. Alcântara LI. Avaliação dos níveis de gama-glutamil transpeptidase séricos em pacientes hepatopatas e sua utilização como marcador bioquímico para o consumo de álcool [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2007.
11. Vieira JRS, Reis AMG, Silva AVS, Ito MTS, Jaime PSF. Avaliação da atividade enzimática de gama-glutamiltransferase em ex-dependentes do álcool. *Rev. bras. anal. clin.* 2010;42(1):75-6.
12. Deguti MM, Gonçalves LL. Marcadores biológicos do alcoolismo. *Rev Psiquiatr Clin.* 2000;27(1):5-9
13. Costa Matos L. Doença hepática alcoólica. *Med Interna.* 2006; 13:207-16.
14. Ferreira M, Coelho R, Luzio J, Coutinho P. Elevação da lipase e da amilase no doente crítico: estudo retrospectivo. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2012;20(4):362-9.
15. Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial para coleta de sangue venoso. 2ª ed. Barueri, SP: Minha Editora, 2010.
16. Piccinelli M, Tessari E, Bortolomasi M, Piasere O, Semenzin M, Garzotto N, et al. Efficacy of the alcohol use disorders identification test as a screening tool for hazardous alcohol intake and related disorders in primary care: a validity study. *BMJ.* 1997 Feb 8;314 (7078):420-4.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Pesquisa de consumo de bebida alcoólica. Brasília: DATASUS, 2008.
18. Carvalho FM, Silvano Neto AM, Mendes JLB, Cotrim HP, Nascimento ALC, Lima Júnior AS, et al. Alteração de enzimas hepáticas em trabalhadores de refinaria de petróleo. *Rev Saúde Pública.* 2006;40(1): 92-8.
19. Bonavigo F, Munaretto C, Suldotski T, Neto, AA. Pesquisa dos níveis de gama glutamil transferase como marcador biológico do alcoolismo em operários. In: XVII Semana da Biologia, set, 2007, Cascavel. Unioeste.
20. Ferraz ML. Laboratório em hepatologia. São Paulo: Associação Paulista de Estudos do Fígado, APEF, 2008.
21. Gonçalves CS, Gomes MPZ, Gonçalves PL, Gonçalves LL, Fausto Pereira FEL. Hepatite Alcoólica. *JBG, J. bras. gastroenterol.* Rio de Janeiro, 2006 out./dez; (2):59-68.
22. Mincis M. Interpretação da elevação sérica de enzimas hepáticas em pacientes assintomáticos. *Rev. Bras. Med., São Paulo, v.58, n.4, p.38-46, 2001.*
23. Ravel, R. Laboratório clínico: aplicações clínicas dos dados laboratoriais. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.
24. Basseggio AM. Aspectos sociais e hepatotóxicos da exposição pela bebida alcoólica: uma revisão. Novo Hamburgo:Feevale, 2010.

Correspondência

Elisa Maria Rodriguez Pazinato Telli
Av: Marechal Castelo Branco, 170 – Universitário
88509-900 – Lages, SC

Fatores que influenciam a não realização do exame de Papanicolaou e o impacto de ações educativas

Factors associated with not performing Pap smear test and the impact of educational activities

Aline Gomes de Azevedo¹

Itamar Bezerra Cavalcante¹

Jônatas Bezerra Cavalcante¹

Luciôla Abílio Diniz Melquiades de Medeiros Rolim²

Resumo

Objetivo: O trabalho teve como objetivo identificar as causas da não realização do exame de Papanicolaou, como também a aplicação de palestras educativas, visando observar se havia mudança na percepção acerca do exame citopatológico. **Métodos:** A pesquisa foi de caráter descritivo e quantitativo, realizada no município de Brejo do Cruz, PB, onde 97 mulheres responderam a um questionário antes e depois da realização de uma palestra. **Resultados:** Das participantes da pesquisa, 81% afirmaram ter conhecimento da importância do exame, porém a grande maioria nunca o realizou ou realizou há mais de três anos por vergonha, medo e falta de tempo. Após a palestra, um novo questionário foi aplicado com as mulheres que se fizeram presentes ao evento. Apenas 34% compareceram e relataram a importância das palestras; destas, 97% afirmaram que se submeteriam ao exame. **Conclusão:** Os principais motivos que levam à não realização do exame de Papanicolaou são medo, vergonha e falta de tempo, sendo as ações educativas de suma importância, pois através delas pode-se alterar a percepção em relação às formas de prevenção do câncer do colo uterino e da frequência de realização do exame de Papanicolaou.

Palavras-chave

Exame de Papanicolaou; Prevenção; Neoplasia; Colo do útero

INTRODUÇÃO

O câncer do colo uterino (CCU) representa um sério problema de saúde pública, devido às suas altas taxas de incidência e mortalidade na população feminina,⁽¹⁻³⁾ sendo a terceira neoplasia mais frequente nesta população, atrás apenas do câncer de mama e do colorretal, e a quarta causa de morte de mulheres por câncer no Brasil. Dados apontam que no ano de 2016 há uma estimativa de 16.340 casos novos.⁽⁴⁾

A infecção pelo HPV (papiloma vírus humano) tem sido avaliada como um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do CCU, sendo os subtipos 16 e 18 os de maior prevalência.^(3,5) Podem-se citar outros fatores predisponentes para o aparecimento dessa neoplasia, tais como: multiplicidade de parceiros sexuais, baixas condições socioeconômicas, uso de contraceptivos orais, tabagismo e higiene íntima inadequada.⁽⁶⁾

O exame citológico ou de Papanicolaou tem se mostrado eficiente no que diz respeito ao rastreamento do CCU e na observação de alterações na cérvix uterina, sendo um método simples, de baixo custo, indolor e de fácil exe-

cução.^(3,5) O Ministério da Saúde segue a orientação da Organização Mundial da Saúde (OMS), que preconiza a realização do exame de Papanicolaou como método de rastreamento em mulheres com idade entre 25 e 64 anos e que já tiveram relação sexual, sendo necessária a realização a cada três anos, após dois resultados negativos em anos consecutivos.⁽⁶⁾

Apesar dos benefícios comprovados do exame de Papanicolaou no rastreamento e detecção precoce do CCU, ainda existe um número elevado de mulheres que não o realizam, e estudos têm mostrado que tais mulheres têm uma maior probabilidade de desenvolver esta neoplasia. Nestes casos, a detecção do CCU se dá constantemente em um estágio de caráter avançado, em que a paciente já não responde ao tratamento. Os motivos descritos na literatura que influenciam a não realização do exame são a vergonha de exibição da genitália, paradigmas, tabus e ausência de conhecimento sobre o câncer do colo do útero.⁽⁷⁾

Campanhas educativas vêm sendo executadas direcionadas para a população feminina e profissionais de saúde, estimulando a realização do exame de Papanicolaou.⁽⁸⁾ O programa “Viva Mulher”, lançado em 1996, o Programa

¹Estudante de Biomedicina das Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos, PB, Brasil.

²Mestrado em Bioquímica - Professora das Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos, PB, Brasil.

Instituição: Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos, PB, Brasil.

Artigo recebido em 09/06/2013

Artigo aprovado em 24/02/2016

Nacional de Controle do CCU e o crescimento de campanhas nacionais sistemáticas têm colaborado para a total cobertura do exame no país, porém, observa-se que as taxas de incidência e mortalidade ainda continuam desafiando as medidas até então adotadas, sinalizando possíveis deficiências no acesso, na promoção e na peculiaridade das referidas ações.⁽⁹⁾

Apesar do exame de Papanicolaou ser um importante método para rastreamento e detecção de alterações do colo do útero, ainda é evidenciado um alto índice de mulheres que não realizam o exame.⁽¹⁰⁾ Esse fato chama a atenção, pois se não há a realização frequente desse exame, conseqüentemente não haverá o diagnóstico precoce das possíveis lesões, que muitas vezes não são tratadas a tempo, podendo evoluir para um câncer do colo uterino. Diante disso, viu-se a necessidade da realização dessa pesquisa com o objetivo de avaliar as principais causas que levam muitas mulheres a não realizarem o exame de Papanicolaou, e mostrar, de forma clara e sucinta, por meio de palestras educativas, a importância da realização do mesmo, avaliando posteriormente se tais ações são capazes de alterar o perfil comportamental dessas mulheres frente à realização desse exame.

MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi do tipo exploratória descritiva, com análise quantitativa, realizada nas cinco Unidades de Saúde da Família (USFs) localizadas na zona urbana do município de Brejo do Cruz, PB. A população foi formada por mulheres na faixa etária entre 18 e 64 anos de idade, tendo sido realizada com uma amostragem de 97 mulheres de um total de 1.765 mulheres, com erro amostral de 10%.⁽¹¹⁾ A coleta de dados foi realizada no período de março a abril de 2013, com a aplicação de dois questionários. O primeiro foi realizado nos domicílios, abordando a caracterização socio-cultural e demográfica, identificação de fatores que interferiam na não realização do exame de Papanicolaou e avaliação do conhecimento a respeito do exame e em relação ao HPV. Já o segundo foi aplicado após palestra educativa, para avaliar o impacto dessas informações no aumento da adesão ao exame de Papanicolaou. Esta pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa das Faculdades Integradas de Patos com protocolo de nº 194/2012 e, mediante a sua aprovação, foi iniciada a coleta de dados, levando em consideração a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, que trata dos aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos.

RESULTADOS

Da primeira etapa da pesquisa participaram 97 mulheres que responderam a um questionário no domicílio. A

idade das participantes variou entre 18 e 50 anos de idade, sendo a maioria casada e com o ensino fundamental incompleto (Tabela 1).

Tabela 1- Caracterização da amostra quanto ao grau de escolaridade, estado civil e idade

Variáveis		
Escolaridade		
Não alfabetizada		14,43%
Fundamental incompleto		65,97%
Fundamental completo		7,21%
Médio incompleto		5,15%
Médio completo		6,18%
Superior completo		1,03%
Estado civil		
Solteira		21,64%
Casada		36,08%
União estável		30,92%
Viúva		11,34%
Idade		
18-20		1,03%
21-30		23,71%
31-40		16,49%
41-50		35,05%
51-60		21,64%
62-70		2,06%

Quando questionadas sobre a utilidade do exame de Papanicolaou, 81% responderam que o exame era importante para prevenir doenças como o câncer do colo do útero e 18% não souberam responder. Quanto à realização do Papanicolaou, 58% afirmaram já ter realizado, sendo que 45% destas não haviam realizado o exame há mais de três anos (Figura 1).

Em relação aos motivos descritos para a não realização do exame foram citados: a vergonha, o medo e a falta de tempo. Nenhuma referiu sentir dificuldade no acesso às Unidades de Saúde (Figura 2).

Em relação ao conhecimento acerca da prevenção do câncer do colo do útero, 47% relataram que sabiam como

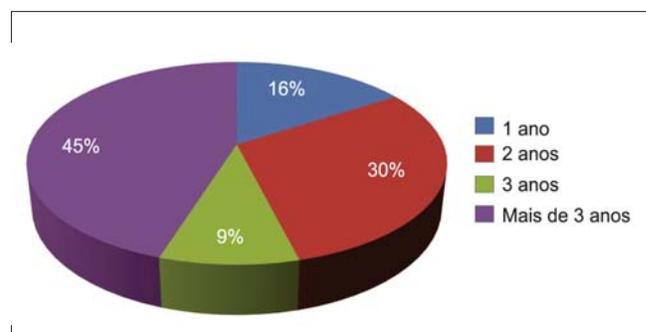


Figura 1. Intervalo de tempo decorrido do último citológico.

prevenir o câncer e 81% disseram que tinham conhecimento de que o exame de Papanicolaou diminuía os riscos de desenvolver câncer do colo do útero.

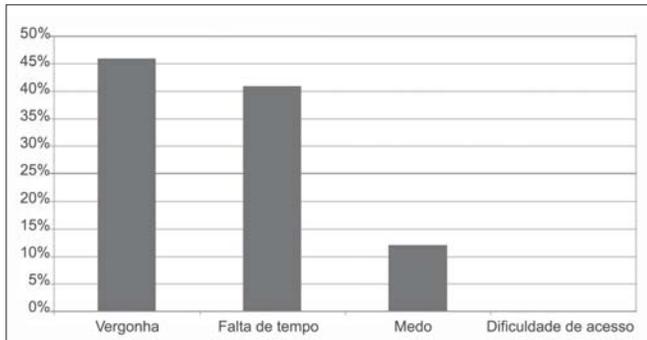


Figura 2. Motivos relacionados à não realização do Papanicolaou.

Das 97 mulheres que participaram da primeira etapa da pesquisa e que foram convidadas a participar da palestra, apenas 34% compareceram ao evento. A finalidade do segundo questionário era avaliar se após essas palestras haveria uma mudança do comportamento em relação ao exame por parte dessas mulheres; portanto, o segundo questionário só foi aplicado com as mulheres que estiveram presentes nas palestras. Das 33 mulheres que participaram da palestra, 33% nunca tinham realizado o exame, a maioria possuía ensino fundamental incompleto (24%) e a idade variava entre 40 e 60 anos. Após a palestra, 97% disseram que realizariam o exame e 36% ainda sentiriam dificuldade, mas realizariam mesmo assim.

Quando questionadas sobre o significado de HPV, 80% das mulheres responderam que não sabiam e a maioria das que sabiam não responderam de forma correta, antes da palestra. Após a palestra foi observada uma mudança significativa no que diz respeito ao conhecimento sobre HPV (Figura 3).

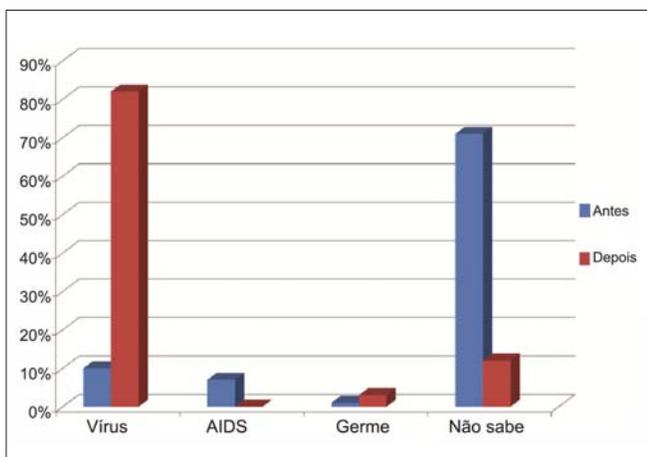


Figura 3. Conhecimento sobre HPV antes e depois da palestra.

Além do aumento significativo do conhecimento sobre o HPV, as mulheres puderam compreender a utilidade do Papanicolaou e a possibilidade de prevenção do CCU através desse exame (Figura 4).

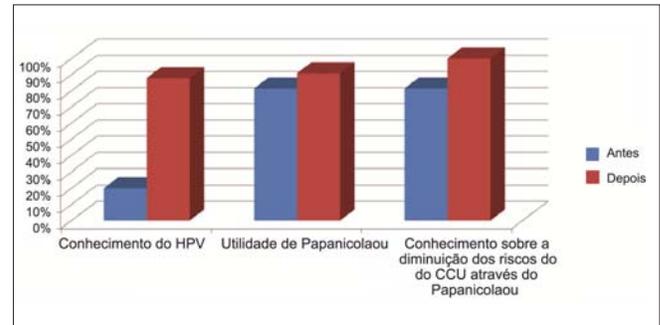


Figura 4. Conhecimento acerca do HPV, da importância do Papanicolaou e sua utilidade na prevenção do Câncer do Colo do Útero antes e após palestra educativa.

DISCUSSÃO

A maioria das mulheres afirmou já ter realizado o exame de Papanicolaou, no entanto um elevado percentual o realizara há mais de três anos. Resultado semelhante foi constatado por Vale et al.⁽¹²⁾ Este dado chama atenção visto que mulheres que nunca realizaram o exame ou que passam muito tempo sem realizá-lo estão mais propensas a desenvolver o CCU. A maioria tinha ensino fundamental incompleto, ou não era alfabetizada, o que pode explicar o fato de as mesmas não realizarem o exame demonstrando desconhecimento no que diz respeito à importância do mesmo, corroborando com estudos de Amorim et al.⁽⁷⁾ e Santos et al.,⁽¹³⁾ que relacionaram o baixo nível de escolaridade com a não adesão das mulheres ao Papanicolaou. Segundo Fernandes et al.,⁽¹⁴⁾ mulheres que têm um nível de escolaridade maior apresentam posicionamento mais adequado no que diz respeito ao exame.

Quanto ao estado civil, a maioria era casada e com união estável. O risco de mulheres casadas desenvolverem infecções transmissíveis é menor visto que elas têm apenas um parceiro sexual.⁽¹³⁾ Estudos mostram que a não adesão ao exame é quatro vezes maior em mulheres que não são casadas.⁽¹⁵⁾ Em relação à idade, a maioria estava numa faixa etária de 21 a 50 anos. O Ministério da Saúde recomenda a realização do Papanicolaou em mulheres que estejam na faixa etária entre 25 e 64 anos de idade e que já tenham iniciado a atividade sexual,⁽⁶⁾ visto que é nessa faixa etária que elas estão mais propensas a desenvolver o CCU. Apesar dessa recomendação, 42% da população estudada nunca realizou o exame.

Os principais motivos descritos para a não realização do exame foram vergonha, falta de tempo e medo.

Segundo Ferreira,⁽¹⁾ as mulheres relataram vergonha ou medo em se expor, especialmente ao médico, além da falta de tempo devido à correria do dia a dia. Casarin et al.⁽¹⁶⁾ relataram que o medo é como um sentimento de inquietação frente a um perigo real ou imaginário, e que o medo das mulheres era relacionado ao resultado do exame e à preocupação de estarem com alguma doença. Duavyet al.⁽¹⁷⁾ destacaram que as mulheres chegavam à Unidade de Saúde com pouco conhecimento a respeito de como é realizado o exame e, quando se deparavam frente ao profissional de saúde, se sentiam objeto de investigação e relacionavam a exposição da genitália à sexualidade, surgindo assim o sentimento de vergonha.

Em relação ao conhecimento sobre o exame de Papanicolaou, 81% das mulheres responderam que o exame era importante para prevenir doenças, principalmente o câncer do colo do útero, demonstrando assim conhecimento sobre o mesmo; em contrapartida, apesar de haver todo esclarecimento a respeito do exame, a maioria não aderiu à prática do mesmo, contrastando com os estudos realizados com japonesas,⁽¹⁸⁾ que relatam que mulheres que têm conhecimento sobre a finalidade do exame procuram mais os serviços de saúde para submeter-se ao mesmo. No estudo de Casarin et al.⁽¹⁶⁾ foi observado que, apesar de as mulheres reconhecerem o exame como uma importante ferramenta de prevenção e cuidado com a saúde, elas procuravam os serviços de saúde apenas quando apresentavam sintomas.

A maioria das mulheres demonstrou desconhecimento a respeito do HPV, e as que diziam saber tinham conhecimento distorcido. O HPV é tido como principal fator de risco para o câncer do colo do útero, sendo necessária a realização de ações educativas, visando esclarecer as mulheres a respeito não só do HPV, mas como das vertentes associadas ao CCU.^(3,5) Santos et al.⁽¹³⁾ relataram desconhecimento por parte das mulheres sobre o CCU e seus fatores de risco, mencionando a necessidade de melhor esclarecimento, principalmente de ações educativas a respeito da doença, realizada pelo profissional de saúde.

Após as palestras houve mudança significativa da percepção das mulheres em relação ao exame, sendo relatado pelas mesmas a importância da realização desses eventos. Vários estudos foram realizados, indicando a relevância de ações educativas no sentido de esclarecer a população sobre as formas de prevenção do câncer do colo do útero e da importância da realização do exame de Papanicolaou.^(1,5,7,8,16)

CONCLUSÕES

Apesar do conhecimento relatado pelas mulheres em relação a importância do Papanicolaou, esse conhecimento não foi suficiente para que as mesmas aderissem à prá-

tica do exame, visto que muitas delas não o realizava há muito tempo. Os principais motivos que influenciava a não realização do Papanicolaou foram a vergonha, a falta de tempo e o medo.

A realização das palestras provocou uma mudança de comportamento dessas mulheres em relação ao exame, reforçando que ações educativas são de suma importância para a população feminina, pois por meio delas pode-se alterar a percepção dessas mulheres em relação às formas de prevenção do CCU e da frequência com que elas praticam o exame de Papanicolaou.

Agradecimentos

A todas as mulheres que participaram dessa pesquisa, à Secretária Municipal de Saúde do Município de Brejo do Cruz, aos Agentes Comunitários de Saúde.

Abstract

Objective: This work aimed to identify the causes associated with non-performance of Pap smear as well as the implementation of educational lectures, in order to observe if there was change in perception about the Pap test. **Methods:** It was descriptive and quantitative research, held in the town of Brejo do Cruz, PB, where a questionnaire was administered to 97 women before and after a lecture. **Results:** 81% affirmed that they had knowledge about the importance of the Pap Test, but the vast majority reported never having a Pap smear test or has done for more than three years. Among the main barriers against testing, shame, fear and lack of time were the most notable. After the lecture, a new questionnaire was applied with women who were present at the event. Only 34% attended and reported the importance of lectures and 97% reported that they were able to be submit to Pap test. **Conclusion:** The main barriers against testing was shame, fear and lack of time were. The educational activities were very important, since they were able to change the perception about the prevention of the cervical cancer and in the frequency in doing Pap test.

Keywords

Pap smear test; Prevention; Neoplasm; Uterine cervix

REFERÊNCIAS

1. Ferreira MLSM. Motivos que influenciam a não realização do exame de Papanicolaou segundo a percepção de mulheres. Esc. Anna Nery Rev. Enferm. 2009;13(2):378-84.
2. Fonseca LA, Ramacciotti Ade S, Eluf Neto J. Mortality trends from uterine cervical cancer in the city of São Paulo from 1980 to 1999. Cad Saude Publica. 2004 Jan-Feb;20(1):136-42. [Article in Portuguese]
3. Pankin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005 Mar-Apr;55(2):74-108.
4. Ministério da Saúde (BR), Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativas do Câncer do colo do útero. INCA [internet]. 2016 fev. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/tabelaestados.asp?UF=BR>
5. Trottier H, Franco EL. Human papillomavirus and cervical cancer: burden of illness and basis for prevention. Am J Manag Care. 2006 Dec;12(17 Suppl):S462-72.
6. Ministério da Saúde (BR), Controle do Câncer do Colo do Útero. Inca [internet]. 2016 fev. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_uterio/deteccao_precoce.

7. Amorim VMSL, Barros MBA, César CLG, Carandina L, Goldbaum M. Fatores associados à não realização do exame de Papanicolaou: um estudo de base populacional no Município de Campinas, Brasil. *Cad Saúde Publica*. 2006;22(11):2329-38.
8. Valente CA, Andrade V, Soares MBO, Silva SR. Conhecimento de mulheres sobre o exame de Papanicolaou. *Rev. Esc. de Enferm. Universidade de São Paulo*. 2009;43(2):1193-8.
9. Albuquerque KM, Frias PG, Andrade CLT, Aquino EML, Menezes G, Szwarcwald CL. Cobertura do teste de Papanicolaou e fatores associados a não-realização: um olhar sobre o Programa de Prevenção do Câncer do colo do Útero em Pernambuco, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2009;25(2):301-9.
10. Ministério da saúde (BR), Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2008: incidência de câncer no Brasil, 2008.
11. Richardson RJ. Pesquisa social: métodos e técnicas. 3ª edição. São Paulo: Atlas; 1999. p. 334.
12. Vale DB, Morais SS, Pimenta AL, Zeferino LC. Assessment of the cervical cancer screening in the Family Health Strategy in Amparo, São Paulo State, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2010 Feb;26(2):383-90. [Article in Portuguese]
13. Santos MS, Macêdo AP, Leite MAG. Percepção de usuárias de uma Unidade de Saúde da Família acerca da prevenção do câncer do colo do útero. *Revi. APS, Juiz de Fora*. 2010;13(3):310-19.
14. Fernandes JV, Rodrigues SH, Costa YG, Silva LC, Brito AM, Azevedo JW, et al. Knowledge, attitudes, and practices related to Pap test by women, Northeastern Brazil. *Rev Saude Publica*. 2009 Oct;43(5):851-8. [Article in Portuguese]
15. Koval AE, Riganti AA, Foley KL. CAPRELA (Cancer Prevention for Latinas): findings of a pilot study in Winston-Salem, Forsyth County. *N C Med J*. 2006 Jan-Feb;67(1):9-15.
16. Casarin MR, Piccoli Jda C. Education in health for prevention of uterine cervical cancer in women in Santo Ângelo, state of Rio Grande do Sul, Brazil. *Cien Saude Colet*. 2011 Sep;16(9):3925-32. [Article in Portuguese]
17. Duavy LM, Batista FL, Jorge MS, dos Santos JB. Women's perceptions of preventive examinations for cervical-uterine cancer: a case study. *Cien Saude Colet*. 2007 May-Jun;12(3):733-42. [Article in Portuguese]
18. Chubaci RY, Merighi MA, Yasumori Y. A Japanese woman living with cervical uterine cancer: a case study with the social phenomenology approach. *Rev Esc Enferm USP*. 2005 Jun;39(2):189-94. [Article in Portuguese]

Correspondência

Luciôla Abílio Diniz Melquiades de Medeiros Rolim
Rua Horácio Nóbrega, s/n - Belo Horizonte
58704-000 – Patos, PB

Análise de leucócitos em urina de pacientes com uroculturas positivas

Analysis of leukocytes in urine from patients with positive urine cultures

Fernando Luiz Affonso Fonseca¹

Priscila Mendes Santos²

Thais Moura Gáscon Belardo³

Alexandre Luiz Affonso Fonseca⁴

Luciana Zambeli Caputto⁵

Beatriz da Costa Aguiar Alves⁶

David Feder⁷

Ligia Ajaimé Azzalis⁸

Virginia Berlanga Campos Junqueira⁸

Marcelo Rodrigues Bacci⁷

Resumo

Objetivo: Este estudo analisou se existe relação entre os casos de urocultura positiva com os números de leucócitos aumentados na urina. **Métodos:** Foram analisadas uroculturas positivas de oitenta pacientes no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, entre outubro de 2012 e fevereiro de 2013. A contagem dos leucócitos foi realizada por meio da sedimentoscopia. **Resultados:** Das oitenta uroculturas positivas, 67% pertenceram ao sexo feminino e 50% corresponderam à faixa etária de adultos, seguidos de 49% de idosos. O patógeno mais isolado nas uroculturas positivas foi a *Escherichia coli* com 47,5%. O número de leucócitos, nas uroculturas positivas para infecção do trato urinário (ITU), foi de 22% para <10.000/mL e 68% >10.000/mL. Estudos mostram que o número de leucócitos é considerado anormal somente acima de 10.000/mL, sugerindo ITU. **Conclusão:** Os resultados mostraram em uroculturas positivas valores inferiores a 10.000/mL na urina. Assim, propõe-se rever os valores de referência e não descartar a realização da urocultura, mesmo que apresente baixo número de leucócitos.

Palavras-chave

Infecção; Urina; Leucócitos

INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) é a infecção mais comum que acomete os seres humanos, sendo que as causas mais complicadas são aquelas em que os pacientes possuem anormalidades anatômicas ou funcionais do trato urinário. A definição utilizada para designar uma ITU é a presença de proliferação bacteriana em qualquer segmento do sistema urinário, que possui como característica ser estéril em sua constituição interna; todavia, fungos, vírus e parasitas também podem ser a causa da ocorrência.⁽¹⁾

O diagnóstico de ITU é feito com bases nos sintomas clínicos e laboratoriais. O exame de urina tem papel fundamental para realização do diagnóstico e na escolha da terapêutica⁽²⁾ e é composto pelo exame físico-químico e a sedimentoscopia; quando a fase físico-química encontra-se

em normalidade, discute-se a não realização da etapa da sedimentoscopia. No Brasil, é comumente empregada a realização do exame completo mesmo que a primeira etapa seja ausente de alterações, já que a realização da sedimentoscopia na verificação de fatores desencadeantes de reações inflamatórias, tais como hemácias, leucócitos, cristais e outras células do epitélio do trato urinário, consegue demonstrar indícios de reações infecciosas e/ou inflamatórias.⁽³⁾

A urocultura é considerada o método "padrão-ouro" para a realização do diagnóstico de ITU; entretanto, trata-se de método oneroso e laborioso, de forma que os laboratórios necessitam de alternativas mais eficientes de triagem que ofereçam o resultado mais rápido e com menor custo.^(4,5)

Frente às ITU e às suas reinfecções, deve-se precaver o desenvolvimento de cicatrizes renais, de hipertensão

¹PhD. Faculdade de Medicina do ABC – FMABC – Santo André, SP, Brasil e Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – Diadema, SP, Brasil.

²Faculdade de Medicina do ABC – FMABC – Santo André, SP, Brasil.

³Mestre. Faculdade de Medicina do ABC – FMABC – Santo André, SP, Brasil.

⁴MSc. Universidade de São Paulo – USP – São Paulo, SP, Brasil.

⁵Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP – São Paulo, SP, Brasil.

⁶PhD. Pesquisador pleno. Universidade de São Paulo – USP – São Paulo, SP, Brasil.

⁷MD, PhD. Faculdade de Medicina do ABC – FMABC – Santo André, SP, Brasil.

⁸PhD. Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – Diadema, SP, Brasil.

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

Conflito de interesses: sem conflito de interesses

Artigo recebido em 22/12/2015

Artigo aprovado em 12/03/2016

arterial e de insuficiência renal crônica. Encontram-se ainda divergências a respeito das solicitações das uroculturas para a condução da investigação clínica e controle de infecções. Assim, alguns pesquisadores indicam a realização de forma sistemática de urocultura de controle 48 horas após o início da antibioticoterapia para comprovar a esterilização da urina. Por sua vez, a Academia Americana de Pediatria recomenda a realização de urocultura de controle apenas nos casos em que não se verifica a evolução clínica esperada nas primeiras 48 horas de antibioticoterapia. A utilidade da urocultura, principalmente de controle, e a importância clínica da febre às 48 horas de antibioticoterapia ainda estão indefinidas.⁽⁶⁾

No exame laboratorial de urinálise, por sua vez, quando se quantifica baixo número de leucócitos na fase físico-química, pode ocorrer de não suceder a fase posterior de sedimentoscopia, já que esta fase é vista como de triagem. Assim, os médicos entendem que não há presença de ITU e não administram a terapêutica aos pacientes. É importante ressaltar que, quando a infecção ainda não é aparente, os pacientes podem deixar de ser tratados logo no início, aumentando o risco de uma infecção invasiva, mesmo na faixa etária infantil com apresentação de sintoma febril, de forma que são discutidos protocolos sobre a triagem do exame urinário.⁽¹⁾

É significativo recordar que o exame simples de urina apresenta um alto valor preditivo negativo, ou seja, quando ausentes sinais sugestivos de infecção urinária, aproximadamente 90% das mulheres encontram-se sem bacteriúria. As sociedades médicas internacionais ainda recomendam a realização da cultura de urina de rotina no rastreamento pré-natal da infecção urinária para precaver a gestante assintomática e o feto. Entretanto, em muitos hospitais, o exame de urocultura não é concedido em serviços de pré-natal.⁽⁷⁾

O presente estudo analisou prospectivamente casos de urocultura positiva correlacionados com o número de leucócitos obtidos pela fase de sedimentoscopia em amostras de pacientes de um hospital de grande porte da região do Grande ABC, São Paulo.

MATERIAL E MÉTODOS

Os dados para a pesquisa foram coletados, prospectivamente, em pacientes atendidos pelo Laboratório de Análises Clínicas de um hospital de grande porte da região do ABC, São Paulo; as amostras foram analisadas no Laboratório de Análises Clínicas da FMABC. Analisaram-se oitenta uroculturas positivas no período de outubro de 2012 a fevereiro de 2013, provenientes de pacientes hospitalizados e ambulatoriais.

Os pacientes, no momento da coleta para exames de urina, receberam orientações de como deveriam proceder

à coleta da amostra de urina para minimizar erros pré-analíticos, como aqueles relacionados à higiene genital inadequada.

Definiu-se como adulto o indivíduo com idade superior a 18 anos, e, como idoso, aqueles com idade superior a 60 anos; crianças, aqueles com idade inferior a 12 anos, e adolescentes, com idade entre 12 anos e 18 anos.

As amostras de urinas foram coletadas utilizando-se recipientes estéreis e encaminhadas para o setor de microbiologia. Com auxílio de alça calibrada 0,01 mL, as amostras foram semeadas nos meios como o agar Cled (Merck) e agar MacConkey (Merck) e incubadas a 37°C por 24 horas.

As culturas que apresentaram o crescimento superior a 100.000 UFC/mL foram consideradas positivas e encaminhadas para identificação microbiana por meio de provas bioquímicas tradicionais intituladas no procedimento padrão do laboratório. No setor de urinálise, foram realizados os exames de urina de rotina, avaliação bioquímica por meio das fitas reagentes (Prodimol®, EUA) e sedimentoscopia.

Na fase de sedimentoscopia, realizou-se a contagem de leucócitos na câmara de Neubauer com a lente de aumento de 40x.

Ética

Os procedimentos descritos estão de acordo com os princípios éticos estabelecidos (CNS 196/96 e Declaração de Helsinki). O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local (protocolo 023/ 2012).

RESULTADOS

Das oitenta uroculturas positivas analisadas pelo Laboratório de Análises Clínicas da FMABC, 67% pertenciam ao sexo feminino e 33%, ao sexo masculino. Em relação à faixa etária dos pacientes avaliados, a maioria concentrou-se entre 50% adultos (n=40) e 49% idosos (n=39) e 1%, crianças e adolescentes.

A distribuição dos patógenos de acordo com a faixa etária evidenciou a presença de *Escherichia coli* em 1% das crianças, em 20% dos adultos e em 26,25% dos idosos (Tabela 1). Além deste, outros patógenos foram encontrados: *Escherichia coli* (47,5%), *Klebsiella pneumoniae* (25%), *Pseudomonas aeruginosa* (6,5%), *Candida* sp. (6,5%), *Proteus* sp. (3,75%), *Enterococcus* sp. (3,75%), *Acinetobacter* sp. (2,5%), *Enterobacter cloacae* (2,5%) e *Staphylococcus* sp. (2,5%).

Constatou-se pela sedimentoscopia que 22% das uroculturas positivas apresentaram número de leucócitos inferior a 10.000/mL e 78%, acima de 10.000/mL.

A Tabela 2 demonstra a frequência dos isolados em uroculturas positivas que apresentaram menos de

Tabela 1 - Patógenos isolados nas uroculturas positivas, distribuídos de acordo com a faixa etária

Patógeno	Criança	Adulto	Idoso
<i>Candida</i> sp.	0	04 (5%)	01 (1, 25%)
<i>Escherichia coli</i>	01 (1%)	16 (20%)	21(26,25%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	12 (15%)	08 (10%)
<i>Acinetobacter</i> sp.	0	02 (2,5%)	0
<i>Enterococcus</i> sp.	0	01 (1,25%)	02 (2,5%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	03 (3,75%)	02 (2,5%)
<i>Proteus</i> sp.	0	01 (1,25%)	02 (2,5%)
<i>Staphylococcus</i> sp.	0	01 (1,25%)	01 (1,25%)
Total	01 (1%)	40 (50%)	39(49%)

Tabela 2 - Patógenos isolados nas uroculturas positivas, distribuídos de acordo com o nº de leucócitos encontrados na sedimentoscopia

Patógeno	Grupo 1 <10.000/mL	Grupo 2 >10.000/mL	Total
<i>Candida</i> sp.	03 (3,75%)	02 (2,5%)	5 (6,25%)
<i>Escherichia coli</i>	06 (7,5%)	32 (40%)	38 (47,5%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	06 (7,5%)	14 (17,5%)	20 (25%)
<i>Acinetobacter</i> sp.	0	02 (2,5%)	02 (2,5%)
<i>Enterococcus</i> sp.	0	03 (3,75%)	03 (3,75%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	02 (2,5%)	03 (3,75%)	05 (6,25%)
<i>Proteus</i> sp.	0	03 (3,75%)	03 (3,75%)
<i>Staphylococcus</i> sp.	0	02 (2,5%)	02 (2,5%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	02 (2,5%)	02 (2,5%)
Total	18 (22%)	62 (78%)	80 (100%)

10.000/mL leucócitos na urina. Para as uroculturas positivas com valores de leucócitos acima de 10.000/mL, observaram-se as demais bactérias isoladas.

O Grupo 1 (leucócitos <10.000/mL) era composto em sua maioria por indivíduos do sexo feminino (55%). Os 18 casos de urocultura positiva com o número de leucócitos inferior a 10.000/mL foram agrupados de acordo com a faixa etária: 72%, adultos, 22%, idosos e 6%, crianças.

DISCUSSÃO

Foram obtidas oitenta amostras positivas de urocultura, com predomínio de infecção do trato urinário no sexo feminino (68%) corroborando com outros trabalhos já realizados.⁽⁸⁻¹¹⁾ Sabe-se que as mulheres são mais suscetíveis a esse tipo de infecção do trato urinário em decorrência da proximidade da região perineal e menor comprimento uretral.^(2,12) No sexo masculino, as infecções são menos frequentes pelo maior comprimento uretral e presença de propriedades antimicrobianas do líquido prostático.^(2,8)

É importante acrescentar que a maior incidência de urocultura positiva foi encontrada em adultos (50%), seguidos pelos idosos (49%). A ocorrência da ITU é concomitante com o início da atividade sexual já na adolescência e ingresso na vida adulta e aumenta nos homens com o aparecimento da doença prostática e, nas mulheres, com a presença de incontinência urinária e menopausa.^(11,13,14)

De acordo com os resultados das uroculturas, os patógenos mais associados nos pacientes idosos foram similares aos de outros autores. Normalmente, parte desses idosos chega ao hospital com a doença, enquanto que outros as adquirem durante a internação hospitalar, devido ao uso frequente de sondagem vesical de demora, incontinências urinárias com uso de fraldas e histórico de uso de antibióticos.⁽¹⁵⁾

As crianças tiveram baixo número de urocultura positiva, visto que se obteve apenas um caso no decorrer de três meses de levantamento de dados. Em crianças, a ITU é ocasionada, no primeiro ano de vida, no sexo masculino, devido ao maior número de malformações congênitas. No entanto, durante a infância, as meninas são mais acometidas devido ao fator anatômico.⁽¹³⁾

O patógeno mais frequentemente isolado nas uroculturas foi a *Escherichia coli* (47,5%), fato também relatado por outros pesquisadores.^(2,8,9,10,16) A *Klebsiella pneumoniae*, por sua vez, tem se destacado, uma vez que foi isolada com grande frequência (25%) nas amostras aqui analisadas.⁽¹³⁾ Esses patógenos, juntamente com o *Proteus mirabilis* e o *Enterococcus faecalis*, são microrganismos que residem na flora intestinal, o que facilita o acesso à bexiga pela curta uretra feminina.⁽¹²⁾

Patógenos menos usuais em ITU, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp., *Candida* sp., *Enterobacter cloacae*, também foram identificados em menores proporções do que em outros estudos.^(4,15) O *Staphylococcus* sp. (frequência encontrada de 2,5%) é tido como um patógeno oportunista de ITU que ocorre especialmente em mulheres jovens, sexualmente ativas.⁽²⁾

Na leitura do sedimento urinário, os leucócitos são considerados anormais em contagens acima de 10.000/mL, independentemente de sua morfologia.^(13,14)

Em análise realizada por Cavali & Belangero,⁽¹⁷⁾ o número de leucócitos presentes em seis casos de 11 uroculturas positivas foi maior ou igual a 100.000/mL. Todavia, os resultados mostrados neste estudo apontam 22% de uroculturas positivas com o número de leucócitos inferior a 10.000/mL. Nesses casos, foram isolados os seguintes patógenos: *Escherichia coli* (7,5%), *Klebsiella pneumoniae* (7,5%), *Candida* sp.(3,75%) e *Pseudomonas aeruginosa* (2,5%). Apesar de não se encontrarem dados semelhantes na literatura para esses patógenos de urocultura positiva com contagem de leucócitos inferior a 10.000/mL, esses microrganismos são frequentes na ITU e merecem destaque.⁽⁸⁻¹⁰⁾

Houve maior ocorrência de amostras positivas de urocultura em mulheres, independentemente da contagem leucocitária na análise do sedimento urinário.⁽⁸⁾

CONCLUSÕES

Os dados demonstram que a relação do número de leucócitos relatados na leitura do sedimento da urina de rotina com a do patógeno isolado, a faixa etária e o sexo dos pacientes foi variável, não apresentando um padrão nos resultados de uroculturas positivas. Assim, sugere-se uma revisão nos valores de referência dos leucócitos e nos protocolos laboratoriais de avaliação da ITU.

Por fim, alguns pacientes apresentaram amostras de uroculturas positivas com um número de leucócitos inferior a 10.000/mL na sedimentoscopia da urina (estas amostras continham valores de leucócitos dentro da faixa de 0-10.000/mL). Isso é uma evidência de que não se deve descartar a realização da urocultura quando solicitada por um clínico, mesmo que a amostra apresente baixo número de leucócitos.

Abstract

Objective: This study aimed to examine whether there is a relationship between cases of positive urine culture with the numbers of leukocytes.

Methods: Positive urine cultures of eighty patients were analyzed at Clinical Laboratory of the Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, from October 2012 to February 2013. The white blood cell count was performed by sediment. **Results:** Of the eighty positive urine cultures, 67% were female and 50% correspond to the age range of adults, followed by 49% of seniors. The most frequently isolated pathogen in positive urine cultures was *Escherichia coli* with 47.5%. The number of leukocytes in positive culture urine for urinary infection was from 22% to 10.000/mL and 68% to >10000/mL. Studies show that the number of leukocytes is considered abnormal only above 10.000/mL, suggesting the infection. **Conclusion:** The results showed positive urine cultures in amounts less than 10000/mL urine. Thus, it is suggested to review the benchmarks and do not rule out the holding of urine culture, even be a low number of leukocytes.

Keywords

Infection; Urine; Leukocytes

REFERÊNCIAS

- Bonsu BK, Harpet MB. Leukocyte counts in urine reflect the risk of concomitant sepsis in bacteriuric infants: A retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2007 Jun 13;7:24.
- Camargo ILBC, Maschietto A, Salvino C, Darini ALC. Diagnóstico Bacteriológico das infecções do trato urinário - uma revisão técnica. *Medicina, Ribeirão Preto* 2001;34:70-8.
- Costaval AJ, Massote PA, Cerqueira MMC, Costaval AP, Auler A, Martins GJ. Qual o valor da sedimentoscopia em urinas com características físico-químicas normais? *J. Bras. Patol. Med. Lab.* [online]. 2001;37(4):261-5. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442001000400007>
- Martino MDV, Toporovski J, Mimica IM. Métodos bacteriológicos de triagem em infecções do trato urinário na infância e adolescência. *J Bras Nefrol.* 2002;24(2):71-80.
- Ramos-Pollis TZ, Pizzolitto EL, Pizzolitto AC. Aplicabilidade do TTC para a detecção de bacteriúria. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2008;29(1):107-8.
- Cunha O, Garrido A, Gonçalves M, Ferreira G, Marques E, Vilarinho A. Utilidade da urocultura de controlo na infecção urinária. *Acta Pediátrica Portuguesa* 2010;41(2):51-3.
- Guerra LQVG, Souza RSA, Costas FB, Nascimento FRQ, Amaral MA, Serafim ACP. Exame simples de urina no diagnóstico de infecção urinária em gestantes de alto risco. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(11):488-93.
- Horner R, Vissotto R, Mastella A, Salla A, Meneghetti B, Nara L, et al. Prevalência de microrganismo em infecções do trato urinário de pacientes atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria. *RBAC.* 2006;38(3):147-150.
- Mora JF, Menezes I, Requia MK, Sardilha CU. Perfil dos pacientes com infecções do trato urinário diagnosticados no município de Flor do Sertão, SC. *RBAC.* 2008;40(4):321-3.
- Muller EV, Santos DF, Correa NAB. Prevalência de microrganismos em infecções do trato urinário de pacientes atendidos no laboratório de análises clínicas da Universidade Paranaense - Umuarama - PR. *RBAC* 2008;40(1):35-7.
- Vieira JMS, Saraiva RMC, Mendonça LCV, Fernandes VO, Pinto MRC, Vieira ABR. Suscetibilidade antimicrobiana de bactérias isoladas de infecção do trato urinário de pacientes atendidos no Hospital Universitário Bettina Ferro de Souza, Belém-PA. *RBAC.* 2007;39(2):119-21.
- Trabulsi LR, Alterthur F, Gompertz OF, Candeias JAN. *Microbiologia.* 3ª. Ed. São Paulo, Editora Atheneu, p.353-354, 2002.
- Heilberg IP, Schor N. Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário - ITU. *R Ass Med Brasileira.* 2003;49(1):109-16.
- Silva CHPM. Urocultura. *NewsLab.* 2008;88:132-7.
- Dallacorte RR, Schneider RH, Benjamin WW. Perfil das infecções do trato urinário em idosos hospitalizados na Unidade de Geriatria do Hospital São Lucas da PUCRS. *Scientia Medica.* 2007;17(4):197-204.
- Pires MCS, Frota KS, Martins Jr PO, Correia AF, Cortez-Escalante JJ, Silveira CA. Prevalência e suscetibilidade bacterianas das infecções comunitárias do trato urinário, em Hospital Universitário de Brasília, no período de 2001 a 2005. *Rev Soc Bras Med Tropical.* 2007;40(6):643-7.
- Cavali ML, Belangero VMS. Papel da bacterioscopia da urina como triagem na solicitação de urocultura em serviço de atenção primária. *Rev Paul Pediatr.* 2001;19(3):117-21.

Correspondência

Fernando Luiz Affonso Fonseca

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)

Av. Príncipe de Gales, 821 – Bairro Príncipe de Gales

09060-650 – Santo André, SP

E-mail: profferfonseca@gmail.com

Importância do controle glicêmico como forma de prevenir complicações crônicas do *diabetes mellitus*

The importance of glycemic control on the prevention of chronic complications of diabetes mellitus

Lamara Saron da Silveira Medeiros¹

Lamarta Salomé da Silveira Medeiros²

Allana Michely Batista de Moraes³

Luciola Abílio Díniz Melquíades de Medeiros Rolim⁴

Resumo

Objetivo: O presente estudo teve por objetivo correlacionar os valores da HbA1c com o estilo de vida e possíveis complicações crônicas decorrentes do descontrole glicêmico em pacientes diagnosticados com *diabetes mellitus* tipo II (DMT2). **Métodos:** A amostra foi constituída por 68 pacientes diabéticos cadastrados no programa Hiperdia das Unidades de Estratégia de Saúde da Família, da cidade de Santa Luzia, Paraíba. Foi aplicado um questionário relacionado ao DMT2 e posteriormente realizada a coleta sanguínea, tendo sido coletada uma amostra de 3 mL de sangue total de cada participante. Após a coleta, a amostra foi transferida para um tubo de ensaio contendo o anticoagulante ácido etilendiamino tetra-acético (EDTA). Para a realização do teste de HbA1c foi utilizado o método de cromatografia de afinidade ao ácido borônico. **Resultados:** Dos 68 participantes da pesquisa, 32,4% (22) eram do sexo masculino. Em relação à faixa etária observou-se maior predominância entre idosos com idade acima dos 60 anos, representando 75% (51) dos casos. A maioria dos entrevistados apresentou baixa escolaridade, com ensino fundamental incompleto (55,9%). Quanto à história familiar, 79,4% (54) possuem histórico de diabetes na família. A maioria dos indivíduos 72,1% (49) referiu não realizar nenhum tipo de atividade física, tendo sido observado ainda que 64,7% (41) estavam acima do peso ideal. Da população estudada, 23,5% (16) apresentaram complicações decorrentes do DMT2. **Conclusão:** Mostra-se necessária a realização de programas educacionais com uma linguagem mais acessível, buscando a compreensão e o interesse da população na adesão ao tratamento.

Palavras-chave

Diabetes mellitus; Estilo de vida; Hiperglicemia

INTRODUÇÃO

O *diabetes mellitus* (DM) é definido como um grupo de doenças metabólicas, caracterizado por hiperglicemia persistente, decorrente de defeitos na secreção e/ou ação da insulina. O *diabetes mellitus* tipo 2 (DMT2) é o mais frequente, variando da resistência para a falta de insulina no organismo devido a uma falha secundária nas células β do pâncreas.⁽¹⁾

Há uma grande preocupação com o controle dos níveis glicêmicos, visto que, em longo prazo, a hiperglicemia culmina em processos patológicos intensos, podendo causar complicações, disfunções e insuficiência de vários ór-

gãos e, portanto, comprometer a autonomia e a qualidade de vida do indivíduo acometido.⁽²⁾

O diagnóstico correto e precoce do diabetes é extremamente importante para o tratamento eficaz e preventivo de complicações. Dentre os exames laboratoriais frequentemente utilizados para nortear as direções terapêuticas está a hemoglobina glicada, também conhecida como HbA1c.⁽³⁾

A importância da HbA1c como parâmetro para o controle glicêmico deve-se ao fato desta refletir a glicemia média durante vários meses e ter forte valor preditivo para possíveis complicações decorrentes do DM.⁽⁴⁾

Tais complicações poderão ser reduzidas, ou evitadas, após mudanças no estilo de vida e controle dos níveis

¹Faculdades Integradas de Patos – FIP. Patos, PB, Brasil.

²Enfermeira. Especialista em Saúde da Família Pelas Faculdades Integradas de Patos – FIP. Patos, PB, Brasil.

³Professora Especialista das Faculdades Integradas de Patos – FIP. Patos, PB, Brasil.

⁴Professora Mestre das Faculdades Integradas de Patos FIP. Patos, PB, Brasil.

Instituição: Fundação Francisco Mascarenhas Faculdades Integradas de Patos – FIP. Patos, PB, Brasil.

Suporte Financeiro: Despesas com o projeto financiadas pelos próprios pesquisadores

Artigo recebido em 06/06/2015

Artigo aprovado em 07/03/2016

glicêmicos. O presente estudo teve por objetivo correlacionar os valores da HbA1c com o estilo de vida e possíveis complicações crônicas decorrentes do descontrole glicêmico em pacientes diagnosticados com *diabetes mellitus* tipo II, cadastrados no programa Hiperdia das Unidades de Estratégias de Saúde da Família, da cidade de Santa Luzia, Paraíba.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa quantitativa, envolvendo pacientes com DMT2, cadastradas no programa Hiperdia nas Unidades de Estratégia de Saúde da Família, localizadas na zona urbana, da cidade de Santa Luzia, Paraíba. Inicialmente foi feito um levantamento pelos agentes comunitários de saúde, nas cinco ESFs, onde foram encontrados 296 usuários portadores de DMT2. Procedeu-se posteriormente ao cálculo do tamanho da amostra, utilizando-se o aplicativo EpilInfo™, versão 3.5.2, por meio do utilitário STATCALC.

A amostra do estudo foi probabilística, selecionada por meio da técnica de amostragem simples. Para o seu cálculo foi considerada a seguinte fórmula: $n = N \cdot Z^2 \cdot p \cdot (1-p) / Z^2 \cdot p \cdot (1-p) + e^2 \cdot (N-1)$. Onde (n) = tamanho amostral mínimo; (p) = porcentagem pelo qual o fenômeno ocorre, (Z_{α} (95%) = 1,96) = intervalo de confiança de 95%, (N) = população finita de 296 pessoas com DMT2, e (me) = margem de erro de 5%.

De acordo com os cálculos, a amostra foi constituída por 68 pacientes que atendiam aos seguintes critérios de inclusão estabelecidos neste estudo: estarem cadastrados no programa Hiperdia em uma das cinco ESFs, terem idade acima dos 30 anos e terem assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Foram excluídos da pesquisa pacientes com DMT1 ou que não possuíam condições físicas e psicológicas para participar.

Foi aplicado um questionário elaborado a partir de dados relacionados ao DMT2 descritos na literatura. Foram coletadas informações a respeito da caracterização da amostra, fatores de risco, complicações e controle glicêmico através da HbA1c. Procedeu-se posteriormente à coleta sanguínea, não tendo sido necessário jejum antecedente ao exame pelos participantes, onde foram coletados 3 mL de sangue total obtido preferencialmente por punção venosa periférica, preferencialmente em fossa cubital.

Após a coleta, a amostra foi transferida para um tubo de ensaio contendo o anticoagulante ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA), tendo sido o mesmo muito bem homogeneizado.

Para a realização do teste de HbA1c foi utilizado o método de cromatografia de afinidade ao ácido borônico,

mediante o analisador *NycoCard® READER II* certificado pela *National Glycohemoglobin Standardization Program - USA (NGSP)*.

Para a análise dos resultados da HbA1c dos pacientes com DMT2, foram consideradas as recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes,⁽⁵⁾ que preconiza como valores ideais aqueles menores ou iguais a 6,5%.

O estudo foi autorizado pela Secretaria Municipal de Saúde de Santa Luzia e aprovado pelo Comitê de Ética das Faculdades Integradas de Patos (protocolo nº: 1.002.264). Após sua aprovação, a pesquisa foi realizada obedecendo aos critérios éticos, em consonância com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, especificamente o artigo III, que trata dos aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos, garantindo assim o anonimato, a privacidade e o direito a desistência em qualquer etapa da pesquisa.⁽⁶⁾

RESULTADOS

A amostra foi formada por 68 pacientes diabéticos, sendo 67,6% (46) do sexo feminino. Em relação à faixa etária, foi observado maior predomínio de idosos com idade acima dos 60 anos, representando 75% (51) dos casos e menor predomínio da população mais jovem, com idade de 30 a 39 anos, com 5,9% (4) dos casos. A maioria dos entrevistados apresentou baixa escolaridade, sendo que 55,9% (38) apresentavam apenas ensino fundamental incompleto e 26,5% (18) nunca haviam frequentado a escola (Tabela 1).

Tabela 1 - Caracterização da amostra de acordo com o sexo, idade e escolaridade.

Caracterização da Amostra	Nº	Valor%
Sexo		
Masculino	22	32,4
Feminino	46	67,6
Idade		
30 a 39	4	5,9
40 a 49	4	5,9
50 a 59	9	13,2
60 a 69	21	30,9
70 a 79	20	29,4
80 a 89	10	14,7
Escolaridade		
Ensino Fundamental Incompleto	38	55,9
Ensino Fundamental Completo	1	1,5
Ensino Médio Incompleto	1	1,5
Ensino Médio Completo	5	7,4
Ensino Superior Incompleto	1	1,5
Ensino Superior Completo	4	5,9
Sem Escolaridade	18	26,5

*Fonte: Dados do estudo, 2015.

Quanto aos fatores de risco associados ao DMT2, 79,4% (54) dos entrevistados possuíam histórico de diabetes na família, 72,1% (49) referiram não realizar nenhum tipo de atividade física e 42,6% (29) responderam que não possuíam uma dieta recomendada para diabéticos.

Para classificar o estado nutricional dos indivíduos, segundo o índice de massa corporal (IMC), foi utilizado o ponto de corte preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS).⁽⁷⁾ Foi observado que a maioria dos pacientes (64,7% (41) estava acima do peso, sendo 42,6% pré-obesos (IMC entre 25,0 a 29,9), 14,7% com obesidade grau I (IMC entre 30,0 a 34,9 kg/m²) e 7,4% com obesidade grau II (IMC entre 35,0 a 39,9 kg/m²). O tabagismo também foi pesquisado, sendo que 4,4% dos entrevistados eram tabagistas no período da pesquisa (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição dos fatores de risco para o DMT2

Características	Nº	Valor (%)
Histórico Familiar		
Sim	54	79,4
Não	14	20,6
Prática de Atividade Física		
Sim	19	27,9
Não	49	72,1
Dieta		
Sim	39	57,4
Não	29	42,6
IMC		
Normal	24	35,3
Pré-obeso	29	42,6
Obeso I	10	14,7
Obeso II	5	7,4
Tabagista		
Sim	3	4,4
Não	65	95,6

*Fonte: Dados do estudo, 2015.

Quanto ao tempo de diagnóstico, 77,9% dos indivíduos tinham DMT2 há 10 anos ou mais (Gráfico 1).

Da população estudada, 23,5% (16) apresentaram complicações decorrentes do DMT2. Dentre os que apresentaram complicações, 68,8% (11) dos indivíduos tinham o valor da HbA1c maior que 6,5%. Entre os que apresentaram HbA1c alterada, 81,8% (9) afirmaram saber das complicações que o diabetes mal controlado poderia causar.

As complicações associadas ao DMT2 mais prevalentes podem ser observadas no Gráfico 2. Foi observado que 94,1% (64) dos pacientes ainda desconhecem a HbA1c (Gráfico 3). Foi observado ainda que 86,8% (59) dos diabéticos relataram já ter recebido orientações sobre o DMT2, na própria ESF, 11,8% no hospital e 4,4% através de outros meios (televisão, livros e revistas).

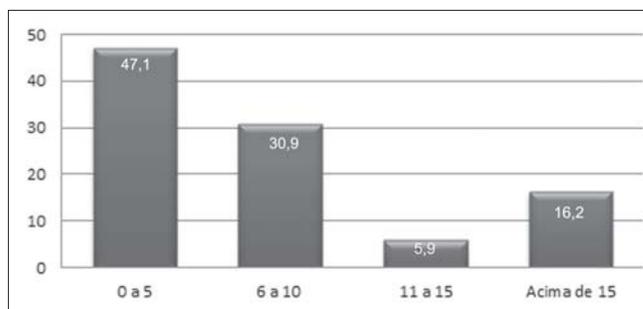


Figura 1. Tempo de convivência com o DMT2.

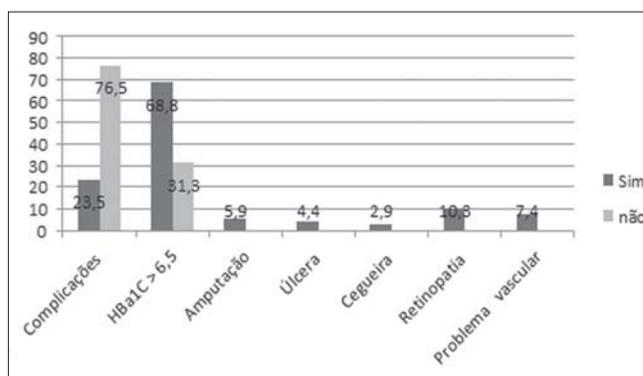


Figura 2. Principais complicações associadas ao DMT2.

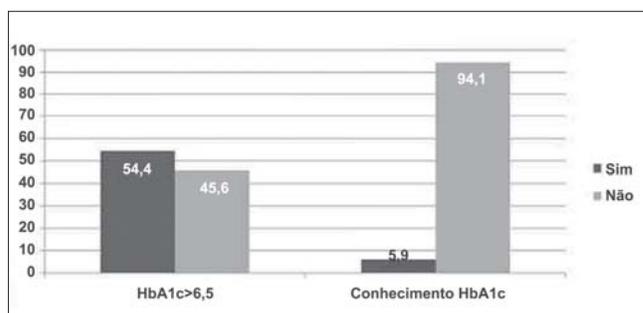


Figura 3. Controle glicêmico e conhecimento do teste da HbA1c.

DISCUSSÃO

Foi observado que 67,6% da amostra pertence ao gênero feminino. Esse dado pode estar relacionado ao fato de que as mulheres têm um maior cuidado com a própria saúde, ou, ainda, uma maior acessibilidade aos serviços de saúde, fazendo com que estas sejam diagnosticadas mais precocemente que os homens.⁽⁸⁾

No presente estudo foi observado também uma maior prevalência do DMT2 em pessoas com idade acima dos 60 anos. Estudos nacionais e internacionais têm demonstrado que o DM tem um pico de incidência ao redor dos 50 anos de idade, com a prevalência de 97% dos indivíduos. Com o aumento da expectativa de vida, as pessoas tornaram-se mais suscetíveis às doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Dentre estas doenças, destaca-se prin-

principalmente o *diabetes mellitus* (DM).⁽⁹⁾ Além disso, com o envelhecimento, ocorrem aumento e redistribuição do tecido adiposo, havendo aumento progressivo da quantidade de gordura abdominal, o que predispõe o indivíduo a maiores complicações metabólicas devido à menor extração de insulina pelo fígado, ao aumento na síntese hepática de glicose e à redução da captação de glicose pelos tecidos periféricos.⁽¹⁰⁾

A baixa escolaridade é concordante com outros estudos, como o de Araújo et al.,⁽¹¹⁾ que constataram que a maioria dos seus entrevistados era analfabeta (40,5%) ou tinha o ensino fundamental incompleto (30,4%). No entanto, existe também pesquisa com dados contrários aos deste estudo, mostrando uma prevalência de alfabetizados de 82%.⁽¹²⁾

Esta diferença pode estar relacionada às características regionais, já que o primeiro foi realizado em uma cidade da região nordeste e o segundo no Centro-Oeste. Segundo dados do Censo IBGE, a região nordeste apresenta maior taxa de analfabetismo com 59,1% de pessoas sem instrução e fundamental incompleto.⁽¹³⁾

A elevada prevalência de analfabetismo pode ainda ser explicada pela prevalência de pessoas idosas na amostra, já que as taxas de analfabetismo aumentam nas faixas de idade mais elevadas.⁽¹⁴⁾

Dentre os entrevistados, 79,4% apresentavam histórico de diabetes na família, dado importante, pois familiares de primeiro grau de pessoas com DMT2 apresentam de duas a seis vezes mais chance de desenvolver diabetes, se comparado com pessoas sem histórico familiar.⁽¹⁵⁾

Um estudo realizado com 21 idosos com idade igual ou superior a 60 anos e menor que 75, diagnosticados com DMT2, observou que aqueles que possuíam histórico familiar foram diagnosticados com 30,54 anos em média, e os que não tinham histórico familiar foram diagnosticados com 61,75 anos em média, ou seja, o fator hereditário contribuiu para o surgimento precoce do DMT2.⁽¹⁶⁾

Um número considerável dos entrevistados (72,1%) declarou-se sedentário. Dados semelhantes foram encontrados no estudo de Silva et al.,⁽¹⁷⁾ onde 63,24% dos indivíduos responderam não praticar atividade física. O exercício físico melhora a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina pelas células, além de contribuir decisivamente para a saúde pública, com forte impacto na redução dos custos com tratamentos.⁽¹⁸⁾

A prática regular de exercício físico resulta em benefícios significativos para os portadores de DMT2, como a redução da glicemia após a realização do exercício, redução da glicemia de jejum, da hemoglobina glicada (HbA1c), bem como melhora da função vascular.⁽¹⁹⁾

Quanto à dieta, 57% relataram adesão. Este fato é de grande importância já que a educação nutricional é um dos pontos fundamentais no tratamento do DMT2; sem uma ali-

mentação saudável não é possível obter um controle metabólico adequado.⁽²⁰⁾

Este fato foi ratificado em um outro estudo, que demonstrou que, após três anos de acompanhamento, os indivíduos alocados no grupo de mudança do estilo de vida (dieta e exercício) tiveram uma diminuição do risco de evoluir para o diabetes de 58%, que foi significativamente superior (58% vs. 31%) aos que utilizaram medicamentos (metformina).⁽²¹⁾

A adesão à dieta parece não ter influenciado na redução de peso, pois verificamos que o somatório entre pré-obeso e obesidade representa a condição de maioria, com 64,7% da população estudada acima do peso. Esses resultados corroboram com o estudo de Barrile et al.,⁽²²⁾ onde 83,82% da população relataram adesão à dieta hipoglicêmica, porém, apenas 19,11% dos indivíduos estavam no peso ideal. Sabe-se que a obesidade aumenta a resistência à insulina e a intolerância à glicose, exacerbando as anormalidades metabólicas no DMT2, aumentando o risco de doenças cardiovasculares.

Este fato pode ser explicado devido à prática de uma dieta inadequada e ineficiente da população. As recomendações da dieta orientada nos serviços de saúde são reconhecidas pelos diabéticos como fatores essenciais para controle da doença. No entanto, não seguir à risca essas recomendações não impede que os pacientes considerem que controlam a alimentação, sugerindo que o significado de controle lhes é peculiar, de forma que evitam alguns tipos de alimentos em determinadas ocasiões, mas não se privam totalmente deles.⁽¹⁸⁾

O tabagismo também foi pesquisado, e apenas uma minoria dos entrevistados era tabagista no período da pesquisa. Dados semelhantes aos achados de Sousa et al.⁽¹⁾ onde apenas 12,4% dos participantes afirmaram ser tabagistas. O tabagismo tem uma menor contribuição para o desenvolvimento do DMT2. Pesquisas evidenciam que o fator de risco mais importante é o sobrepeso.⁽¹⁴⁾

O tempo de diagnóstico é um indicador importante no estudo dos usuários com DMT2, pois quanto maior o tempo de diagnóstico, maior a incidência e prevalência de complicações. É importante destacar a dificuldade para se determinar com exatidão o tempo da doença, devido ao período assintomático que precede o estabelecimento do diagnóstico.⁽¹⁴⁾

De acordo com a literatura, o bom controle da HbA1c reduz o risco de complicações micro e macrovasculares no DMT2, devendo a normalização desse parâmetro ser objetivo central no planejamento da assistência a esta clientela.⁽⁴⁾

A maioria dos entrevistados que apresentaram complicações decorrentes do DMT2 não mostrou um bom controle da HbA1c, apesar dos mesmos relatarem conhecimento a respeito do bom controle glicêmico como forma de prevenir possíveis complicações. Este fato pode ser explicado

devido a parte dos diabéticos aderir apenas de modo muito limitado às medidas terapêuticas propostas pelos profissionais de saúde.⁽²⁴⁾

As complicações visuais foram as prevalentes. A retinopatia diabética (RD) é uma das maiores causas de cegueira irreversível no mundo, sendo considerada uma das complicações mais temidas pelos pacientes diabéticos. Estima-se que, após 15 anos do diagnóstico da doença, 80% dos portadores de DM2 apresentem algum grau de retinopatia.⁽²⁵⁾

A doença vascular periférica (DVP) foi a segunda morbidade diabética com maior prevalência neste estudo. A duração do DM e a hiperglicemia se associam positivamente à presença e gravidade desta doença. Pacientes sintomáticos devem realizar exercícios físicos supervisionados pelo menos três vezes/semana; além disso, todos os pacientes com DVP devem ser orientados quanto à prevenção de problemas relacionados ao pé diabético e à dor em repouso. A ulceração ou a gangrena do pé devem ser tratadas de imediato. A revascularização cirúrgica deve ser indicada na presença de claudicação incapacitante ou isquemia crítica, representada por dor em repouso e/ou lesão trófica.⁽²⁶⁾

Dos entrevistados, 4,4% apresentaram úlceras nos pés e 5,9% realizaram amputações de membros inferiores. A prevalência de úlceras nos pés atinge de 4% a 10% dos diabéticos; 40% a 60% das amputações, não traumáticas de membros inferiores, ocorrem em diabéticos, sendo que 85% destas são precedidas de úlceras nos pés. No Brasil, estima-se que ocorram 40 mil amputações por ano em sujeitos diabéticos.⁽²⁷⁾

Na população estudada, 54,4% apresentaram alterações da HbA1c, concordando com os estudos de Viana e Rodriguez,⁽²⁸⁾ onde 76% dos participantes da pesquisa apresentaram níveis de HbA1c maior ou igual a 6,5%.

Neste estudo, a maioria dos entrevistados relatou receber orientações e ter conhecimento sobre a doença, no entanto observamos que ocorre um descontrole glicêmico nesta população, valendo salientar que 94,1% ainda desconhecem o teste da HbA1c. É de grande importância que os serviços de saúde e os próprios indivíduos conheçam o papel desse método para um bom controle glicêmico.⁽³⁾

Um estudo descritivo, de natureza qualitativa, demonstrou que o conhecimento sobre a doença e suas causas se dá muitas vezes de forma simplória e empírica, evidenciando a presença de lacunas nas orientações oferecidas pelos profissionais. Contudo, é importante ressaltar que ter conhecimento sobre a doença nem sempre é garantia de mudança de comportamento, pois para isto são necessárias condições essenciais que independem da vontade das pessoas. Nesse contexto, destacam-se os fatores econômicos, sociais, culturais e motivacionais dos indivíduos e da comunidade e a implantação de políticas públicas voltadas para a promoção da saúde.⁽²⁹⁾

Estudos mostram que as maiores dificuldades encontradas em relação à adesão ao autocuidado estão relacionadas ao cumprimento da dieta e exercício físico que reflete de forma significativa sobre os níveis de HbA1c dessas pessoas.⁽³⁰⁾

CONCLUSÃO

Houve uma grande correlação entre os níveis elevados de HbA1c com o estilo de vida inadequado adotado pelos participantes da pesquisa, assim como com os altos índices de complicações crônicas observadas.

Mostra-se necessária a realização de programas educativos com uma linguagem mais acessível, buscando a compreensão e o interesse da população, favorecendo, assim, a adesão ao tratamento no que se refere, principalmente, à mudança no estilo de vida, contribuindo para o controle glicêmico adequado como forma de reduzir ou prevenir complicações.

Agradecimentos

A toda a equipe das Unidades de ESF e aos preceptores do BIOLAB.

Abstract

Objective: The present study aimed to correlate the HbA1c values to the lifestyle and possible chronic complications resulting from the uncontrolled glucose levels in patients diagnosed with type II diabetes mellitus (T2DM).

Methods: The sample was constituted of 68 diabetic patients registered in the HIPERDIA program of the Family Health Strategy Units, of the municipality of Santa Luzia, Paraíba. A questionnaire related to the T2DM was applied and posteriorly the collection of blood was carried out and samples of 3ml of total blood were collected from each participant. After the collection, the sample was transferred to a test tube containing the anticoagulant ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA). For the HbA1c test the boronic acid affinity chromatography method was used. **Results:** Amongst 68 participants of the research, 32.4% (22) were male. In relation to the age group it was observed a greater predominance among the elderly aging above 60 years, representing 75% (51) of the cases. The majority of those interviewed presented low levels of education, with incomplete primary level (55.9%). As for the family history, 79.4% (54) had a history of diabetes in the family. The majority of the individuals 72.1% (49) referred to not carry out any form of physical activity, and was also observed that 64.7% (41) were above the ideal weight. 23.5% (16) of the studied population presented complications resulting from the T2DM. **Conclusion:** The implementation of educational programs with an accessible language has shown to be necessary, seeking the understanding and interest of the population in the adherence to the treatment.

Keywords

Diabetes mellitus; Lifestyle; Hyperglycemia

REFERÊNCIAS

1. Sousa JNL, Nóbrega DRM, Arakii AT. Perfil e percepção de diabéticos sobre a relação entre diabetes e doença periodontal. *Odontol UNESP*. 2014 July-Aug; 43(4): 265-272.
2. Antão JYFL, Dantas MNL, Martins AAA. Complicações do diabetes mellitus: uma reflexão acerca da atuação do enfermeiro. *Revista e-ciência*. 2013 out; 1(1).

3. Lopes FM, Araújo ET, Silva K J, Silva MC, Cruz RO, Lisboa ES. Avaliação da hemoglobina glicada como importante marcador do diabetes mellitus. *Ensaio e ciência, C. Biológicas Agrárias e da saúde*. 2011;(3):65-82.
4. Alencar AMPG, Zanetti ML, Araújo MFM, Freitas RWJF, Marinho NBP, Damasceno MMC. Avaliação de resultados em um serviço de atenção secundária para pacientes com Diabetes mellitus. *Acta Paul Enferm*. 2012;25(4):614-8.
5. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2014-2015/Sociedade Brasileira de Diabetes, [Internet]. São Paulo: AC Farmacêutica, 2015. [acesso em 2015 mar 12]. Disponível em: <http://bibliofarma.com/diretrizes-da-sociedade-brasileira-de-diabetes-2014-2015>.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução N° 466, de 12 de dezembro de 2012. *Diário Oficial União*. 2013 jun. 13; Seção 1. p.94.
7. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2009/2010 / ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. [Internet] 3.ed. Itapevi, SP 2009. [acesso em 2015 mar 10]. Disponível em: http://www.abeso.org.br/pdf/diretrizes_brasileiras_obesidade_2009_2010_1.pdf.
8. Zavatini MA, Obreli-Neto PR, Cuman RKN. Estratégia saúde da família no tratamento de doenças crônico-degenerativas: avanços e desafios. *Rev Gaúcha Enferm*. Porto Alegre (RS). 2010 dez;31(4): 647-54.
9. Torres HC, Pace AE, Stradioti MA. Análise sociodemográfica e clínica de indivíduos com diabetes tipo 2 e sua relação com o autocuidado. *Cogitare Enferm*. 2010 jan-mar;15(1):48-54.
10. Santos PA, Pinho CPS. Diabetes mellitus em pacientes coronariopatas: prevalência e fatores de risco cardiovascular associado. *Rev Bras Clin Med*. São Paulo. 2012 nov-dez;10(6):469-75.
11. Araújo MFM, Gonçalves TC, Damasceno MMC, Caetano Já.- Adesão de diabéticos ao tratamento medicamentoso com hipoglicemiantes orais. *Esc Anna Nery Rev Enferm*. 2010 abr-jun;14(2): 361-67.
12. Silveira JAA, Resende HMP, Lucena Filho AM, Pereira JG. Características da assistência à saúde a pessoas com Diabetes mellitus acompanhadas na Unidade de Saúde da Família Pedregal II, em Cuiabá, MT: reflexões para a equipe de saúde. *O Mundo da Saúde*, São Paulo. 2010;34(1):43-49.
13. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010 [internet] [acesso em 2015 mar 23]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/mapa_site/mapa_site.php#populacao.
14. Rodrigues DF, Brito GEG, Sousa NM, Rufino TMS, Carvalho TD. Prevalência de Fatores de Risco e Complicações do Diabetes Mellitus Tipo 2 em Usuários de uma Unidade de Saúde da Família; *Rev. Bras de Ciências da Saúde*. 2011; 15(3):277-86. DOI:10.4034/RBCS.2011.15.03.03.
15. Medeiros CCM, Bessa GG, Coura AS, França ISX, Sousa FS. Prevalência dos fatores de risco para diabetes mellitus de servidores públicos. *Rev. Eletr. Enf.* [Internet]. 2012 [acesso em 2015 abr 18]; 14(3):559-69. Disponível em: https://www.fen.ufg.br/fen_revista/v14/n3/pdf/v14n3a12.pdf.
16. Cardozo ACO, Martins CRAL. Correlação Entre o Envelhecimento e a Hereditariedade no Desenvolvimento de Diabetes Mellitus Tipo 2: Um Estudo Transversal Analítico. *Rev. de Divulgação Científica Sena Aires*. 2012 jul-dez;(2):133-40.
17. Rempel C, Strohschoen AAG, Hoerlle JL, Sartori MAB, Busch GC, Périco E, Pozzobon A, Carreno I, Bosco SMD, Agostini C, Benini EB. Perfil dos usuários de Unidades Básicas de Saúde do Vale do Taquari: fatores de risco de diabetes e utilização de fitoterápicos. *ConScientiae Saúde*. 2010;9(1):17-24.
18. Silva MR, Augusto RS, Martins OA. Determinação do teor de glicose no sangue em diferentes períodos de jejum alimentar. *Rev Eletrônica de Educação e Ciência*. [Internet]. 2012 [acesso em 2015 mar 12];2(2):13-20. Disponível em: http://fira.edu.br/revista/reec_vol2_num2_pag13.pdf
19. Arsa G, Lima L, Almeida SS, Moreira SR, Campbell CSG, Simões HG. Diabetes Mellitus tipo 2: Aspectos fisiológicos, genéticos e formas de exercício físico para seu controle. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum*. 2009;11(1):103- 11.
20. Oliveira PB, Franco LJ. Consumo de adoçantes e produtos dietéticos por indivíduos com diabetes melito tipo 2, atendidos pelo Sistema Único de Saúde em Ribeirão Preto, SP. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010;54(5):455-62.
21. Diabetes prevention program research group - reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. [internet] 2002 [acesso em 2015 mar 13]; 346(6):393-03. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa012512>.
22. Barrile SR, Ribeiro AA, Costa APR, Viana AA, Conti MHS, Martinelli B. Comprometimento sensorio-motor dos membros inferiores em diabéticos do tipo 2. *Fisioter. Mov.*, Curitiba. 2013 jul-set; 26(3): 537-48.
23. Faria MTG, Zanetti ML. Desafio para a atenção em saúde: adesão ao tratamento e controle metabólico em pessoas com diabetes mellitus tipo 2, no município de Passos, MG. [Tese] [Internet]. Ribeirão Preto: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP; 2011. [acesso em 2015 abr 2]. Disponível em: <file:///C:/Users/Lamara/Downloads/HELOISATURCATTGIMENESFARIA.pdf>.
24. Guerra MTBPF, Pena MMF. Empoderamento da pessoa com diabetes tipo 2. [Tese] [internet]. Beja: Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Beja, 2012. [Acesso em 2015 jan 13]. Disponível em: <http://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/3949/1/Empoderamento%20da%20Pessoa%20com%20Diabetes%20Tipo%202%20-Teresa%20Guerra.pdf>.
25. Dias AFG, Vieira MF, Rezende MP, Oshima A, Muller MEW, Santos MEX, Serracarbassa PD. Perfil epidemiológico e nível de conhecimento de pacientes diabéticos sobre diabetes e retinopatia diabética. *Rev Arq Bras Oftalmol*. 2010;73(5):414-18.
26. Triches C, Schaan BDA, Gross JL, Azevedo MJ. Complicações macrovasculares do diabetes melito: peculiaridades clínicas, de diagnóstico e manejo. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(6):698-708.
27. Tavares DMS, Dias FA, Araújo LR, Pereira GA. Perfil de clientes submetidos a amputações relacionadas ao diabetes mellitus. *Rev Bras Enferm*, Brasília. 2009 nov-dez;62(6):825-30.
28. Viana MR, Rodriguez TT. Complicações cardiovasculares e renais no diabetes mellitus. *Rev. Ci. med. biol.*, Salvador. 2010 set/dez;10 (3):290-96.
29. Baggio SC, Sales CA, Marcon SS, Santos AL. Percepção de pessoas com diabetes sobre a doença e os motivos de rehospitalização: estudo descritivo. *Online braz j nurs* [Internet]. 2013 [acesso em 2015 abr 20];12(2):501-10. Disponível em: <http://www.objnursing.uff.br/index.php/nursing/article/view/4080>
30. Coelho ACM, Pace AE. Autocuidado das pessoas com diabetes mellitus tipo 2 um seguimento ambulatorial.. [Tese] [internet]. Ribeirão Preto: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP; 2013. [acesso em 2015 abr 20]. Disponível em: <file:///C:/Users/Lamara/Downloads/ANNACLAUDIAMARTINSCOELHO.pdf>

Correspondência

Lamara Saron da Silveira Medeiros
Rua Horácio Nóbrega, S/N - Belo Horizonte
58704-000 – Patos - PB, Brasil

Soroprevalência da toxoplasmose em pacientes HIV reagentes atendidos pelo SAE/CTA

Seroprevalence of toxoplasmosis among HIV positive patients treated by SAE/CTA

Jéssica Lopes Fontoura¹

Renan Melo de Lara¹

Cintia Regina Mezzomo Borges²

Júlio César Miné³

Resumo

Objetivo: Este trabalho teve como objetivo verificar a soroprevalência da toxoplasmose em pacientes HIV positivos atendidos pelo SAE/CTA do município de Ponta Grossa correlacionando a soropositividade com os dados clínicos dos pacientes, bem como verificar o conhecimento sobre a patologia. **Métodos:** **Resultados:** O grupo pesquisado envolveu 38 pacientes, sendo 23 do sexo feminino e 15 do sexo masculino. Do total de pacientes, mais da metade já realizou exames para toxoplasmose (26 pacientes), destes, 84,6% apresentaram sorologia reagente para IgG. **Conclusão:** Considerando os dados de soroprevalência da toxoplasmose encontrados nos protocolos investigados e a dimensão das consequências da reativação dessa infecção, é nítida a necessidade de um maior acompanhamento bem como a necessidade de informação à população sobre as formas de transmissão.

Palavras-chave

HIV; Toxoplasmose; Encefalite

INTRODUÇÃO

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) foi descoberta em 1981 nos Estados Unidos quando um tipo raro de câncer e infecção pulmonar incomum foi diagnosticado em indivíduos jovens, previamente saudáveis. O quadro clínico apresentava alterações significativas do sistema imunológico, relacionadas principalmente com a imunidade celular, demonstrando um número muito baixo de linfócitos T CD4+ circulantes nesses pacientes.

Em 1983, um vírus foi identificado como agente etiológico: Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). O vírus pertence à família dos retrovírus, que possuem RNA como material genético, sendo que a enzima transcriptase reversa permite a utilização do RNA como molde para síntese de DNA. As manifestações clínicas do HIV devem-se à disfunção imunológica decorrente da infecção. Inicialmente esta disfunção foi atribuída à predileção do HIV pelos linfócitos T auxiliares (*T helper* ou linfócitos CD4+). A imunossupressão está ligada ao efeito citopático, ou seja, infecção e destruição pura e simples das células CD4+ havendo imunossupressão.⁽¹⁾

Infecções oportunistas são um dos principais fatores de risco de morte entre os pacientes afetados pelo HIV.⁽²⁾

A toxoplasmose apresenta-se como uma infecção oportunista em pacientes imunocomprometidos, sendo potencialmente grave em casos como HIV, infecção do transplante e doenças malignas que recebem terapia de supressão imunológica, podendo resultar em toxoplasmose ocular e encefalite.⁽³⁻¹⁰⁾

O *Toxoplasma gondii* é o agente etiológico da toxoplasmose; trata-se de um protozoário intracelular obrigatório, um patógeno oportunista que vive em tecidos humanos e outros animais de sangue quente.⁽¹¹⁻¹³⁾ A toxoplasmose é uma zoonose de distribuição larga e alta prevalência em todo o mundo; acredita-se que um terço da população mundial esteja infectada.^(12,14,15)

A prevalência da infecção é dependente de hábitos sociais e culturais, fatores geográficos, climáticos e rotas de transmissão. Há indícios de que a maior prevalência ocorra em áreas quentes e úmidas, sendo um grande problema de saúde pública especialmente em países tropicais.^(16,17)

A toxoplasmose pode ser contraída através da ingestão de cistos presentes em carne crua ou mal cozida, pela ingestão de legumes ou água contaminada por oocistos esporulados através das fezes de felídeos, infecção por taquizoítos através de transmissão vertical durante a ingestão de leite num lactente cuja mãe adquiriu uma infecção primária por *T. gondii* ou horizontal por ingestão de qualquer tipo

¹Acadêmica (o) de Farmácia da Universidade Estadual de Ponta Grossa – UEPG – Ponta Grossa, PR, Brasil.

²Professora, Mestre da disciplina de Imunologia do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade Estadual de Ponta Grossa – UEPG – Ponta Grossa, PR, Brasil.

³Professor Doutor da disciplina de Parasitologia Clínica do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade Estadual de Ponta Grossa – UEPG – Ponta Grossa, PR, Brasil.

de leite, sendo este uma fonte potencial de infecção principalmente quando ingerido cru.^(3,12,18,19)

Nos adultos, o período de incubação da infecção pelo *T. gondii* varia de 10 a 23 dias.⁽²⁰⁾ Os felinos são a única forma conhecida de hospedeiros que podem libertar oocistos no ambiente através das fezes, vertendo milhões de oocistos infectantes durante um breve período de tempo.^(21,22)

Vários surtos de toxoplasmose têm sido relacionados com água, considerada um importante veículo de transmissão. Os oocistos de *T. gondii* podem persistir durante um longo período no ambiente e são altamente resistentes à inativação por vários procedimentos com reagentes químicos e processos de desinfecção utilizados por concessionárias de água.^(14,23,24)

Em seu ciclo de vida são identificados dois hospedeiros: o gato, que é o definitivo, apresenta um papel epidemiológico de extrema importância, e o homem, mamíferos e aves, hospedeiros intermediários.^(25,26) Seu ciclo complexo inclui a fase sexuada do parasita, que ocorre no trato gastrointestinal do hospedeiro definitivo, e a fase assexuada, no hospedeiro intermediário. A fase sexual gera oocistos infectantes, enquanto que a assexual produz taquizoítos (fase proliferativa) e, eventualmente, bradizoítos (cistos de tecido, forma latente). Existem três diferentes fases infecciosas no ciclo de vida de *T. gondii*, ou seja, taquizoítos, bradizoítos contidos nos cistos de tecido e esporozoítos dentro dos oocistos esporulados, que são infecciosas para hospedeiros intermediários e definitivos.⁽²⁷⁾

Quando a infecção atinge pessoas imunocompetentes, esta apresenta-se geralmente assintomática ou com sintomas benignos e autolimitada.^(10,28-31) Em pacientes saudáveis, após o desenvolvimento de uma resposta imune adequada, a infecção aguda torna-se crônica caracterizada pela persistência de cistos que permanecem dormentes no tecido hospedeiro.^(32,33)

Geralmente, em pacientes com HIV, a toxoplasmose é decorrente da reativação da infecção latente pela ruptura dos cistos, causando patologia grave em termos de mortalidade ou sequelas físicas e/ou psicológicas.^(32,34) A reativação da infecção nestes pacientes ocorre frequentemente quando os linfócitos T CD4+ caem para valores inferiores a 200 células/mL.^(35,36)

A toxoplasmose cerebral em pacientes HIV positivos é a infecção oportunista mais comum, em sua maioria se apresenta como lesões de massa cerebral, com dor de cabeça, confusão mental, febre, letargia, convulsões, paralisia de nervos cranianos, alterações psicomotoras, hemiparesia e/ou ataxia.^(37,38) Mesmo com o uso de HAART (terapia antirretroviral altamente ativa), a neurotoxoplasmose permanece como a causa prevalente das doenças neurológicas em pacientes HIV positivos, sendo particularmente grave entre os de maior imunossupressão e uma ausência de profilaxia.⁽³⁹⁾

Na fase aguda da infecção, ocorre inicialmente a produção de imunoglobulina M (IgM), seguida de imunoglobulina G (IgG), podendo produzir também imunoglobulina A (IgA) no caso de transmissão por via oral. A IgG persiste por toda a vida na grande maioria dos pacientes.⁽⁴⁰⁾ Devido à dificuldade para o isolamento do parasita, o diagnóstico normalmente baseia-se em métodos sorológicos com detecção de IgG, IgM e IgA específicos para o *T. gondii*.^(3,29)

Devido à gravidade e irreversibilidade das lesões causadas pelo *T. gondii*, o diagnóstico precoce bem como a distinção entre as fases aguda e crônica são essenciais para que seja feita a intervenção adequada e a limitação dos efeitos.^(28,41)

Este trabalho teve como objetivo verificar a soroprevalência da toxoplasmose em pacientes HIV positivos atendidos pelo Serviço de Atendimento Especializado/Centro de Testagem e Aconselhamento (SAE/CTA) do município de Ponta Grossa, correlacionando a soropositividade com os dados clínicos dos pacientes, bem como verificar o conhecimento sobre a patologia.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo retrospectivo foi iniciado após aprovação pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual de Ponta Grossa (COEP), protocolo número 035005/2013. Desenvolveu-se no período de julho a setembro de 2013, envolvendo 38 pacientes HIV positivos atendidos pelo SAE/CTA, de ambos os sexos e de faixas etárias variadas. Após uma breve explicação sobre o objetivo e a importância da pesquisa, todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Cada paciente recebeu um número único como código de identificação, garantindo a confidencialidade de sua identidade. Durante a aplicação dos TCLE os pacientes foram questionados quanto à forma de transmissão da toxoplasmose e sobre a ciência da realização ou não da sorologia.

Após a aplicação dos termos, foi realizada a análise dos prontuários dos pacientes sendo coletados os seguintes dados: sexo, idade, escolaridade, ocupação, sorologia para toxoplasmose, toxoplasmose cerebral, quantificação de linfócitos T CD4/CD8 e carga viral. Os dados obtidos foram avaliados por frequência simples.

RESULTADOS

O SAE/CTA do município de Ponta Grossa atende pacientes acometidos pelo vírus do HIV de toda a região dos Campos Gerais, que inclui os municípios de Ponta Grossa, Arapoti, Campo do Tenente, Cândido de Abreu, Castro, Ipiranga, Jaguariaíva, Ortigueira, Piraí do Sul, Porto Amazonas, Reserva, Telêmaco Borba, Tibagi, Balsa Nova, Carambeí, Campo Largo, Imbau, Ivaí, Lapa, Palmeira, Rio Negro, São José da Boa Vista, Teixeira Soares e Ventania.⁽⁴²⁾

O grupo pesquisado foi composto por 23 pacientes do sexo feminino e 15 do sexo masculino. A média de idade do grupo foi de 52 anos, variando de 29 a 75 anos. O nível de escolaridade foi considerado baixo, apenas 31, 6% dos pacientes possuíam ensino médio completo. A ocupação variou, prevalecendo, entre as mulheres, as donas de casa. Na Tabela 1 estão representados os dados relacionados com o perfil dos pacientes incluídos nesse estudo.

Durante o período em que foi realizada a aplicação dos TCLE, os pacientes foram questionados de maneira informal sobre a toxoplasmose e suas formas de transmissão; dos 38 pacientes, 11 acreditavam saber sobre toxoplasmose, porém, quando questionados sobre a forma

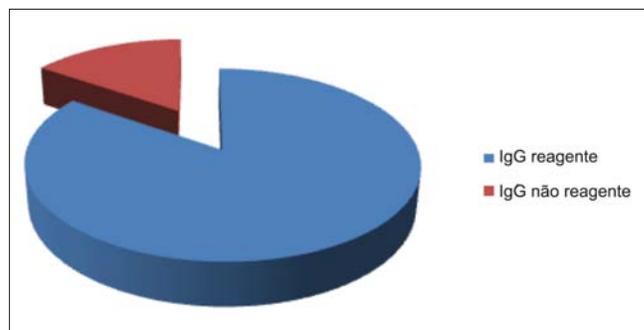
de transmissão, pôde-se verificar que apenas oito realmente conheciam a infecção. Sendo assim, concluiu-se que 21% dos pacientes apresentaram conhecimento prévio sobre a toxoplasmose e o seu modo de transmissão.

Dos pacientes estudados, 68,4% (26 pacientes) realizaram exames para toxoplasmose. O Gráfico apresenta o resultado da sorologia desses pacientes, onde 84,6% deles têm sorologia reagente para IgG antitoxoplasma. Dois pacientes com IgG reagente foram diagnosticados com neurotoxoplasmose.

Tabela 1 - Perfil dos pacientes HIV positivos atendidos pelo SAE/CTA

Paciente	Sexo	Idade	Escolaridade	Ocupação
01	M	55	EM	Mecânico
02	M	55	EFI	Ajustador mecânico
03	F	49	EFI	Do lar
04	F	47	EM	Auxiliar de enfermagem
05	M	43	EFI	Auxiliar de pedreiro
06	F	56	N	Doméstica
07	F	29	EF	Do lar
08	F	31	NI	Do lar
09	F	36	EFI	Do lar
10	F	39	EM	Do lar
11	M	49	EFI	Auxiliar de produção
12	M	35	EM	Ajustador de máquinas
13	F	29	EF	Do lar
14	F		EF	Do lar
15	M	47	EM	Encostado
16	F	75	EF	Doméstica
17	M	52	EFI	Encostado
18	F	50	EMI	Aposentada
19	M	47	EF	Desempregado
20	F	55	EM	Do lar
21	F	49	EFI	Do lar
22	F	41	EM	Diarista
23	M	44	EF	Motorista
24	M	45	EFI	Pedreiro
25	F	52	EF	Do lar
26	F	50	EF	Auxiliar geral
27	F	37	EM	Diarista/manicure
28	F	34	EFI	Do lar
29	F	43	EFI	Do lar
30	F	39	ESI	Vendedora
31	F	50	EFI	Do lar
32	F	67	EF	NI
33	F	63	EF	Do lar
34	M	53	ES	Professor
35	M	37	EFI	Mecânico hidráulico
36	M	51	EM	Funcionário público
37	M	33	EMI	Secretário
38	M	49	EM	Aposentado

F: Feminino; M: Masculino; EM: Ensino Médio; EMI: Ensino Médio Incompleto; EF: Ensino Fundamental; EFI: Ensino Fundamental Incompleto; ES: Ensino Superior; ESI: Ensino Superior Incompleto; N: Nenhuma; NI: Não Informada. Fonte: O autor



Sorologia para toxoplasmose dos pacientes HIV positivo.

Todos os pacientes incluídos na pesquisa faziam uso de terapia antirretroviral altamente ativa (HAART). Após uma conversa informal com um dos médicos do SAE/CTA levantou-se a questão do tratamento da toxoplasmose nos pacientes imunocomprometidos, e o mesmo relatou a inexistência de um protocolo de tratamento. O tratamento empregado por ele incluía os seguintes medicamentos: espiramicina (gestantes), sulfadiazina + pirimetamina e ácido folínico, indicados no tratamento da toxoplasmose aguda. No caso dos pacientes com a neurotoxoplasmose, os mesmos foram encaminhados para um médico especialista (neurologista), que empregava o seguinte tratamento: pirimetamina, ácido folínico, sulfadiazina e sulfametaxazol + trimetoprim.

DISCUSSÃO

A toxoplasmose apresenta-se como uma das mais importantes infecções oportunistas que acometem os indivíduos imunocomprometidos, sendo uma doença agressiva e frequentemente fulminante em pacientes HIV positivo.⁽¹⁰⁾ Devido ao número crescente de descrições de lesões retinianas associadas com a AIDS, a toxoplasmose vem se tornando uma importante causa de retinite infecciosa. O diagnóstico da toxoplasmose ocular é presuntivo e leva em consideração a clínica do paciente e exclusão de outras doenças como sífilis e citomegalovírus (CMV). Em mais da metade dos pacientes, a coriorretinite pôde ser diagnosticada no exame de fundo de olho.⁽⁴³⁾

Como apresentado anteriormente, dos 38 indivíduos que participaram da pesquisa, 22 apresentaram sorologia reagente para IgG. Esses pacientes necessitam de maior atenção visto que é frequente a reativação de uma infecção crônica.⁽⁹⁾ O local mais comumente afetado pelo *T. gondii* é o sistema nervoso central (SNC).⁽⁴⁴⁾ A neurotoxoplasmose pode ocorrer quando os níveis de linfócitos T CD4+ são inferiores a 200 células/mL, levando a um quadro de alterações do estado mental, convulsões, déficits motores focais, distúrbios de nervos cranianos, alterações sensoriais, sinais cerebelares e distúrbios do movimento.^(37,44) Foram encontrados dois casos de neurotoxoplasmose na pesquisa, porém não foi possível correlacioná-los com os dados de linfócitos T CD4+ e carga viral já que os relatos são antigos. O diagnóstico da toxoplasmose cerebral baseia-se em sinais e sintomas clínicos, pesquisa de anticorpos no líquido cefalorraquidiano (LCR) e/ou no soro e tomografia computadorizada de crânio.⁽⁴⁵⁾ Habitualmente existe alteração liquórica, com pleocitose mononuclear moderada, elevação de proteínas e glicorraquia normal ou diminuída.⁽⁴³⁾

Embora todos os pacientes que participaram da pesquisa utilizem HAART, o mesmo não diminui ou exclui a possibilidade do desenvolvimento da neurotoxoplasmose. Um estudo anterior comparou dois grupos pré e pós-HAART e se observou uma diminuição nos quadros de infecção por CMV e herpes após o uso de HAART, porém o mesmo não foi observado na toxoplasmose.⁽⁴⁶⁾

Observou-se que, dos 38 pacientes, 12 não possuíam dados de sorologia para toxoplasmose nos prontuários e quatro dos 26 pacientes que haviam realizado a sorologia obtiveram resultado de IgG não reagente. Isso implica a importância da criação de programas de atenção básica e prevenção primária contra a infecção pelo *T. gondii* na comunidade, de modo a reduzir os riscos de transmissão da infecção em indivíduos soronegativos. Estes programas tornam-se imprescindíveis quando se trata de pacientes imunocomprometidos, nos quais essa infecção oportunista pode ser fatal.

A pesquisa revelou a prevalência da baixa escolaridade entre os indivíduos, além da observação da falta de conhecimento sobre a infecção, confirmando a necessidade de disseminar a informação através de propagandas de fácil acesso, como televisão e internet. Cuidados simples como a lavagem correta dos alimentos, consumo de carnes bem cozidas e não entrar em contato com fezes de felinos podem evitar a primo infecção.

Dentre os dados coletados, a faixa etária dos pacientes mostrou que todos têm mais de 25 anos. Um estudo anterior demonstrou que o índice de infecção por *T. gondii* aumenta com a idade. No Brasil, 42% das crianças com até 5 anos de idade apresentavam anticorpos contra o parasita, aumentando a soropositividade para 56% entre 5 e 20 anos, e chegando a mais de 70% após os 20 anos.⁽⁴³⁾

Este dado reforça a necessidade da realização da sorologia para que, caso necessário, seja realizado o acompanhamento dos pacientes com a saúde mais fragilizada.

O tratamento da toxoplasmose está indicado nos casos agudos (IgM reagente) e nas reagudizações e tem como finalidade o combate das formas trofozoíticas. Os fármacos não têm ação sobre os cistos e dessa maneira não há indicação para a forma crônica da doença. Os fármacos utilizados no tratamento da toxoplasmose no SAE/CTA de Ponta Grossa condizem com os propostos na literatura.⁽⁴³⁾

CONCLUSÃO

Considerando os dados de soroprevalência da toxoplasmose encontrados nos protocolos investigados e a dimensão das consequências da reativação dessa infecção, é nítida a necessidade de um maior acompanhamento, bem como a necessidade de informação à população sobre as formas de transmissão. É necessário um maior investimento e a inclusão da sorologia para toxoplasmose como um exame obrigatório em pacientes imunocomprometidos. Medidas simples podem evitar a primo infecção; sendo assim, investimentos na prevenção poderiam evitar gastos futuros no tratamento, melhorando a qualidade e expectativa de vida do paciente. A porcentagem dos pacientes que haviam realizado a sorologia para toxoplasmose ainda é muito pequena, levando em consideração a gravidade da infecção.

Agradecimentos

À Secretaria Municipal de Saúde de Ponta Grossa e ao SAE/CTA.

Abstract

Objective: This work had as objective to verify toxoplasmosis seroprevalence among HIV patients treated at the SAE/CTA of the city of Ponta Grossa, correlating seropositivity to clinical data from patients, as well as to verify their knowledge about HIV pathology and it has involved 38 patients. **Methods: Results:** The surveyed group had 23 women and 15 men. More than half of all the patients have already been tested for toxoplasmosis (26 patients of 38). 85% of these patients are IgG reagente. **Conclusion:** Considering data of toxoplasmosis seroprevalence found in the protocols surveyed and the magnitude of the consequences of its infection reactivation, the need for a larger monitoring as well as information of the population about the modes of transmission became clear.

Keywords

HIV; Toxoplasmosis; Encephalitis

REFERÊNCIAS

1. Voltarelli JC, Donadi EA. Imunologia Clínica na Prática Médica. São Paulo: Atheneu, 2008. 163 p.
2. Gomides MDA, et al. Dermatoses em pacientes com AIDS: estudo de 55 casos. Rev. Assoc. Med. Bras. 2002;48(1):36-41

3. Candolfi E, Pastor R, Huber R, Filisetti D, Villard O. IgG avidity assay firms up the diagnosis of acute toxoplasmosis on the first serum sample in immunocompetent pregnant women. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007 May;58(1):83-8.
4. Cook AJ, Gilbert RE, Buffalano W, Zufferey J, Petersen E, Jenum PA, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *BMJ*. 2000 Jul 15;321(7254):142-7.
5. Denkers EY, Gazzinelli RT. Regulation and function of T-cell-mediated immunity during *Toxoplasma gondii* infection. *Clin Microbiol Rev*. 1998 Oct;11(4):569-88.
6. Dubey JP. Tachyzoite-induced life cycle of *Toxoplasma gondii* in cats. *J Parasitol*. 2002 Aug;88(4):713-7.
7. Ferreira MS, Borges AS. Some aspects of protozoan infections in immunocompromised patients - a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002 Jun;97(4):443-5.
8. Hill D, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *Clin Microbiol Infect*. 2002 Oct;8(10):634-40.
9. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet*. 2004 Jun 12;363(9425):1965-76.
10. Weiss LM, Dubey JP. Toxoplasmosis: A history of clinical observations. *Int J Parasitol*. 2009 Jul 1;39(8):895-901.
11. Dubey JP. The history of *Toxoplasma gondii*-the first 100 years. *J Eukaryot Microbiol*. 2008 Nov-Dec;55(6):467-75.
12. Dubey JP, Shen SK. Rat model of congenital toxoplasmosis. *Infect Immun*. 1991 Sep;59(9):3301-2.
13. Luft BJ, Brooks RG, Conley FK, McCabe RE, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *JAMA*. 1984 Aug 17;252(7):913-7.
14. Dubey JP. *Toxoplasma gondii* oocysts survival under defined temperatures. *J Parasitol*. 1998 Aug;84(4):862-5.
15. Yang N, Mu MY, Li HK, Long M, He JB. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection in slaughtered chickens, ducks, and geese in Shenyang, northeastern China. *Parasit Vectors*. 2012 Oct 18;5:237.
16. Cenci-Goga BT, Rossitto PV, Sechi P, McCrindle CM, Cullor JS. *Toxoplasma* in animals, food, and humans: an old parasite of new concern. *Foodborne Pathog Dis*. 2011 Jul;8(7):751-62.
17. Studenicová C, Bencaiová G, Holková R. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* antibodies in a healthy population from Slovakia. *Eur J Intern Med*. 2006 Nov;17(7):470-3.
18. Iqbal J, Khalid N. Detection of acute *Toxoplasma gondii* infection in early pregnancy by IgG avidity and PCR analysis. *J Med Microbiol*. 2007 Nov;56(Pt 11):1495-9.
19. Tenter AM. *Toxoplasma gondii* in animals used for human consumption. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009 Mar;104(2):364-9.
20. Lynfield R, Guerina NG. Toxoplasmosis. *Pediatr Rev*. 1997. Mar;18(3):75-83.
21. Davis SW, Dubey JP. Mediation of immunity to *Toxoplasma gondii* oocyst shedding in cats. *J Parasitol*. 1995 Dec;81(6):882-6.
22. Dubey JP, Beattie CP. Toxoplasmosis of animals and man. CRC Press, Boca Raton, 1988,220 p.
23. Dubey JP, Miller NL, Frenkel JK. Characterization of the new fecal form of *Toxoplasma gondii*. *J Parasitol*. 1970 Jun;56(3):447-56.
24. Dubey JP, Thayer DW, Speer CA, Shen SK. Effect of gamma irradiation on unsporulated and sporulated *Toxoplasma gondii* oocysts. *Int J Parasitol*. 1998 Mar;28(3):369-75.
25. Elmore SA, Jones JL, Conrad PA, Patton S, Lindsay DS, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: epidemiology, feline clinical aspects, and prevention. *Trends Parasitol*. 2010 Apr;26(4):190-6.
26. Sullivan WJ Jr, Jeffers V. Mechanisms of *Toxoplasma gondii* persistence and latency. *FEMS Microbiol Rev*. 2012 May;36(3):717-33.
27. Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. *Clin Microbiol Rev*. 1998 Apr;11(2):267-99.
28. Buffalano W, Beghetto E, Del Pezzo M, Spadoni A, Di Cristina M, Petersen E, et al. Use of recombinant antigens for early postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*. 2005 Dec;43(12):5916-24.
29. Crucerescu E, Lovin DR. Study on specific IgG avidity as a tool for recent primary *Toxoplasma gondii* infection diagnosis. *J Prev Med*. 2002;10(3):56-62.
30. Dubey JP, Jones JL. *Toxoplasma gondii* infection in humans and animals in the United States. *Int J Parasitol*. 2008 Sep;38(11):1257-78.
31. Erlich HA, Rodgers G, Vaillancourt P, Araujo FG, Remington JS. Identification of an antigen-specific immunoglobulin M antibody associated with acute *Toxoplasma* infection. *Infect Immun*. 1983 41(2):683-90.
32. Malla N, Sengupta C, Dubey ML, Sud A, Dutta U. Antigenaemia and antibody response to *Toxoplasma gondii* in human immunodeficiency virus infected patients. *Br J Biomed Sci*. 2005;62(1):19-23.
33. Wallace GR, Stanford MR. Immunity and *Toxoplasma* retinochoroiditis. *Clin Exp Immunol*. 2008 Sep;153(3):309-15.
34. Contini C. Clinical and diagnostic management of toxoplasmosis in the immunocompromised patient. *Parassitologia*. 2008;50(1-2):45-50.
35. Jayawardena, Singh S, Burzyantseva O, Clarke H. Cerebral toxoplasmosis in adult patients with HIV infection. *Clin Med J Resid Hosp Physician*. 2008;44(7):17-24.
36. Martinez E, Mago H, Rocha R, Pacheco M. Epidemiological findings and prevalence of *Toxoplasma gondii* antibodies in HIV-positive patients in a Venezuelan hospital. *Valencia Int Conf AIDS*. 2002;7-12:14.
37. Holland GN, Engstrom RE Jr, Glasgow BJ, Berger BB, Daniels SA, Sidikaro Y, et al - Ocular toxoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1988;106(6):653-67.
38. Marcolino PT, Silva DA, Leser PG, Camargo ME, Mineo JR. Molecular markers in acute and chronic phases of human toxoplasmosis: determination of immunoglobulin G avidity by Western blotting. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2000 May;7(3):384-9.
39. Antinori A, Larussa D, Cingolani A, Lorenzini P, Bossolasco S, Finazzi MG, et al; Italian Registry Investigative NeuroAIDS. Prevalence, associated factors, and prognostic determinants of AIDS-related toxoplasmic encephalitis in the era of advanced highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004 Dec 1;39(11):1681-91.
40. Goldsmith RS. Infectious diseases: protozoal & helminthic in: *Current Medical Diagnosis & Treatment*. 37^a Edition. Stamford, Connecticut. USA: Appleton & Lange, 1998.
41. Xavier GA, Cademartori BG, Cunha Filho NA, Farias NA. Evaluation of seroepidemiological toxoplasmosis in HIV/AIDS patients in the south of Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2013 Jan-Feb;55(1):25-30.
42. Maack R. Notas preliminares sobre clima, solos e vegetação do Estado do Paraná. Curitiba, Arquivos de Biologia e Tecnologia, 1948, 2 v.
43. Tavares W, Marinho LAC. Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. 3^a ed. São Paulo, Atheneu, 2012, 1186 p.
44. Su Y, Zao QX. Clinical analysis of AIDS cases complicated by toxoplasmic encephalitis. *Chin J Practical Nervous Dis*. 2006;9:85-6. [Article in Chinese].
45. Vidal JE, Colombo FA, de Oliveira AC, Focaccia R, Pereira-Chioccolla VL. PCR assay using cerebrospinal fluid for the diagnosis of cerebral toxoplasmosis in Brazilian AIDS patients. *J Clin Microbiol*. 2004 Oct;42(10):4765-8.
46. Zajdenweber M, Muccioli C, Belfort R Jr. Ocular involvement in AIDS patients with central nervous system toxoplasmosis: before and after HAART. *Arq Bras Oftalmol*. 2005 Nov-Dec;68(6):773-5. [Article in Portuguese].

Correspondência

Jéssica Lopes Fontoura

Universidade Estadual de Ponta Grossa Campus de Uvaranas
 Av. General Carlos Cavalcanti, 4748
 84030-900 – Ponta Grossa, PR
 E-mail: jessicafontoura@yahoo.com.br

Avaliação da eficácia de corantes citológicos frente à sedimentoscopia urinária

Evaluation of the effectiveness of cytological dye in the urinary sedimentoscopy

Ana Cássia Saldanha de Souza Bernardino¹

Allan Demétrius Leite de Oliveira²

Resumo

Objetivo: Trata-se de um estudo descritivo-analítico, realizado com cinquenta amostras urinárias de pacientes que se submeteram ao exame de urina em um laboratório da cidade de Juazeiro do Norte, CE. **Métodos:** Para cada amostra foram utilizados seis tubos. As amostras foram avaliadas seguindo duas metodologias distintas. Uma metodologia padronizada, com o uso ou não de corantes (azul de toluidina, Sternheimer-Malbin, Leishman e Giensa), e outra metodologia não padronizada quanto à quantidade de sedimento, ausência de corantes e de lamínulas, com o intuito de verificar a eficácia de diferentes corantes e confirmar a importância de se seguir padrões durante as análises laboratoriais de urina. **Resultados e Conclusão:** Os resultados apresentados sugerem que a utilização de padrões analíticos, bem como o uso de corantes em análises microscópicas de urina, pode ser uma opção eficaz e segura para os laboratórios de análises.

Palavras-chave

Urinálise; Sedimentoscopia; Controle de qualidade

INTRODUÇÃO

A urina é um material biológico de fácil obtenção e uma excelente fonte de investigação, sendo utilizada com frequência no desvendo de situações clínicas que implicam suspeita de doença, pois a mesma contém informações fundamentais a fim de diagnosticar, prevenir e estudar diversas alterações orgânicas.⁽¹⁾

Existem inúmeros exames e técnicas distintas para diagnóstico. Na História da medicina laboratorial, os métodos para análises urinárias eram feitos apenas pela cor, odor e presença ou ausência de formigas. Após um longo período de estudos, pesquisadores deram início à uroscopia e, mais tarde, à realização de testes químicos e exames dos sedimentos urinários; só então foi possível entender algumas patologias que acometem o rim e diagnosticá-las, assim como métodos para quantificá-las e qualificá-las.⁽²⁾

A avaliação do exame de urina é um dos pilares para decisões diagnósticas e terapêuticas frente à doença renal, sendo considerado exame de triagem em laboratórios, pelo fato de o mesmo possuir um amplo leque de possibilidades avaliativas, disponibilizando uma considerável acurácia de substâncias presentes na mesma, além de possuir um excelente custo-benefício.⁽³⁾

A análise de uma amostra urinária depende de vários fatores, como acondicionamento, processamento e, principalmente, a avaliação do sedimento por parte do profissional do laboratório. O uso de corantes em citologia urinária apresenta-se como uma boa alternativa para a diferenciação de certos elementos, como células e cilindros,⁽⁴⁾ já que alguns sedimentos presentes nas amostras encontram-se quase invisíveis na microscopia, passando muitas vezes despercebidos por muitos analistas, aumentando, deste modo, o índice de resultados falso-negativos e diminuindo a garantia de resultados laboratoriais.⁽⁵⁾

Assim sendo, com o intuito de garantir resultados fidedignos e uma melhora na qualidade da visualização de possíveis sedimentos, técnicas de coloração estão sendo empregadas e foram criadas para uma posterior segurança na análise microscópica, garantindo não só a representatividade da amostra como também o diferencial e a competência do profissional.⁽⁶⁾

O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia do uso de diferentes corantes em sedimento urinário, comparando os dados da sedimentoscopia quando na realização de coloração e na ausência da mesma, averiguando a real necessidade da utilização de corantes em amostras urinárias, além de observar até que ponto a despadronização

¹Graduação em Biomedicina, Faculdade Leão Sampaio - Juazeiro do Norte, CE, Brasil.

²Mestre, Faculdade Leão Sampaio, Juazeiro do Norte, CE, Brasil.

Instituição: Faculdade Doutor Leão Sampaio - Juazeiro do Norte, CE, Brasil.

Artigo recebido em 24/05/2013

Artigo aprovado em 24/02/2016

total das análises interfere no resultado final do laudo urinário.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo-analítico, comparativo e de caráter quantitativo.

O estudo foi realizado de março a maio de 2012 com amostras urinárias fornecidas por um laboratório do município de Juazeiro do Norte, Ceará, de pacientes que se submeteram à análise urinária no laboratório em questão.

Foram analisadas cinquenta amostras urinárias colhidas de jato médio, utilizando-se para cada amostra seis tubos contendo 10 mL de urina em cada um. Os tubos foram centrifugados durante cinco minutos a 3.000 RPM (rotações por minuto) e, posteriormente, o sobrenadante foi desprezado, seguindo as normas da ABNT (Associação Brasileira para Normas Técnicas) para liberação de laudos urinários. Em dois desses tubos não se utilizou coloração e aos demais foram acrescentados 40 µL dos respectivos corantes (Leishman, Azul de Toluidina, Sternheimer-Malbin e o May Grunwald Giemsa), analisando-se o sedimento após cinco minutos de exposição ao corante.

As duas amostras analisadas sem coloração foram avaliadas seguindo duas metodologias distintas: a primeira seguindo as normas de padronização para análises urinárias de acordo com a ABNT, e a segunda sem o uso dos corantes e despadronizadas, com o intuito de verificar a relevância e importância dos laboratórios seguirem padrões durante as análises laboratoriais. Para as amostras padronizadas transferiu-se uma alíquota de 20 µL para a lâmina e, sobre a amostra, uma lamínula 22 x 22 para posterior análise microscópica em objetiva de 10x e 40x.

As análises estatísticas dos dados foram desenvolvidas no programa SPSS 16 (licenciado ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Ceará, Campus Juazeiro do Norte), realizando-se estatística descritiva e inferencial por meio do teste de Anova, seguido do teste de *Post Hoc* de Scheffé, adotando-se valor de significância $p < 0,05$. Na construção dos gráficos e tabelas foi utilizado o Microsoft Excel 2007®.

A pesquisa foi autorizada pela direção clínica do laboratório em questão por meio de uma carta de anuência.

RESULTADOS

Os resultados foram apresentados em tabelas e gráfico. A Tabela 1 apresenta os resultados encontrados quanto à presença de células uroteliais e transicionais.

Todas as amostras apresentaram células uroteliais (pavimentosas) como sedimento. Pode-se perceber que não houve diferença estatisticamente significativa em relação à quantidade de células uroteliais encontradas nos tubos que

Tabela 1 - Resultados das contagens de células uroteliais e células transicionais com e sem o uso dos corantes

Corantes	Células uroteliais (n=50)		Células transicionais (n=17)	
	Mín-Máx	Média±DP	Mín-Máx	Média±DP
Sem corante padronizado	1-9	3,48±1,69 ^a	1-3	1,4±0,63
Azul de Toluidina	2-8	4,32±1,67 ^b	1-3	1,93±0,46 ^a
Sternheimer-Malbin	2-9	4,94±1,72	1-3	2,00±0,52 ^b
Leishman	2-8	4,58±1,64 ^c	1-3	2,06±0,44 ^c
Giemsa	2-9	4,96±1,70	1-3	2,06±0,57 ^d
Sem corante despadronizada	1-20	6,24±4,68 ^{abc}	1-4	2,20±1,30 ^{abcd}
Valor de F		6,865**		6,688**

Média±DP= Média ± Desvio Padrão - **Diferenças estatisticamente significativas considerando $p < 0,01$ - Letras iguais indicam diferenças entre os pares de valores considerando $p < 0,05$.

foram tratados com corantes e também no tubo com sedimento descolorado (padronizada); no entanto, observou-se uma diferença estatisticamente relevante em relação àqueles tubos despadronizados, ou seja, os tubos que não seguiam a recomendação da ABNT. Os tubos sem o uso dos corantes (padronizadas) obtiveram uma média um pouco abaixo em relação aos com corantes, apresentando, no entanto, desvio padrão similar.

Em relação à quantidade de células transicionais (epitélio da bexiga e ureteres), em 17 amostras das cinquenta analisadas observou-se a presença das mesmas (Tabela 1). No entanto, não foi observada diferença estatisticamente significativa nos tubos que foram tratadas com corantes. No caso dos tubos despadronizados e sem coloração, conforme a Tabela 1, houve diferença estatística significativa em relação aos tubos utilizados com coloração.

As amostras que apresentaram leucócitos, hemácias, macrófagos e cristais de oxalato de cálcio não apresentaram diferença estatística significativa (Tabelas 2 e 3).

Três amostras analisadas foram identificadas com os respectivos cristais (fosfato triplo, ácido úrico, medicamentoso) e apenas uma com cilindro hialino. Conforme a Figura 1, para a amostra de urina que apresentou cristal de fosfato triplo, encontrou-se o mesmo número para os tubos padronizados com o uso dos corantes (dois por campo); para os tubos padronizados e despadronizados sem o uso dos corantes, obtiveram-se valores idênticos (um por campo).

A amostra que apresentou cristal de ácido úrico obteve valores iguais para todos os tubos (um por campo), com exceção para as despadronizadas, onde se observaram quantidades superiores (três por campo). A amostra que apresentou cristal medicamentoso, com o uso dos corantes Azul de Toluidina, Sternheimer-Malbin e Giemsa, apresentou valores iguais (dois por campo); o tubo com o corante

Tabela 2 - Resultados das contagens de leucócitos e hemácias com e sem o uso dos corantes

Corantes	Leucócitos (n=49)		Hemácias (n=26)	
	Mín-Máx	Média±DP	Mín-Máx	Média±DP
Sem corante padronizado	1-9	2,90±1,60	1-10	2,32±2,10
Azul de Toluidina	1-9	3,63±1,75	1-10	2,72±1,97
Sternheimer-Malbin	1-9	3,55±1,70	1-10	2,92±2,00
Leishman	1-8	3,51±1,47	1-9	2,46±1,86
Giemsa	1-9	3,47±1,53	1-10	2,65±1,92
Sem corante despadronizada	1-14	3,65±3,28	1-14	3,39±3,74
Valor de F		0,903		0,301

Média+DP= Média + Desvio Padrão

Tabela 3 - Resultados das contagens de macrófago e cristal de oxalato de cálcio, com e sem o uso dos corantes

Corantes	Macrófagos (n=2)		Cristal e oxalato de cálcio (n=8)	
	Mín-Máx	Média±DP	Mín-Máx	Média±DP
Sem corante padronizado	0-1	0,50+0,71	2-10	2-10
Azul de Toluidina	1-2	1,50+0,71	2-9	2-9
Sternheimer-Malbin	1-1	1,00+0,00	1-9	1-9
Leishman	1-2	1,50+0,71	1-9	1-9
Giemsa	1-2	1,50+0,71	1-9	1-9
Sem corante despadronizada	0-0	0,00+0,00	1-17	1-17
Valor de F		2,400		0,386

Média+DP= Média + Desvio Padrão

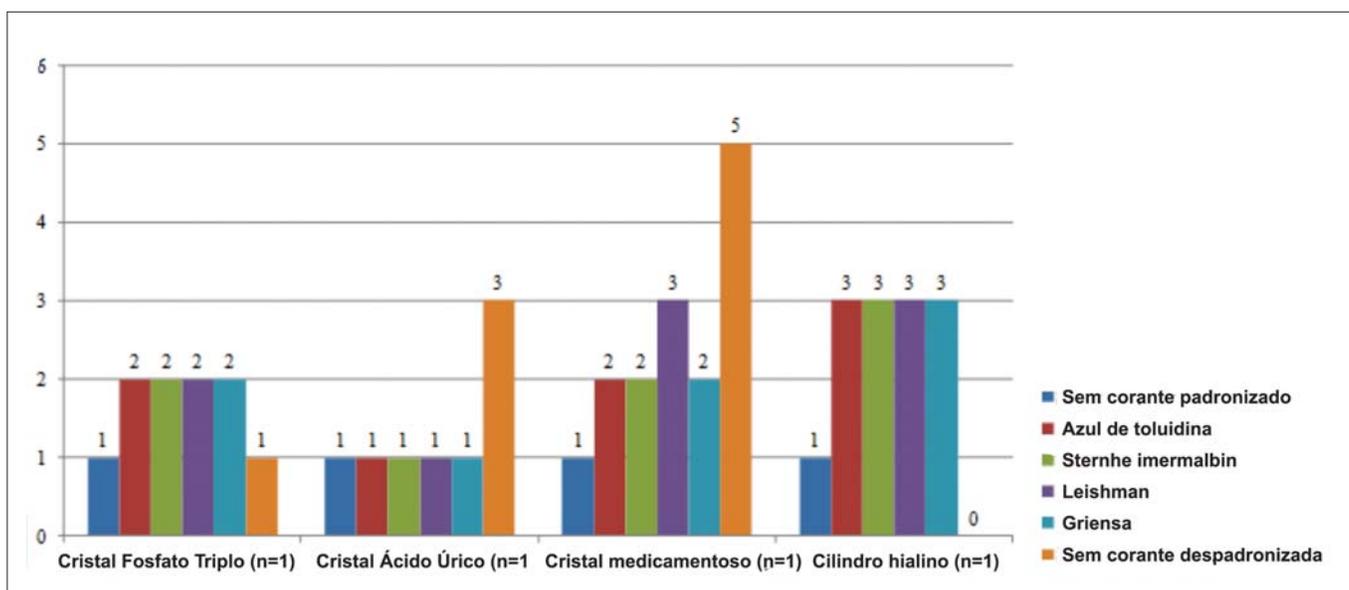


Figura 1. Resultados da contagem de amostras que apresentaram cristais fosfato triplo, ácido úrico, medicamentoso e cilindro hialino.

Leishman alcançou valor superior a este (três por campo); o tubo sem corante despadronizado alcançou valor ainda superior (cinco por campo) e o tubo sem corante padronizada o menor valor destes (um por campo).

Os tubos que foram submetidos aos corantes (amostra com cilindro hialino) apresentaram valores idênticos num total de três por campo. No tubo padronizado sem corante foi visualizado um único cilindro e no tubo despadronizado sem corantes não se observou nenhuma estrutura cilíndrica.

DISCUSSÃO

A urina fornece informações sobre muitas das principais funções metabólicas do organismo, por meio de diversos testes laboratoriais. Trata-se de uma amostra biológica, onde sua coleta é rápida e indolor, porém a preserva-

ção é difícil, desfazendo assim suas características organolépticas com um tempo, sendo imprescindível sua análise após a coleta. A mesma deve ser coletada em um frasco limpo e rosqueável, onde sua análise deve obedecer a um tempo menor que duas horas, a fim de não ocorrer interferências por alcalinização, possível proliferação bacteriana, ou outros fatores que possam alterar a morfologia das células.⁽⁶⁻⁸⁾

Trata-se de um método barato e com a vantagem de poder detectar diversas alterações orgânicas, principalmente quando se refere ao sistema renal. Desta forma, sabendo que a análise do sedimento é de suma importância para o sumário de urina, existe a preocupação em observar diferentes corantes que são utilizados em citologia urinária, a fim de avaliar a sua real eficácia para uma melhor visualização e identificação de estruturas em sedimento.^(9,10)

O estudo procurou mostrar uma possível eficácia em seguir parâmetros diagnósticos em relação ao tempo de padronização, quantidade de urina a ser examinada, uso de corantes citológicos e lamínula. Em parte, a causa mais comumente responsabilizada como a maior causadora de resultados falso-negativos está associada aos profissionais de laboratório não seguirem padrões durante as análises e também pela inexperiência do profissional em questão.⁽¹¹⁾

Os profissionais de laboratório devem estar sempre atentos aos achados na microscopia e no manuseio da amostra, como a homogeneização da mesma para que possíveis partículas presentes na amostra não venham a sedimentar-se, como também a padronização da velocidade e tempo de centrifugação, para que os mesmos não sejam desintegrados. Os achados laboratoriais devem ser contados por campo, sendo um total de, no mínimo, dez campos. Estes parâmetros garantem não só uma boa acurácia do exame como também a autenticidade do resultado, servindo como um fator de representatividade, referência e controle de qualidade.^(8,10)

O impacto dos cuidados profissionais no laboratório tem sido apontada como uma das mais eficientes manobras para se aprimorar um sistema de controle de qualidade.⁽⁵⁾ Por esta razão, esta pesquisa procurou explorar a real necessidade de os laboratórios seguirem padrões em suas análises, com o intuito de evitar discrepâncias em relação ao resultado final, independente do laboratório onde a amostra foi avaliada.

Conforme estudos já realizados, a citação e a descrição de alterações vistas em um sumário de urina possuem grande influência para o médico, pois é através do laudo descrito que o mesmo irá diagnosticar pistas importantes sobre doenças sistêmicas, principalmente as doenças dos rins, e prescrever o medicamento correto a ser encaminhado, fazendo a diferença e mantendo a boa qualidade no exame de urina em exames laboratoriais.^(8,12)

As colorações são utilizadas em microscopia óptica para aumentar o contraste visual entre os elementos observados.⁽¹³⁾ Em um estudo comparativo entre diferentes corantes em citologia, pesquisadores retratam a necessidade da utilização de corantes na área citológica, isto porque muitas vezes a identificação dos sedimentos torna-se dificultosa mesmo para técnicos experientes; contudo, são utilizados corantes que auxiliem o pesquisador na identificação correta dos mesmos, observando-se a sua real necessidade em rotinas laboratoriais.⁽¹⁴⁾

Conforme alguns estudos realizados, em relação ao uso de corantes na área citológica, houve concordância com os resultados aqui apresentados. Observou-se uma diferença estatística significativa das amostras urinárias quando em relação às despadronizadas sem o uso dos corantes, com todas as outras amostras, divergindo entre amostras que apresentaram células uroteliais e as que

apresentaram células transitórias. Sabendo-se da importância que estas influenciam no direcionamento do médico, quanto à suspeita de carcinoma renal (quando alteradas morfológicamente ou em grande número), necessitando, desta forma, a pesquisa e diferenciação nas análises clínicas.⁽³⁾

A relação diagnóstica dos métodos citológicos tem sido apontada como uma das mais eficientes manobras para se aprimorar um sistema de garantia de qualidade. A prática e a discussão sistematizadas de casos mostrou a eficiência em padronizar parâmetros diagnósticos, sobretudo em relação ao uso de um corante, o que facilita a identificação de células, possibilitando uma boa visualização, detectando processos como discariose celular, o que, na ausência do mesmo, isso não poderia ser possível.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾

Estudos realizados comprovam que o uso de corantes em amostras a serem analisadas não só facilita a identificação das estruturas como também diminui a multiplicação de bactérias e fungos, prevenindo a conservação das estruturas e mantendo-as como satisfatórias.^(12,15,17)

A utilização de coloração em citologia urinária segue recomendações da ABNT e o estudo em questão utilizou quatro diferentes corantes, sendo que dois destes (Leishman e Giemsa) são utilizados em esfregaços hematológicos e os outros dois (Azul de Toluidina e Sternhaimer-Malbin) em amostras urinárias. Todos os corantes, de acordo com estudos, mostraram ser eficazes, diferenciando bem as estruturas, conservando as amostras e possuindo um excelente custo-benefício.^(7,15)

Em relação às análises que não seguem a padronização recomendada pela ABNT, é possível que o profissional encontre dificuldades na visualização dos sedimentos, sua identificação e também um aumento considerável de bactérias e aglomerações em decorrência de uma má conservação, tornando-a insatisfatória.⁽¹⁶⁾ No entanto, de acordo com o estudo, não foi evidenciada uma diferença estatisticamente significativa quando comparados os tubos tratados com coloração com aqueles sem corante (padronizado).

Pode-se observar que estes resultados sugerem que o sucesso na implantação de ações que levem à melhoria e garantia da qualidade do diagnóstico laboratorial está relacionado com o envolvimento de todos os profissionais da área da saúde, elaborando e otimizando os procedimentos de execução e de inspeção, treinando e qualificando técnicos, calibrando os instrumentos, identificando expectativas e avaliando o grau de satisfação dos clientes. Como também a conscientização dos laboratórios e profissionais que o fazem quanto ao seguimento de novas técnicas que representem melhoria dos serviços, como por exemplo, o uso de um corante eficaz em sedimento urinário para minimizar a margem de erros, mesma quantidade de amostra sobre a lâmina e lâmina sob lamínula.

Para tanto, vale ressaltar que são necessárias mais pesquisas em relação à análise de sedimento urinário e a real eficácia da coloração em citologia urinária, a fim de que a empregabilidade destas técnicas possa surtir importantes efeitos práticos na rotina laboratorial, tanto do ponto de vista prático (procedimentos analíticos das amostras urinárias) como também em relação ao custo dos mesmos para os laboratórios de análises clínicas.

Abstract

Objective: This is a descriptive-analytical study carried out with 50 urine samples from patients who underwent urinalysis in a laboratory in the city of Juazeiro, CE. **Methods:** Six tubes were used for each sample. The samples were evaluated following two different methodologies. A standardized methodology using or no dyes (toluidine blue, Sternheimer-Malbin, Leishman and Giensa), and other non-standardized methodology in relation to the amount of sediment, absence of dyes and coverslips, in order to verify the effectiveness of different dyes and to confirm the importance of following standards during urine laboratory tests. **Results and Conclusion:** The results suggest that the use of analytical standards as well as the use of dyes in urine microscopic analyses can be an effective and safe option for clinical analysis laboratories.

Keywords

Urinalysis; Sedimentoscopy; Quality control

13. Begliomini H. Carcinoma superficial multifocal do pênis: Ênfase ao teste do azul de toluidina. Rev. Col. Bras. Cir. 2001 May/June;28(3): 235-7.
14. Raposo RS, Lúcia Silva LDM. Comparação qualitativa de diferentes técnicas de coloração para a citologia vaginal de cabras da raça Saanen. Ciência Animal. Fortaleza. 1999;9(2):81-5.
15. Azul de toluidina 1%: Somente para diagnóstico in vitro. QEEL - Química Especializada Erich Ltda, Nov. 2010. Disponível em: <http://www.queelquimica.com.br/laudo/AzuldeToluidina1.pdf>
16. Loreto CD, Maeda MYS, Utagawa MI, Filho AL, Alves VAF. Garantia de qualidade em citopatologia: aspectos da correlação citohistopatológica. Rev Ass Med Brasil. 1997;43(3):195-8.
17. Rossoni RD, Junqueira JC, Souza RC, Pereira CA, Jorge AOC. Comparação da eficácia fotodinâmica do azul de metileno, azul de toluidina e verde de malaquita contra candida albicans. Departamento de Biociências e Diagnóstico Bucal, Faculdade de Odontologia de São José dos Campos. XIII Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e IX Encontro Latino Americano de Pós-Graduação - Universidade do Vale do Paraíba.

Correspondência

Ana Cássia Saldanha de Souza Bernardino

Universidade Leão Sampaio

Avenida Maria Letícia Leite Pereira, s/n - Lagoa Seca

63040-405 – Juazeiro do Norte, CE

Telefone: (88) 2101-1000

E-mail: alorra.com@hotmail.com

REFERÊNCIAS

1. Costaval JA, Massote AP, Cerqueira CMM, Costaval AP, Auler A, Martins GJ. Qual o valor da sedimentoscopia em urinas com características físico-químicas normais? J Bras Patol Med Lab. Rio de Janeiro. 2001;37(4):261-5.
2. Henry JB. Diagnósticos Clínicos e Tratamento por Métodos Laboratoriais. 2ª edição, Rio de Janeiro, Ed. Manoel Ltda, 1999.
3. Prates AB, Amaral FB, Vacaro MZ, Gross JL, Camargo J, Silveiro SP. Avaliação da filtração glomerular através da medida da cistatina C sérica. J Bras Nefrol. 2007;29(1):48-55.
4. Gartner LP, Hiatt JL. Tratado de histologia em cores. 1ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A, 1999.
5. Ródio RC, Mylius LC, Buffon A, Manfredini V. Avaliação do padrão citológico e microbiológico detectado pela coloração de Papanicolaou. São Paulo, edição 102, p. 108-118, 2010.
6. Vasconcellos LS, Penido MGG, Vidigal PG. Importância do dismorfismo eritrocitário na investigação da origem da hematúria. J. Bras. Patol. Med. Lab. 2005;41(2):83-94.
7. ABNT - NBR 15 268 Laboratório Clínico - Requisitos e Recomendações para o Exame de Urina, 2007.
8. Arap MAA, Coelho RF. Hematúria. Medicina Net Voxel Informática Ltda, 2009.
9. Castillo CAL, Sánchez OB, Casanova PR, Manso LB, Garay JCS. Eficacia del azul de toluidina y lugol en el diagnóstico precoz del cáncer bucal. AMC v.14 n.4 Camagüey jul.-ago. 2010. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552010000400014&lng=es.
10. Chew DJ, Dibartola SP. Interpretation of Canine and Feline Urinalysis. St Louis: Ralston Purina Company, 1998.
11. Machado MHT, Gonçalves ED, Largura MA, Gonçalves A, Andrade MP, Largura A. Automação do exame de urina: comparação do Urisys 2400 com a rotina manual (Microscopia do Sedimento Urinário). RBAC 2003;35(4):165-7.
12. Silva CHPM, Lins AP, Souza DR, Cruz CSO, Bergamasch GC. Desenvolvimento e utilização de conservante químico em amostras de urina para análises microbiológicas (Urocultura) e rotina (E.A.S.). RBAC. 2005;37(3):137-47.

Prevalência de enteroparasitas em pacientes atendidos em um laboratório de Novo Hamburgo, RS

Prevalence of intestinal parasites in patients attending a laboratory in Novo Hamburgo, RS

Vanessa Ludwig¹

Rejane Giacomelli Tavares²

Maclóvia Maria Rosso Martins³

Andréia Maria Ida Sopelsa³

Resumo

Objetivo: O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de enteroparasitas em pacientes atendidos em laboratório de Novo Hamburgo, RS. **Método:** Avaliação de laudos para levantamento epidemiológico. **Resultados:** Dos 15.360 laudos de EPF analisados, 2.390 (15,6%) amostras foram positivas para enteroparasitas; destas, 45,1% eram do sexo masculino e 54,9% do sexo feminino. Foram encontradas 16 espécies de parasitas intestinais, sendo os mais prevalentes o *Endolimax nana* (44,4%), *Entamoeba coli* (25,2%), *Strongyloides stercoralis* (19,9%) e *Giardia lamblia* (19,1%). Quanto à múltipla infecção, 2.045 (85,6%) estavam monoparasitadas, 304 (12,7%) biparasitadas e 38 (1,5%) poliparasitadas. Houve uma positividade maior em amostras na faixa etária de 0 a 10 anos, com 784 amostras positivas (32,8%), havendo uma diferença significativa ($\chi^2=97,77$; $p=0,000$) em relação às demais. No ano de 2010 observamos um percentual maior de positividade (17,8%), embora este estudo tenha sido realizado até o mês de setembro deste ano. **Conclusão:** Estes resultados sugerem que investimentos em infraestrutura básica e a adoção de políticas voltadas para melhorar a educação familiar poderiam contribuir significativamente na redução da prevalência das parasitoses intestinais.

Palavras-chave

Exames médicos; Incidência; Exames parasitológicos

INTRODUÇÃO

As parasitoses intestinais constituem um sério problema de saúde pública no Brasil em razão do grande número de pessoas acometidas e das várias alterações orgânicas que podem ocasionar.⁽¹⁻³⁾ Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as enteroparasitoses estão entre as principais causas de mortalidade, sendo responsáveis por 2 a 3 milhões de óbitos por ano, em todo o mundo.^(4,5)

Estas doenças ocorrem, na maioria das vezes, nos países em desenvolvimento, envolvendo principalmente populações de nível socioeconômico baixo e com condições precárias de saneamento básico, estando associadas frequentemente a quadros de diarreia crônica e desnutrição, comprometendo assim o desenvolvimento físico e intelectual, especialmente de crianças em idade escolar.⁽⁶⁻⁸⁾

Os parasitas intestinais são classificados em duas grandes classes: os helmintos e os protozoários. Dentre os helmintos destacam-se os nematelmintos *Ascaris*

lumbricoides, *Trichuris trichiura* e os ancilostomídeos. Já entre os protozoários, os mais encontrados são as amebas *Entamoeba coli* e *Endolimax nana* e o flagelado *Giardia lamblia*.^(1,2,4,9)

As parasitoses apresentam variações inter e intrarregionais relacionadas com o índice de aglomeração da população, com as condições de uso e contaminação do solo, da água e dos alimentos, e com a capacidade de evolução das larvas e ovos de helmintos e cistos de protozoários em cada um desses ambientes.⁽⁷⁾ A transmissão das parasitoses ocorre pela ingestão desses alimentos contaminados com os ovos e cistos dos parasitas e também pela penetração ativa das formas larvárias, através da pele ou das mucosas. Outras formas de transmissão envolvem a autoinfecção, tanto externa como interna.⁽⁶⁾

Para melhorias gerais neste quadro, além das melhorias das condições socioeconômicas e de infraestrutura geral, é necessário também o comprometimento comunitário para implantação, desenvolvimento e sucesso dos programas de controle das parasitoses.⁽²⁾ O acompanhamento

¹Graduada no Curso de Biomedicina da Universidade Feevale, Novo Hamburgo, RS, Brasil.

²Professor Adjunto II - Universidade Federal de Pelotas – UFPEL - Pelotas, RS/Universidade Feevale, Novo Hamburgo, RS, Brasil.

³Docente do Curso de Biomedicina da Universidade Feevale, Novo Hamburgo, RS, Brasil.

Instituição: Universidade Feevale, Instituto de Ciências da Saúde, Curso de Biomedicina, Novo Hamburgo, RS, Brasil

Artigo recebido em 10/05/2013

Artigo aprovado em 29/01/2016

to médico também é fundamental ao indivíduo parasitado, sendo que somente o diagnóstico clínico e laboratorial não é suficiente, requerendo também a utilização de terapia medicamentosa.^(10,11)

O presente trabalho buscou determinar a prevalência de enteroparasitas em pacientes atendidos em um laboratório de Novo Hamburgo, RS, no período de janeiro de 2005 a setembro de 2010, através de um levantamento epidemiológico de dados. Desta forma, procuramos contribuir para um melhor dimensionamento e para a elaboração de medidas de combate por parte das autoridades sanitárias, através da sua divulgação.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo e comparativo, no qual foram analisados os resultados dos laudos laboratoriais dos exames parasitológicos de fezes (EPF), de todos os pacientes que encaminharam três amostras de fezes ao laboratório, no período de janeiro de 2005 a setembro de 2010. Os resultados encontram-se disponíveis no sistema de registros do laboratório.

Os laudos laboratoriais foram obtidos da matriz do laboratório, situada no centro de Novo Hamburgo, de nove filiais (postos de coleta) do laboratório e de dois postos de encaminhamento. Os laudos analisados da matriz e dos postos de coleta e encaminhamento, situados em Novo Hamburgo, Campo Bom, São Leopoldo e São Sebastião do Caí, foram numerados e identificados pela localidade.

O método utilizado pelo laboratório para o diagnóstico de helmintos e protozoários foi o de Hoffmann, Pons & Janer (HPJ) ou sedimentação espontânea.^(12,13)

A partir destes laudos laboratoriais foram obtidas informações como data (mês/ano) da realização do EPF, sexo do paciente, idade, procedência da amostra, quantidade de amostras negativas e positivas e quais foram os parasitas encontrados em cada uma destas amostras.

Para a análise dos dados foi utilizado o programa Microsoft Excel®, e para a análise estatística foi utilizado o teste Qui-quadrado (χ^2) com nível de significância de $p < 0,05$ e o teste t de Student. A prevalência e os dados percentuais foram obtidos por meio do programa SPSS® versão 17.0.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Feevale sob o número 2.13.03.10.1835.

RESULTADOS

Foram analisados 15.360 laudos laboratoriais de exames parasitológicos de fezes (EPF), compreendendo o período de janeiro de 2005 a setembro de 2010, totalizando 69 meses. Deste total, 12.970 (84,4%) amostras analisa-

das foram negativas, enquanto que 2.390 (15,6%) foram positivas para parasitoses intestinais.

Os indivíduos que fizeram parte deste estudo tinham idade entre 0 e 99 anos. A média de idade observada entre os positivos foi de 32 anos (DP \pm 24), com idades variando de 0 a 94 anos. Nas amostras negativas, a média de idade foi de 27 anos (DP \pm 25), com uma variação de 0 a 99 anos. Com relação a estes dados, podemos identificar diferença significativa quando comparamos as amostras positivas, que possuem a média de idade superior à das amostras negativas ($t = -9470$; $p = 0,000$).

Dos laudos analisados, 6.523 (42,5%) pacientes pertenciam ao sexo masculino e 8.837 (57,5%) ao sexo feminino. A positividade para o sexo masculino foi de 1.079 (45,1%) amostras e, para o sexo feminino, de 1.311 (54,9%) amostras.

Com relação à procedência das 15.360 amostras, observou-se que o maior número delas foi encaminhado para análise pelos postos localizados na cidade de Novo Hamburgo, na seguinte ordem: 4.331 (28,2%) amostras pelo posto 1; 2.321 (15,1%) pelo posto 2 e 1.953 (12,7%) pelo posto 3. Os maiores índices de positividade também foram observados nas amostras destes mesmos postos/locais, sendo de 28,5%, 16,5% e 11,9%, respectivamente.

Neste estudo foram encontradas 16 diferentes espécies de parasitas intestinais. Os parasitas mais prevalentes foram *Endolimax nana* com 1.059 amostras positivas (44,4%), *Entamoeba coli* com 602 amostras positivas (25,2%), *Strongyloides stercoralis* com 475 amostras (19,9%) e *Giardia lamblia* presente em 456 amostras (19,1%). Os demais parasitas foram observados em percentagens iguais ou inferiores a 2%.

Dentre as amostras positivas, incluindo as amostras multiparasitadas, 90,9% estavam infectadas por protozoários e 25,2% por helmintos. O protozoário mais prevalente foi a ameba *Endolimax nana* (44,4%), enquanto que o helminto mais encontrado nas amostras foi o *Strongyloides stercoralis* (19,9%) (Tabela 1).

Os indivíduos também foram classificados de acordo com as diferentes espécies de parasitas encontradas nas amostras fecais (múltipla infecção). Das 2.390 amostras positivas, 2.045 (85,6%) estavam monoparasitadas, 304 (12,7%) biparasitadas e 38 (1,5%) poliparasitadas. Das amostras poliparasitadas, 34 (1,4%) apresentavam três espécies de parasitas, três (0,1%) amostras possuíam quatro espécies e houve apenas um caso de infecção por cinco diferentes espécies de parasitas. Na Figura 1 podemos observar o grau de intensidade do parasitismo em cada ano, no período de 2005 a 2010. Houve uma prevalência de indivíduos monoparasitados em todos os anos neste estudo.

Na Tabela 2 pode-se observar uma positividade maior em relação às amostras nas faixas etárias de 0 a 10

Tabela 1 - Percentual de protozoários e helmintos encontrados nas amostras positivas

Protozoários*	N	%	Helmintos*	N	%
<i>Endolimax nana</i>	1059	44,4%	<i>Strongyloides stercoralis</i>	475	19,9%
<i>Entamoeba coli</i>	602	25,2%	<i>Ascaris lumbricoides</i>	47	2,0%
<i>Giardia lamblia</i>	456	19,1%	<i>Enterobius vermiculares</i>	37	1,6%
<i>Entamoeba histolytica/dispar</i>	36	1,5%	<i>Trichuris trichiura</i>	25	1,0%
<i>Iodamoeba bustchlii</i>	9	0,4%	<i>Taenia sp.</i>	10	0,4%
<i>Blastocystis hominis</i>	5	0,2%	<i>Hymenolepis nana</i>	5	0,2%
<i>Chilomastix mesnili</i>	1	0%	Ancilostomídeos	3	0,1%
<i>Balantidium coli</i>	1	0%			
<i>Isospora belli</i>	1	0%			
Total	2.170	90,9% **		602	25,2%**

* as amostras com multiplainsfecção estão inseridas nesta tabela;

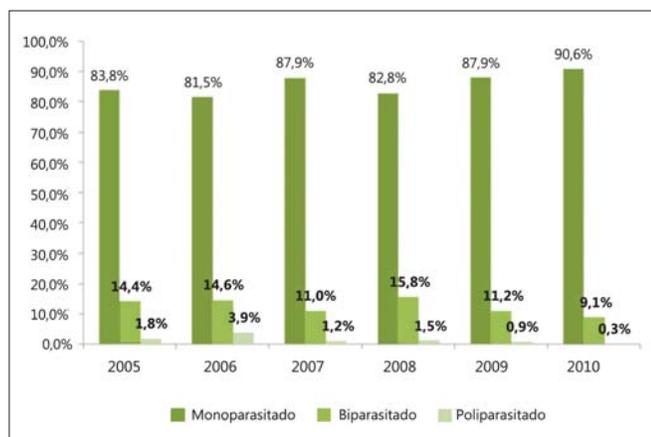


Figura 1. Comparação entre o grau de intensidade do parasitismo e o ano, no período de 2005 a 2010.

Tabela 2 - Relação entre as amostras positivas e negativas com a faixa etária dos pacientes

Faixa Etária	Negativo		Positivo		Total	
	N	%	N	%	N	%
0 a 10 anos*	5.495	42,4%	784	32,8%	6.279	40,9%
11 a 19 anos	896	6,9%	166	6,9%	1.062	6,9%
20 a 39 anos	2.182	16,8%	409	17,1%	2.591	16,9%
40 a 59 anos	2.686	20,7%	660	27,6%	3.346	21,8%
60 a 79 anos	1.474	11,4%	323	13,5%	1.797	11,7%
80 a 99 anos	237	1,8%	48	2,0%	285	1,9%
Total	12.970	100,0%	2.390	100,0%	15.360	100,0%

*Houve diferença significativa ($\chi^2 = 97,77$; $p=0,000$) em comparação com as demais faixas etárias.

anos, com 784 amostras positivas (32,8%), na faixa etária de 40 a 59 anos, com 660 amostras positivas (27,6%) e na faixa etária de 20 a 39 anos, com 409 amostras (17,1%). Quando comparamos a positividade das amostras com relação à faixa etária de 0 a 10 anos, podemos observar

que houve diferença significativa ($\chi^2=97,77$; $p=0,000$) em comparação com as demais faixas etárias.

Quando comparamos as diferentes espécies de parasitas encontradas com as faixas etárias, houve uma prevalência maior de *Endolimax nana* (68,8%) na faixa etária de 80 a 99 anos, *Entamoeba coli* (35,5%) na faixa etária de 11 a 19 anos, *Giardia lamblia* (40,4%) na faixa de 0 a 10 anos e de *Strongyloides stercoralis* (25,0%) entre pacientes de 80 a 99 anos.

O ano que apresentou um maior percentual de positividade foi o de 2010 (17,8%), destacando que este estudo foi realizado até o mês de setembro deste ano; sendo assim, a porcentagem de amostras positivas poderia alterar para mais ou para menos nos demais meses deste mesmo ano (Tabela 3).

Tabela 3 - Comparação entre as amostras positivas para enteroparasitas e negativas, no período de janeiro de 2005 a setembro de 2010

Ano	Amostras negativas		Amostras positivas		Total	
	Freq.	%	Freq.	%	Freq.	%
2005	2140	82,8%	445	17,2%	2585	100,0%
2006	2193	85,1%	383	14,9%	2576	100,0%
2007	2260	86,7%	346	13,3%	2606	100,0%
2008	2220	84,7%	400	15,3%	2620	100,0%
2009	2375	84,6%	431	15,4%	2806	100,0%
2010*	1782	82,2%	385	17,8%	2167	100,0%

*Janeiro a setembro

Comparando-se as amostras positivas analisadas entre o período de 2005 a 2010, observou-se uma maior positividade nos seguintes meses/anos: setembro de 2010 (35,2%), outubro de 2008 (28,0%), setembro de 2008 (27,5%) e agosto de 2010 (27,4%) (Figura 2).

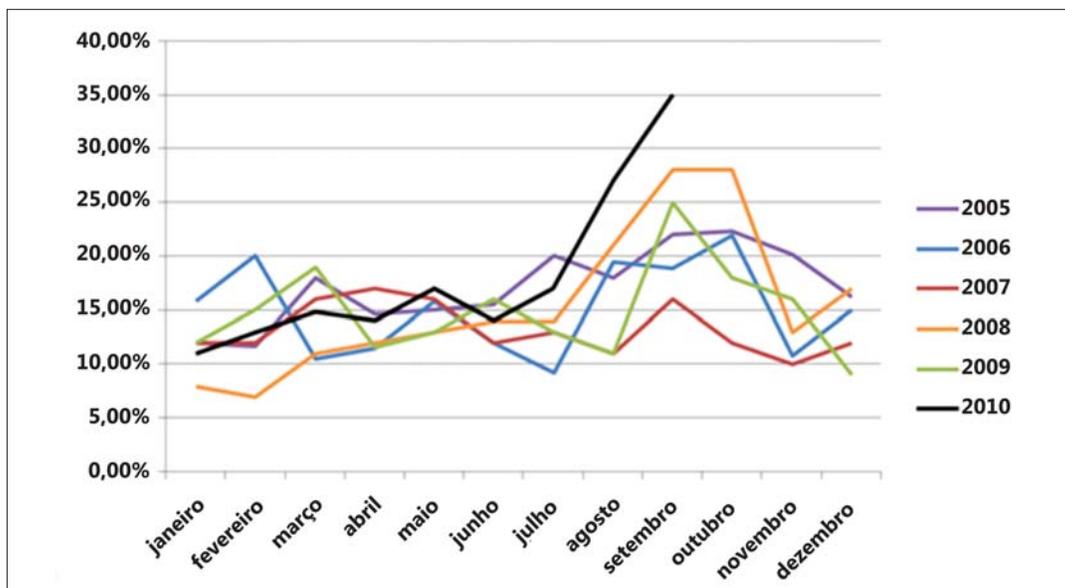


Figura 2. Percentual de amostras positivas observadas a cada mês, no período de 2005 a 2010.

DISCUSSÃO

A prevalência das parasitoses intestinais depende essencialmente do grau de exposição do indivíduo às formas infectantes dos parasitas (cistos, ovos ou larvas). Entretanto, outros fatores são determinantes, como as condições de moradia e de saneamento (abastecimento de água e esgoto sanitário), cuidados de higiene e de saúde, além da educação e do poder aquisitivo, que também são condicionantes desta situação.⁽¹²⁾

Os índices de positividade encontrados neste trabalho coincidem com os dados de estudos recentes descritos na literatura, ao avaliarmos os diferentes aspectos abordados.

Foram analisados por este trabalho 15.360 laudos laboratoriais de EPF, compreendendo o período de janeiro de 2005 a setembro de 2010. Foram encontradas altas taxas de amostras parasitadas, contaminadas principalmente por protozoários. Das amostras analisadas, 12.970 (84,4%) foram negativas, enquanto que 2.390 (15,6%) foram positivas para parasitoses intestinais, utilizando-se, para análise, o método de HPJ.

Os nossos resultados se assemelham aos de outros estudos, como o realizado em 2005, no município de Concórdia, Santa Catarina (SC), onde foram analisados prontuários de EPF de 9.024 pacientes atendidos na Unidade Sanitária da Secretaria Municipal de Saúde, centro de referência em atendimento a pacientes do SUS, e de um laboratório privado do município, também conveniado ao SUS, no período de 2000 até o 1º semestre de 2002 (30 meses), encontrando uma prevalência de 1.142 (12,6%) amostras positivas. As técnicas diagnós-

ticas utilizadas foram: Faust et al., HPJ e a técnica de Baermann-Moraes.⁽⁷⁾

Em outro estudo, realizado em Paraíba do Sul (RJ), foram feitos levantamentos de 2.157 laudos do laboratório Neolab entre 1999 e 2004. As amostras fecais foram analisadas pelos métodos de Ritchie e Faust, onde 11,54% das amostras foram positivas para, pelo menos, um parasita.⁽²⁾

Em nosso estudo, 6.523 (42,5%) pacientes eram do sexo masculino e 8.837 (57,5%) do sexo feminino. A positividade para o sexo masculino foi de 1.079 (45,1%) amostras e para o sexo feminino de 1.311 (54,9%) amostras. A procura para a realização do EPF por indivíduos do sexo feminino foi muito maior em comparação à do sexo masculino e, talvez por este motivo, a predominância de positividade no sexo feminino tenha sido maior. Em outro estudo, realizado em 2004, em Lages, SC, também foi encontrada maior positividade no sexo feminino (55,3%) quando foram avaliadas 200 crianças entre 2 e 6 anos de idade, que frequentavam seis Centros de Educação Infantil.⁽¹⁴⁾ Já em um trabalho realizado em 2006, envolvendo a análise de laudos laboratoriais, a predominância foi de amostras do sexo feminino (60,5%), porém, uma maior incidência de parasitoses foi observada no sexo masculino.⁽²⁾

Em nosso trabalho observamos a prevalência de 16 espécies de parasitas intestinais. Os protozoários mais prevalentes foram *Endolimax nana* com 1.059 (44,4%) amostras, *Entamoeba coli* com 602 (25,2%) amostras e *Giardia lamblia* presente em 456 (19,1%) amostras. Dentre os helmintos destaca-se o *Strongyloides stercoralis* em 475 amostras (19,9%). Os demais parasitas foram observados em porcentagens iguais ou inferiores a 2%. Dentre as amostras positivas, incluindo as amostras multipara-

sitadas, 90,9% estavam infectadas por protozoários e 25,2% por helmintos.

Em um estudo com 128 crianças, realizado em uma comunidade carente do município de Guaratinguetá, SP, os parasitas mais encontrados foram *E. nana* com um percentual de 60,9% (n=28), *G. lamblia* com 23,9% (n=11), seguida da *E. coli* com 21,7% (n=10) e de *Trichuris trichiura* com um percentual de 21,7% (n=10).⁽¹⁵⁾

Já em uma pesquisa com portadores de deficiência, realizada na cidade de Porto Alegre, RS, durante o período de março de 2006 a julho de 2008, os parasitas encontrados com maior frequência foram *E. coli* em 51,7% (n=15) das amostras e *E. nana* em 27,6% (n=8) das amostras.⁽¹⁶⁾ Em diversas pesquisas realizadas para verificar a prevalência de parasitoses intestinais, as amebas *E. nana* e *E. coli*, ambas parasitas comensais, costumam ser consideradas em virtude de sua elevada ocorrência e também por indicarem contaminação fecal-oral.^(1,4,17,18)

Em nosso estudo, os parasitas encontrados com menor frequência se assemelham às espécies e percentuais encontrados em outras pesquisas.^(2,7,18)

Quanto à múltipla infecção, das 2.390 amostras positivas, 2.045 (85,6%) estavam monoparasitadas, 304 (12,7%) biparasitadas e 38 (1,5%) poliparasitadas. Das amostras poliparasitadas, 34 (1,4%) apresentavam três espécies de parasitas, três (0,1%) amostras possuíam quatro espécies e houve apenas um caso de infecção por cinco diferentes espécies de parasitas (0,0%).

O poliparasitismo observado em nosso estudo foi inferior ao encontrado em um trabalho realizado em 2001, com 742 crianças de 2 a 10 anos, em um bairro de Campina Grande, na Paraíba, onde se observou que 228 estavam monoparasitadas (30,7%), 185 estavam biparasitadas (24,9%) e 285 estavam poliparasitadas (38,4%). As amostras foram analisadas pelo método de HPJ.⁽¹⁹⁾

Houve uma positividade maior em relação às amostras nas faixas etárias de 0 a 10 anos (n= 784; 32,8%), na faixa etária de 40 a 59 anos (n= 660; 27,6%) e na faixa etária de 20 a 39 anos (n= 409; 17,1%). Quando comparamos a positividade das amostras com relação à faixa etária de 0 a 10 anos, podemos observar que houve diferença significativa ($\chi^2=97,77$; p=0,000) em comparação com as demais faixas etárias.

Quando comparamos os parasitas encontrados com as faixas etárias houve uma prevalência maior de *Endolimax nana* (68,8%) na faixa etária de 80 a 99 anos, de *Entamoeba coli* (35,5%) entre 11 e 19 anos, de *Giardia lamblia* (40,4%) entre 0 e 10 anos e de *Strongyloides stercoralis* (25,0%) entre 80 e 99 anos. Estes resultados são semelhantes aos encontrados em um levantamento de 2.157 laudos laboratoriais, realizados em Paraíba do Sul, RJ, no laboratório Neolab, onde houve uma maior prevalência de *G. lamblia* na faixa etária de 0 a 10 anos, *E. nana*

na faixa etária de 30 a 40 anos e de *S. stercoralis* em pacientes maiores de 51 anos.⁽²⁾

Houve uma prevalência maior de amostras positivas para parasitas intestinais no ano de 2010 (17,8%), seguido pelo ano de 2005 (17,2%), o que nos faz acreditar que pode estar havendo um aumento quanto às parasitoses intestinais na população estudada, com o passar dos anos. Vale lembrar que este estudo foi realizado até o mês de setembro de 2010, sendo assim, a porcentagem de amostras positivas ainda poderia sofrer alteração, nos demais meses.

Analisando-se o período total deste estudo, de 2005 a 2010, observou-se uma maior positividade nos meses de setembro de 2010 (35,2%), outubro de 2008 (28,0%), setembro de 2008 (27,5%) e agosto de 2010 (27,4%). Houve maior positividade nos meses de setembro e outubro, época em que há um aumento na temperatura e umidade do ar, fatores que contribuem para o desenvolvimento dos parasitas.

Muitos parasitas não causam grandes danos ao organismo quando o indivíduo é imunocompetente, como as espécies de amebas *Endolimax nana* e *Entamoeba coli*, mas podem levar a um quadro de diarreia quando o indivíduo apresentar uma depressão no seu sistema imunológico, como no caso de crianças e idosos.⁽¹³⁾ Por não causarem grandes agravos, na maioria dos casos, as parasitoses quase sempre são negligenciadas e esquecidas, uma vez que os sintomas clínicos são inespecíficos ou confundidos com os de outras doenças. Os indivíduos parasitados podem permanecer por longos anos com a doença, de forma silenciosa e inaparente, o que pode causar grandes alterações, principalmente em crianças.^(1,4,6,15) Isto evidencia o que é muito bem conhecido há algumas décadas, que não bastam apenas equipamentos e profissionais de saúde quando não existem as mínimas condições de saneamento básico e políticas públicas de planejamento urbano e habitacional.⁽¹⁶⁾

Com este estudo, podemos concluir que são necessários investimentos voltados à melhoria da situação ambiental, assim como das condições socioeconômicas da população. Uma boa assepsia das mãos quando houver contato com o solo ou ao usar o banheiro e a lavagem adequada das frutas e verduras antes de consumi-las são medidas simples que previnem o aparecimento das parasitoses intestinais.^(1,4,6,20) Uma medida recomendada para a eliminação de estruturas parasitárias em frutas e verduras é primeiramente a lavagem com água corrente, com posterior imersão em hipoclorito de sódio (uma colher de sopa de hipoclorito de sódio para cada litro de água), durante 15 minutos, lavando novamente em água corrente após a imersão.^(1,4)

Sendo assim, quando bem aplicadas, as práticas educativas podem contribuir, e muito, para que as pesso-

as adquiram os conhecimentos básicos necessários, para a prevenção e redução das enteroparasitoses.

Abstract

Objective: The aim of this study was to verify the prevalence on patients attended in a laboratory in Novo Hamburgo, RS. **Methods:** Evaluation of reports to analyzing epidemiological data. **Results:** Out of the 15.360 reports analyzed, 2.390 (15,6%) were found to be positive for the presence of intestinal parasites. The male gender positivity was 45,1% of the samples and 54,9% for female gender. In positive samples, 16 different intestinal parasites were found. The most frequent were *Endolimax nana* (44,4%), *Entamoeba coli* (25,2%), *Strongyloides stercoralis* (19,9%) and *Giardia lamblia* (19,1%). Out of 2.390 positive samples 2.045 (85,6%) had a single parasite, 304 (12,7%) had two parasites and 38 (1,5%) had multiple parasites. The higher positivity was observed in subjects 0 to 10 years-old, being 784 (32,8%) positive samples, showing a significant difference ($\chi^2 = 97,77$; $p = 0,000$) related to others age groups. In 2010, a higher positivity percentage was noticed (17,8%), although this study had been performed until September of the current year. **Conclusion:** These results suggest that investments in sanitary structure and the adoption of policies to improve family education could help significantly in reducing the prevalence of intestinal parasites.

Keywords

Medical records; Incidence; Parasitological exams

REFERÊNCIAS

1. Rey L. Bases da Parasitologia Médica. 2ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2002.
2. Baptista SC, Breguez JMM, Baptista MCP, Silva GMS, Pinheiro RO. Análise da incidência de parasitoses intestinais no município de Paraíba do Sul, RJ. RBAC. 2006;38(4):271-3.
3. Frei F, Juncansen C, Paes JT. Levantamento epidemiológico das parasitoses intestinais: viés analítico decorrente do tratamento profilático. Cad. Saúde Pública. 2008;24(12): 2919-25.
4. Neves DP. Parasitologia dinâmica. 2ª ed. São Paulo, SP: Atheneu, 2006.
5. Neves DP. Bases da Parasitologia Médica. 2ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2008.
6. Cimerman B, Cimerman S. Parasitologia Humana e seus Fundamentos Gerais. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2001.
7. Marques ST, Bandeira C, Quadros RM. Prevalência de enteroparasitoses em Concórdia, Santa Catarina, Brasil. Parasitol. latinoam. [online]. 2005, vol.60, n.1-2 pp.78-81. Disponível em: <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-77122005000100014&lng=es&nrm=iso>.
8. Roque FC, Borges FK, Signori LGH, Chazan M, Pigatto T, Coser TA, et al. Parasitos Intestinais: Prevalência em Escolas da Periferia de Porto Alegre -RS. NewsLab. 2005; 69: 152-62.
9. Fonseca EL, Teixeira MG, Barreto ML, Carmo EH, Costa MC. Prevalência e fatores associados às geo-helmintíases em crianças residentes em municípios com baixo IDH no Norte e Nordeste brasileiros. Cad. Saúde Pública. 2010; 26(1):143-52.
10. Ludwig KM, Frei F, Alvares Filho F, Ribeiro-Paes JT. Correlation between sanitation conditions and intestinal parasitosis in the population of Assis, State of São Paulo. Rev Soc Bras Med Trop. 1999 Sep-Oct;32(5):547-55. [Article in Polish]
11. Patz JA, Graczyk TK, Geller N, Vittor AY. Effects of environmental change on emerging parasitic diseases. Int J Parasitol. 2000 Nov;30(12-13):1395-405.
12. De Carli GA. Parasitologia Clínica: Seleção de Métodos e Técnicas de Laboratório para o Diagnóstico das Parasitoses Humanas. São Paulo: Atheneu, 2006.
13. De Carli GA. Parasitologia Clínica: Seleção de métodos e técnicas de laboratório para o diagnóstico das Parasitoses Humanas. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2007.
14. Quadros RM, Marques S, Arruda AAR, Delfes PSWR, Medeiros IAA. Parasitas intestinais em centro de educação infantil municipal de Lages, SC, Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. 2004;37(5):422-3.
15. Rosa APP, Silva FCA, Fernandes MSP, Cuglianna AM. Prevalência de enteroparasitas em crianças de uma comunidade carente do município de Guaratinguetá/SP. XIII Encontro Latino-Americano de Iniciação Científica e IX Encontro Latino-Americano de Pós-Graduação - Universidade do Vale do Paraíba. Anais, 2009.
16. Silva SRP, Arrosi N, Jesus RS, Reis RS, Rott MB. Enteroparasitoses em portadores de necessidades especiais - prevalência em indivíduos atendidos em instituições do município de Porto Alegre-RS. Rev. Patol. Trop. 2010;39(2):123-9.
17. Basso RM, Silva-Ribeiro RT, Soligo DS, Ribacki SI, Callegari-Jacques SM, Zoppas BC. Evolution of the prevalence of intestinal parasitoses among schoolchildren in Caxias do Sul, RS. Rev Soc Bras Med Trop. 2008 May-Jun;41(3):263-8. [Article in Portuguese].
18. Cantos GA, Machado DL, Ribeiro M. Frequência de parasitas intestinais em amostras fecais examinadas em laboratório privado e laboratório público em Florianópolis, Brasil. Rev NewsLab. Ano X, 50: 126-132, 2002.
19. Silva MTN, Pontes A, Aragão P, Andrade J, Tavares Neto J. Prevalência de parasitas intestinais em crianças, com baixos indicadores socioeconômicos, de Campina Grande (Paraíba). Rev Baiana de Saúde Pública. 2005;29(1):121-5.
20. Ferreira P, Lima MR, Oliveira FB, Pereira ML, Ramos LB, Marçal MD, et al. Occurrence of intestinal parasites and commensal organisms among schoolchildren living in a 'landless farm workers' settlement in Campo Florido, Minas Gerais, State Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2003 Jan-Feb;36(1):109-11. [Article in Portuguese]

Correspondência

Rejane Giacomelli Tavares

Instituto de Ciências da Saúde, 239, n° 2755
93525-000 – Novo Hamburgo, RS

Pesquisa de bacilos Gram negativos não fermentadores no interior do corpo de torneiras de um hospital público de Volta Redonda, RJ

Research of non-fermenting Gram negative bacilli inside the body of taps in a public hospital in Volta Redonda, RJ

Hellen Avelar Duarte¹

Ester Albuquerque Lourenço²

Nathália Cristinne Pereira de Souza²

Leoni Ferreira da Silva²

Gabriel José Ribeiro²

Jéssica Rizkalla Correa Medeiros²

Carlos Alberto Sanches Pereira³

Resumo

Objetivo: O presente trabalho teve como objetivo o isolamento e a identificação de bacilos Gram negativos não fermentadores presentes no interior do "corpo" das torneiras em um hospital público de Volta Redonda, RJ. **Métodos:** Para tanto, foram coletados com auxílio de swabs material biológico do interior do corpo de 225 torneiras desse hospital. Após a coleta, o material foi armazenado em meio de transporte à temperatura ambiente e processado. Dessa forma, os mesmos foram semeados em placas de Petri, contendo agar MacConkey e agar Sangue. As placas foram incubadas por até 48 horas a 37°C. **Resultados:** Das 225 amostras analisadas, 65 (28%) apresentaram crescimento microbiano e 160 não exibiram crescimento algum. Dos 65 microrganismos encontrados, 22 (25%) eram bacilos Gram negativos não fermentadores. **Conclusão:** A partir dos resultados encontrados, o gênero *Pseudomonas* é o principal colonizador de torneiras hospitalares.

Palavras-chave

Bactérias Gram negativas; Hospital; Torneiras; Contaminação

INTRODUÇÃO

A higienização hospitalar é um dos pontos mais importantes para redução de microrganismos causadores de infecções nosocomiais. Entretanto, uma atenção especial deve ser dada à água e os seus condutores (torneiras) que não são levados em conta em todas as unidades existentes em um ambiente hospitalar.

Embora todos os esforços sejam feitos para eliminar ou impedir o crescimento de microrganismos no hospital, o ambiente hospitalar é um importante reservatório para uma variedade de patógenos, e certos membros da microbiota normal do corpo humano são oportunistas e apresentam um risco intenso para os pacientes hospitalizados.⁽¹⁾

Os profissionais da saúde contribuem para a infecção do paciente devido à falta de higienização correta das mãos e a manipulação inadequada dos procedimentos. Outros indivíduos que contribuem indiretamente são os visitantes que ingressam ao ambiente hospitalar trazendo microrganismos do meio externo, e, ao sair, levando os mes-

mos do hospital para suas residências, trabalhos e lugares públicos.⁽²⁾

As torneiras, de um modo geral, apresentam um ambiente em seu "corpo" que pode ser favorável à proliferação de bacilos Gram negativos não fermentadores (BGNNF), entre outras bactérias. Assim sendo, a limpeza periódica dessas torneiras poderia controlar a proliferação desses microrganismos.

As infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) consistem em eventos adversos ainda persistentes nos serviços de saúde. As principais IRAS descritas são as do trato respiratório, trato urinário, corrente sanguínea e, por fim, as infecções cirúrgicas.⁽³⁾

A transmissão de microrganismos patogênicos ocorre na maioria das vezes por contato direto (transmitido de pessoa a pessoa pelo contato direto com as mãos) ou através do contato indireto (objetos e superfícies contaminadas).⁽⁴⁾

Os BGNNF são microrganismos aeróbios, não esporulados, que se caracterizam pelo fato de serem

¹Graduada em Ciências Biológicas – Centro Universitário de Volta Redonda – UniFOA – Volta Redonda, RJ, Brasil.

²Estudante de Medicina - Centro Universitário de Volta Redonda – UniFOA – Volta Redonda, RJ, Brasil.

³Doutor, Professor Universitário – Universidade de São Paulo – USP – São Paulo, SP, Brasil.

Instituição: Centro Universitário de Volta Redonda – UniFOA – Volta Redonda, RJ, Brasil.

Artigo recebido em 29/10/2013

Artigo aprovado em 29/01/2016

incapazes de utilizar carboidratos como fonte de energia pela fermentação, degradando-os pela via oxidativa.⁽³⁾

De modo geral, os BGNNF apresentam baixa virulência e são raros na microbiota humana, sendo considerados patógenos oportunistas. Sua maior importância está relacionada a IRAS, onde representam cerca de 10% dos bacilos Gram negativos isolados em espécimes clínicos e, apesar da diversidade de gêneros e espécies nesse grupo, os mais frequentes envolvidos em caso de colonização/infecção são a *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* e o complexo *Burkholderia cepacia*.⁽⁵⁾

O presente trabalho teve como objetivo o isolamento e a identificação de bacilos Gram negativos não fermentadores presentes no interior do "corpo" das torneiras em um hospital público de Volta Redonda, RJ.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram coletadas amostras do interior do corpo de 225 torneiras de um hospital público da cidade de Volta Redonda, dos seguintes setores: Ambulatório, Ambulatório FOA, Banco de Leite, Banco de Olhos, Centro Cirúrgico, Centro Cirúrgico Obstétrico, Clínica Cirúrgica, Direção, Faturamento, Gerência de Enfermagem, Hemonúcleo, Laboratório, Lactário, Lavanderia, Maternidade, Pronto Socorro Adulto, Pronto Socorro Infantil, Quarto Médico, Raio X, Serviço de Nutrição Dietética Alimentar, Tomografia/Ultrassonografia, Unidade de Terapia Intensiva Adulto, Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, Unidade Intensiva Adulto, Unidade Intensiva Neonatal, Varanda.

Coleta das amostras

As amostras foram colhidas no interior dos corpos de torneira com o uso de *swab* estéril. Após a coleta, o *swab* foi colocado em meio de transporte e enviado a temperatura ambiente para ao laboratório, onde foi processado. O meio para o transporte das amostras foi o Amies, pois nele o oxigênio e os radicais livres são absorvidos e neutralizados por substâncias químicas incorporadas à sua fórmula. Essa ação interrompe a oxidação, assegurando um ótimo desempenho para bactérias.⁽⁶⁾

Isolamento, identificação e armazenamento

No laboratório, as amostras foram semeadas em placas de Petri contendo agar MacConkey e agar Sangue. Essas amostras foram incubadas por até 48 horas a 37°C, sendo, posteriormente, selecionadas colônias para a coloração de Gram.

Após a semeadura, os *swab* foram inoculados em 2 mL de caldo *Brain Heart Infusion - BHI* (Himedia®). Os tubos foram incubados em estufa bacteriológica à temperatura de 37°C por 24 horas.⁽⁷⁾

Todas as colônias identificadas como bacilos Gram negativos foram submetidas ao teste da oxidase e catalase. As que obtiveram resultados positivos foram submetidas à identificação pelo sistema Vitek2 (BioMérieux®). As colônias identificadas como cocos Gram positivos foram submetidas ao teste de catalase e tanto as catalase positivas quanto as negativas foram também submetidas à identificação pelo sistema Vitek2 (BioMérieux®).

Todas as amostras foram armazenadas em tubos do tipo criotubos contendo caldo BHI com glicerol a 20% e mantidas a -20°C para posterior utilização.⁽⁸⁾

RESULTADOS

Das 225 amostras analisadas, houve crescimento em 65 delas (28%). A maior parte (72%), contudo, não mostrou crescimento microbiano. Relativamente aos 26 setores hospitalares, 19 (73%) apresentaram crescimento em pelo menos uma torneira. Os setores cujas torneiras não exibiram crescimento bacteriano foram: Centro Cirúrgico Obstétrico, Direção, Pronto Socorro Infantil, Quarto dos Médicos, Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, Unidade Intensiva Neonatal e Varanda, conforme mostrado na Figura 1.

Seis setores apresentaram mais de 50% das torneiras colonizadas, conforme mostrado na Figura 2. Com exceção dos setores que possuíam apenas uma torneira, o percentual de colonização variou entre 60% e 71%.

Dentre os setores que apresentaram colonização, dois (0,5%) tiveram crescimento observado em todas torneiras, o Gerenciamento de Enfermagem e o Faturamento, ambos com apenas uma torneira.

As espécies bacterianas isoladas no presente estudo podem ser visualizadas na Figura 3.

Dos 65 microrganismos recuperados, 22 (25%) faziam parte do grupo dos bacilos Gram negativos não fermentadores e os 43 (75%) restantes pertenciam a outros grupos bacterianos (Figura 4).

Quanto à quantidade de BGNNF encontradas por setor observou-se crescimento dessas bactérias em 12 setores (46%), sendo três na UTIA (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Cupriavidus pauculus*), três na Clínica Cirúrgica (*Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas stutzeri*, *Shingomonas paucimobilis*), três no Ambulatório FOA (*Pseudomonas putida* e dois *Pseudomonas aeruginosa*, um no PSA (*Burkoldeira cepacia*), dois no SNDA (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*), um no Ambulatório (*Cupriavidus pauculus*), um no RX (*Pseudomonas putida*), um no Tomo/Ultra (*Acinetobacter baumannii*), dois no Banco de Leite (*Acinetobacter baumannii*), três no Hemonúcleo (*Stenotrophomonas maltophilia*, *Ralstonia pickettii*, *Pseudomonas aeruginosa*) um no Banco de Olhos (*Pseudomonas aeruginosa*) e um na Lavanderia (*Pseudomonas aeruginosa*) (Figura 5).

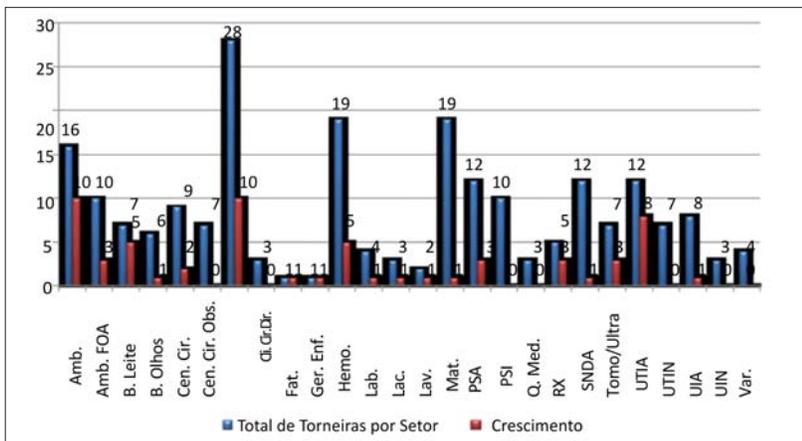


Figura 1. Crescimento microbiológico por setor.

Amb.: Ambulatório; Amb. FOA : Ambulatório FOA; B. Leite: Banco de Leite; B. Olhos: Banco de Olhos; Cen. Cir.: Centro Cirúrgico; Cen. Cir. Obs.: Centro Cirúrgico Obstétrico; Cl. Cir.: Clínica Cirúrgica; Dir.: Direção; Fat.: Faturamento; Ger. Enf.: Gerência de Enfermagem; Hemo.: Hemonúcleo; Lab.: Laboratório; Lac.: Lactário; Lav.: Lavanderia; Mat.: Maternidade; PSA: Pronto Socorro Adulto; PSI: Pronto Socorro Infantil; Q. Med.: Quarto Médico; RX: Raio X; SNDA: Serviço de Nutrição Dietética Alimentar; Tomo/Ultra: Tomografia e Ultrassonografia; UTIA: Unidade de Tratamento Intensivo Adulto; UTIN: Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal; UIA: Unidade Intensiva Adulto; UIN: Unidade Intensiva Neonatal; Var.: Varanda.

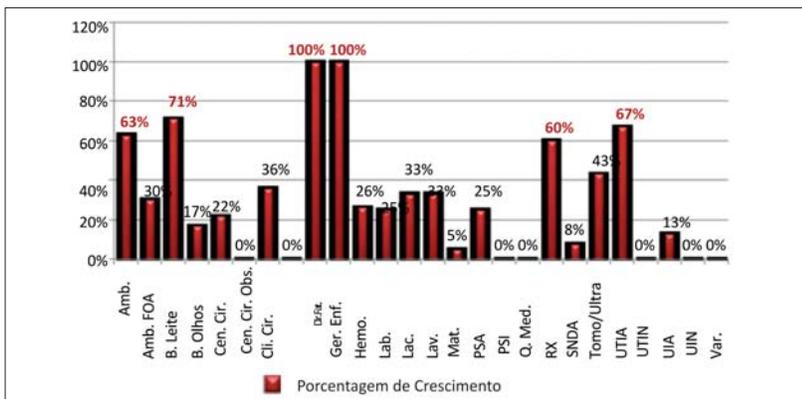


Figura 2. Porcentagem de torneiras colonizadas por setor.

Amb.: Ambulatório; Amb. FOA : Ambulatório FOA; B. Leite: Banco de Leite; B. Olhos: Banco de Olhos; Cen. Cir.: Centro Cirúrgico; Cen. Cir. Obs.: Centro Cirúrgico Obstétrico; Cl. Cir.: Clínica Cirúrgica; Dir.: Direção; Fat.: Faturamento; Ger. Enf.: Gerência de Enfermagem; Hemo.: Hemonúcleo; Lab.: Laboratório; Lac.: Lactário; Lav.: Lavanderia; Mat.: Maternidade; PSA: Pronto Socorro Adulto; PSI: Pronto Socorro Infantil; Q. Med.: Quarto Médico; RX: Raio X; SNDA: Serviço de Nutrição Dietética Alimentar; Tomo/Ultra: Tomografia e Ultrassonografia; UTIA: Unidade de Tratamento Intensivo Adulto; UTIN: Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal; UIA: Unidade Intensiva Adulto; UIN: Unidade Intensiva Neonatal; Var.: Varanda.

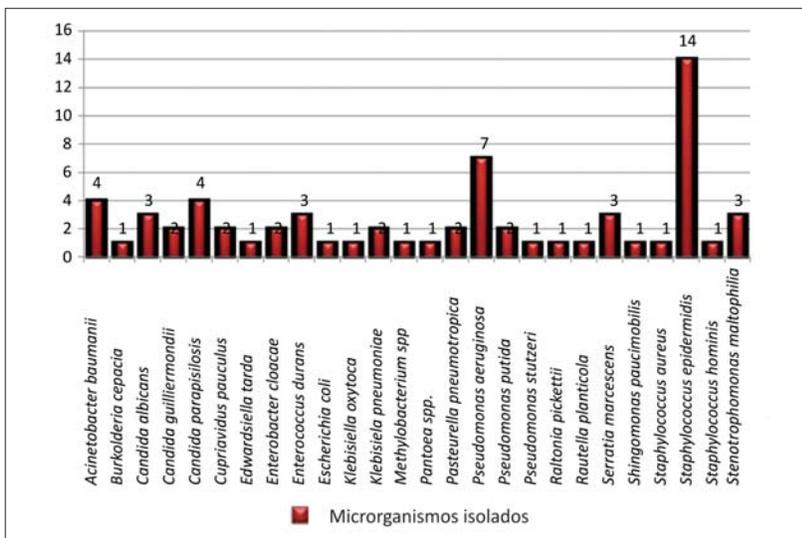


Figura 3. Identificação de microrganismos isolados de torneiras de uma unidade hospitalar

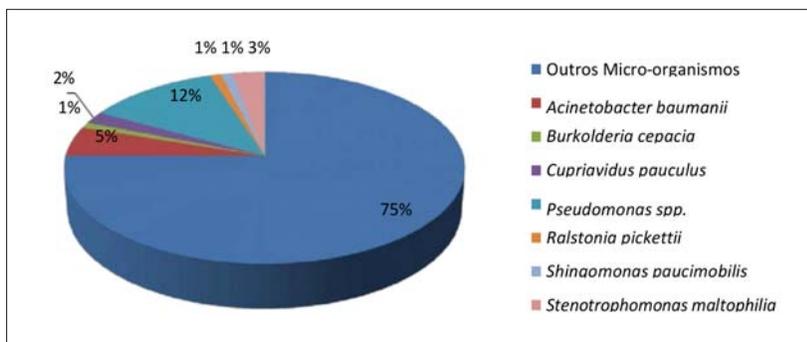


Figura 4. Percentual de BGNNF encontrados nas torneiras da unidade hospitalar.

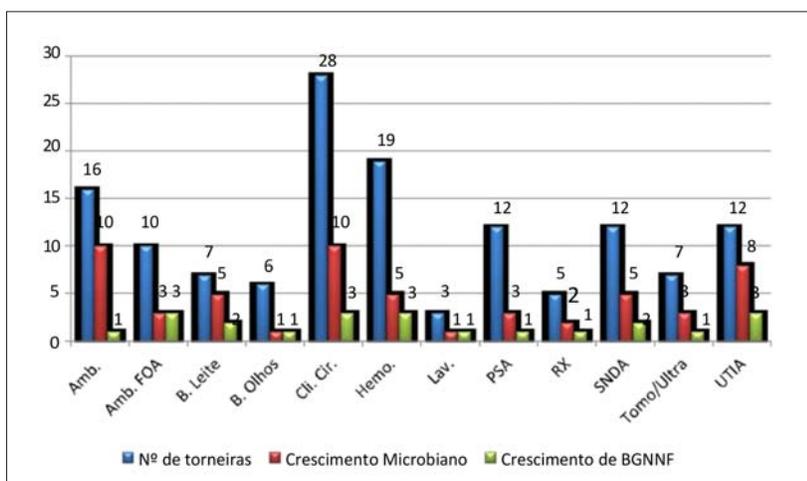


Figura 5. Número de torneiras por setor que se apresentaram colonizadas por BGNNF.

Amb.: Ambulatório; Amb. FOA : Ambulatório FOA; B. Leite: Banco de Leite; B. Olhos: Banco de Olhos; Cli. Cir.: Clínica Cirúrgica; Hemo.: Hemonúcleo; Lav.: Lavanderia; PSA: Pronto Socorro Adulto; RX: Raio X; SNDA: Serviço de Nutrição Dietética Alimentar; Tomo/Ultra: Tomografia e Ultrassonografia; UTIA: Unidade de Tratamento Intensivo Adulto

DISCUSSÃO

Diversos microrganismos podem sobreviver em condições adversas, sendo necessário apenas um local com umidade e mínimo fornecimento de nutrientes para a sua viabilidade. Os BGNNF têm grande afinidade e capacidade de sobrevivência na água.⁽⁷⁾

Conforme Deliberali et al.,⁽⁹⁾ os BGNNF são bactérias de grande importância médica uma vez que são potenciais causadores de IRAS. Por serem oportunistas podem representar um risco em ambientes como a Clínica Cirúrgica, pois, nesse local, se encontram pacientes em estado fragilizado, em recuperação pós-cirúrgica e sob cuidados intensivos.

Em concordância com os resultados obtidos por Pereira et al.,⁽⁷⁾ o percentual quantitativo de BGNNF isolado foi considerável. Todavia, na pesquisa citada, a prevalência foi de *Chryseomonas luteola* e *Roseomonas Genomovar* e, na presente pesquisa, a prevalência foi de *Pseudomonas* spp.

Diversos microrganismos são prevalentes em superfícies inanimadas de ambientes nosocomiais, entre eles os

BGNNF, com destaque para *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*. Tendo em vista os resultados obtidos por Oliveira e Damasceno,⁽¹⁰⁾ constatou-se que no ambiente nosocomial, superfícies como as do interior de torneiras são potenciais reservatórios de vários microrganismos.

Um dos principais problemas para o tratamento de BGNNF, quando em pacientes de UTI, por exemplo, é a sensibilidade antimicrobiana diminuída. Laranjeira et al.⁽¹¹⁾ afirmam que esse quadro tem afetado a eficácia do tratamento, uma vez que essas bactérias progressivamente têm exibido resistência aumentada frente aos antibióticos de uso clínico. Essa resistência aumentada tem sido associada a casos de bacteremia, pneumonia em ventilação mecânica, infecções do trato urinário, meningites e infecções de feridas cirúrgicas.⁽⁹⁾

De acordo com Pereira et al.,⁽⁷⁾ a higienização dos ambientes hospitalares, frequentemente, tem sido negligenciada por falta de conhecimento acerca da história natural dos organismos nosocomiais. Paniz & Picoli⁽¹²⁾ afirmam que infecções hospitalares e seus agentes etiológicos representam um grave problema de saúde pública.

Conforme observado no presente trabalho, no setor de Raio X ocorreu um índice de contaminação maior do que 50%. De acordo com a Anvisa,⁽³⁾ esse setor, mesmo não sendo realizados procedimentos invasivos, recebe pacientes politraumatizados, que são naturalmente suscetíveis aos microrganismos em geral.

Reforçando o relatado no presente trabalho, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter* sp. vêm adquirindo importância como agentes de IRAS, devido à crescente resistência às drogas antimicrobianas. Esses organismos são agentes etiológicos de quase todas as infecções adquiridas na UTI, em particular as do trato respiratório. São responsáveis, ainda, pelas altas taxas de mortalidade e aumento do tempo de internação, com elevados custos para o hospital.⁽¹¹⁾

Segundo a Anvisa,⁽³⁾ as infecções primárias da corrente sanguínea são provocadas por bactérias presentes na pele, após terem formados biofilmes, na face externa de dispositivos, como cateteres de longa permanência. A formação desses biofilmes, que são matrizes biológicas ativas compostas por células e material extracelular depositado sobre uma superfície sólida, tem sido um desafio para os profissionais da saúde. Biofilmes podem ser formados em qualquer superfície sólida com ambiente propício para sua proliferação, incluindo cateteres e corpos de torneiras e chuveiros. Uma vez formados os biofilmes, a probabilidade das bactérias passarem para a água e causarem contaminação é elevada, já que essa água poderá ser utilizada para o banho de pacientes com feridas expostas ou mesmo para a higienização das mãos de profissionais de saúde, em procedimentos pré-operatórios, o que aumenta a chance de contaminação do paciente.

O isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* em achados clínicos tem sido frequente nos últimos anos. Vários agentes antimicrobianos têm se tornado menos ativos, reduzindo o número de opções terapêuticas e aumentando o impacto clínico de infecções nosocomiais, principalmente pela produção de metalo-beta-lactamase.⁽¹³⁾

O Complexo *Acinetobacter* é considerado um patógeno oportunista relevante, no contexto hospitalar. A incidência de infecções graves, tendo as bactérias desse grupo (*A. calcoaceticus*, *A. baumannii*,) como seus causadores tem aumentado mundialmente.⁽¹²⁾

Segundo Paniz e Picoli,⁽¹²⁾ o complexo *Burkholderia cepacia* é considerado um dos mais versáteis do grupo de BGNNF; esse microrganismo tem como reservatório o solo, água e plantas. Os organismos desse complexo apresentam variedade de mecanismos de virulência, e pacientes infectados por uma mesma cepa apresentam evolução clínica diferente.

Stenotrophomonas maltophilia tem se tornado amplamente conhecido como causador de IRAS em pacientes imunodeprimidos. São isolados encontrados em grande variedade de ambientes hospitalares, tendo como fonte água

de torneira, pias, respiradores, cateteres de sucção arterial, monitores de pressão e equipamentos de diálise.⁽¹²⁾

A bactéria *Ralstonia* sp. é considerada de baixa virulência, porém, ao entrar em contato com pacientes críticos pode ser de difícil manejo. Essa bactéria já foi isolada de infecções como a bacteremia, meningite, endocardite, osteomielite e do trato respiratório de pacientes com fibrose cística.⁽¹⁴⁾

Assim como a *Ralstonia* sp., a *Cupriavidu* sp. raramente tem sido associada a infecções humanas, por conta de sua baixa patogenicidade. No entanto, ao ser encontrada no ambiente hospitalar, tem se apresentado, muitas vezes, refratária ao tratamento. Inclusive, conforme Karafin et al.,⁽¹⁴⁾ já foi informado caso fatal de sepse causada por essa bactéria.

Kilic et al.⁽¹⁵⁾ relataram casos de *Shingomonas paucimobilis* em infecções nosocomiais que surgiram em decorrência de água contaminada empregada para higienização de funcionários de um hospital. Essas bactérias foram isoladas de amostras provenientes de torneira de banheira localizada na unidade de hematologia e de amostras de hemocultura de quatro pacientes.

Diante dos resultados é possível concluir que:

1. Doze dos 26 setores apresentaram, pelo menos, uma torneira colonizada por BGNNF;
2. O gênero *Pseudomonas* foi encontrado colonizando a maioria das torneiras quando comparado a outros BGNNF;
3. A correta e frequente limpeza dos corpos de torneira é de fundamental importância para o controle desses organismos nos ambientes hospitalares.

Abstract

Objective: The present work had as objective the isolation and identification of Gram negative non-fermenting bacilli present inside the body of the taps in a public hospital in Volta Redonda, RJ. **Methods:** using swabs, they were collected biological material from 225 tap bodies of this hospital. After collecting the material was stored in transport medium at room temperature and processed. Thus, they were seeded in Petri plates containing MacConkey agar and blood agar. The plates were incubated for 48 hours at 37°C. **Results:** Of the 225 analyzed samples, 65 (28%) had bacterial growth and 160 showed no growth. Of the 65 micro-organisms found, 22 (25%) were Gram negative non-fermenters. **Conclusion:** By the found results, the *Pseudomonas* genus is the main colonizer of tap bodies.

Keywords

Gram negative bacteria; Hospital; Taps; Contamination

REFERÊNCIAS

1. Tortora GJ, Funke BR, Case CL. Microbiologia, Porto Alegre: ArtMed, 8ª edição, 2005. 894p.
2. Cassettari VC, Silveira IR, Balsamo AC, Franco F. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in an intermediate-risk neonatal unit linked to onychomycosis in a healthcare worker. J Pediatr (Rio J). 2006 Jul-Aug; 82 (4): 313-6.

3. Anvisa. Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Módulo 6 : Detecção e identificação de bactérias de importância médica Agência nacional de vigilância sanitária., 9ª ed. Brasília. Ed. Ag. Nac. de Vig. Sanit., 2013.
4. Silva PF, Padoveze MC. Infecções relacionadas a serviço de saúde - orientações para público geral. Conhecendo um pouco mais sobre as precauções específicas. São Paulo: Centro de Vigilância Epidemiológica; 2012 [citado 2013 Fev 02]. Available from: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/ih/pdf/IRAS12_LEIGOS_PRECAUCAO.pdf
5. Santos LF. Identificação de bastonetes Gram negativos não fermentadores. Manual de Microbiologia Clínica. 4ª edição, João Pessoa-PB, 2006. Pag. 221, 222, 223.
6. Simões JÁ, Poletti GB, Portugal PM, Brolazo EM, Discacciati MG, Crema GD. Influência do conteúdo vaginal de gestantes sobre a recuperação do estreptococo do grupo B nos meios de transporte Stuart e Amies. Rev Bras Ginecol Obstet. 2005 Nov;27(11): 672-76.
7. Pereira CA S, Alvarenga J, Barros AL, Silva AO. Pesquisa de bacilos Gram negativos não fermentadores presentes em torneiras de um hospital privado do Município de Volta Redonda, RJ. Revista Episteme Transversalis. 2012; 3(1).
8. Pereira CAS, Luchese RH, Valadão RC. Potencial probiótico de linhagens de *Lactobacillus plantarum* y *Lactobacillus fermentum*. Alimentaria. 2004;352: 53-9.
9. Deliberali B, Myiamoto KN, Winckler Neto CHDP, Pulcinelli RSR, Aquino ARC, et al. Prevalência de bacilos gram-negativos não fermentadores de pacientes internados em Porto Alegre, RS. J Bras Patol Med Lab. 2011;47(5):529-34.
10. de Oliveira AC, Damasceno QS. Surfaces of the hospital environment as possible deposits of resistant bacteria: a review. Rev Esc Enferm USP. 2010 Dec;44(4):1118-23. [Article in Portuguese]
11. Laranjeira V dos S, Marchetti DP, Steyer JR, Corção G, Picoli SU. Investigation of metallo-beta-lactamase-producing *Acinetobacter* sp and *Pseudomonas aeruginosa* at an emergency hospital in Porto Alegre, State of Rio Grande do Sul, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2010 Jul-Aug;43(4):462-4. [Article in Portuguese]
12. Paniz R, Picoli SU. Infecções nosocomiais por bacilos gram-negativos não fermentadores de glicose em um hospital público de Caxias do Sul-RS. Monografia (Especialização em Microbiologia Clínica) Universidade de Novo Hamburgo, Caxias do Sul, RS. (78) 2012.
13. Gonçalves DC, Lima AB, Leão LS, Filho JR, Pimenta FC, Vieira JD. Detection of metallo-beta-lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from hospitalized patients in Goiânia, State of Goiás. Rev Soc Bras Med Trop. 2009 Jul-Aug;42(4):411-4. [Article in Portuguese]
14. Karafin M, Romagnoli M, Fink DL, Howard T, Rau R, Milstone AM, et al. Fatal infection caused by *Cupriavidus gilardii* in a child with aplastic anemia. J Clin Microbiol. 2010 Mar;48(3):1005-7.
15. Kilic A, Senses Z, Kurekci AE, Aydogan H, Sener K, Kismet E, et al. Nosocomial outbreak of *Sphingomonas paucimobilis* bacteremia in a hemato/oncology unit. Jpn J Infect Dis. 2007 Nov;60(6):394-6.

Correspondência

Carlos Alberto Sanches Pereira
Avenida Paulo Alves Erlei Abrantes, 1325 – Três Poços
27240-560 – Volta Redonda, RJ



Sociedade Brasileira de Análises Clínicas

REVISTA BRASILEIRA DE ANÁLISES CLÍNICAS
Brazilian Journal of Clinical Analyses

ISSN 2448-3877 – Versão Online
ISSN 0370-369-x – Versão Impressa

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

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

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

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

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

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

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

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

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

é igualmente aceito pela RBAC. O número de identificação/ identificador primário deverá ser declarado ao final da seção Material e Métodos.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

REFERÊNCIAS: As referências, em todas as categorias de trabalho científico, deverão ser normalizadas de acordo com o estilo Vancouver publicado em *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* [Normas para Uniformização de Manuscritos Submetidos às Revistas Biomédicas] pelo *International Committee of Medical Journal Editors [ICMJE]* (<http://www.icmje.org>) e que pode ser consultado em www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2600891/ (Versão em Português) ou em www.icmje.org/urm_full.pdf (Versão em Inglês). A abreviação dos títulos dos periódicos deverá seguir o recomendado em *List of Journals Indexed in Index Medicus [National Library For Medicine]* (<http://www.nlm.gov/tsd/serials/lji.html>) ou no Portal de Revistas Científicas em Ciências da Saúde [Biblioteca Virtual em Saúde] (<http://portal.revistas.bvs.br/index.php?lang=pt>). Sugere-se incluir aquelas referências estritamente pertinentes à problemática abordada e evitar a inclusão de número excessivo de referências numa mesma citação. **A lista das referências deverá ser numerada de acordo com a ordem em que os autores foram citados no texto e não em ordem alfabética.** Deverão ser listados somente os trabalhos consultados e citados no texto. Citações de "resumo", "dados não publicados", "comunicações pessoais" ou "no prelo" poderão ser adequadamente mencionados no texto, mas não serão aceitos como referências bibliográficas. A exatidão das referências será de responsabilidade exclusiva dos autores.

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

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

Observações Gerais:

- Quando houver dois autores, deverá ser utilizada a partícula "e" entre os sobrenomes;
 - Quando houver 3 ou mais autores, deverá ser indicado apenas o primeiro sobrenome seguido da expressão latina "et al.";
 - Quando uma entidade, corporação, editores ou projetos editoriais assumirem a responsabilidade integral pelo documento deverão ser indicados/ tratados como autores;
 - Nomes contendo mais de um sobrenome deverão ser indicado o último sobrenome, sem partículas de ligação como "de" ou "da";
 - Sobrenomes duplos, com hífens ou apóstrofes ou que formem uma expressão deverão ser indicados em seu conjunto;
 - Termos relacionados a graus de parentesco (filho, júnior, neto, sobrinho), deverão ser indicados após os sobrenomes e por extenso.
- Alguns exemplos de citações:
- **Um/duos autores:** No mesmo ano, Nishimura e Miyaji⁽²⁶⁾ mudaram a denominação do fungo para *Hortaea werneckii*, em homenagem a Parreiras Horta.

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

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

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

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

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

Observações Gerais:

- Quando o documento consultado possuir apenas editores ou compiladores, esta condição deverá ser indicada logo após os nomes dos autores;
- Quando a autoria do documento for de uma organização, a referência deverá ser iniciada diretamente pelo nome da entidade. Se houver mais de uma entidade com subordinação entre elas, estas deverão entrar em ordem decrescente de hierarquia e serem separadas por pontos. Se as entidades não apresentarem subordinação, estas deverão ser separadas por ponto e vírgula;
- Quando o documento consultado não possuir autoria, a referência deverá ser iniciada por seu título;
- Quando o documento consultado for tese, dissertação ou monografia deverá ser empregada a seguinte correspondência entre tipo e grau: tese: doutorado, tese: livre-docência, tese: PhD, dissertação: mestrado, monografia: especialização, monografia: graduação;
- Quando o documento consultado for de natureza jurídica (Constituição Federal ou Estadual, Emenda Constitucional, Medida Provisória, Leis, Decretos, Portarias, Resoluções e Códigos), deverão ser seguidos os padrões de autoria/ emissão recomendados pela NBR 6023 da Associação Brasileira de Normas e Técnicas (ABNT, 2002), com a apresentação gráfica adaptada ao estilo de Vancouver.

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

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

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

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

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

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

Alguns exemplos de referências:

Periódicos:

- **Um Autor:** Marques SA. Paracoccidioidomycosis. *Clin Dermatol*. 2012 Nov;30(6):610-5.
- **Mais de um autor:** Lee MY, Telisinghe PU, Ramasamy R. Cervical cancer in Brunei Darussalam. *Singapore Med J*. 2012 Sep;53(9):604-7.
- **Até seis autores:** Okita Y, Narita Y, Miyakita Y, Ohno M, Nagai S, Shibui

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Livros:

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

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

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

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

Teses, Dissertações e Monografias:

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

Eventos Científicos:

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

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

Órgãos/ Instituições:

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

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

Referências Legislativas:

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

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

• **Portarias:** Ministério da Saúde (Brasil). Portaria no. 2.616, de 12 de maio de 1998. Expede diretrizes e normas para a prevenção e o controle da infecção hospitalar. *Diário Oficial da União* 13 mai 1998; seção 1.

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

Meios Eletrônicos:

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

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

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

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

Observações Gerais:

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

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

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

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

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

MODELO DE DECLARAÇÃO

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

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

Nomes dos autores e assinaturas:

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

Data: ____/____/____.



Sociedade Brasileira de Análises Clínicas

Aguardamos você no

44º Congresso Brasileiro de Análises Clínicas

no Centro de Convenções de João Pessoa, na Paraíba

de 11 a 14 de Junho de 2017.





Mensalmente seu laboratório receberá um kit com amostras-controle para ser colocado em sua rotina e possibilitar a avaliação do seu desempenho.

PRO-EX



Ampla linha de amostras-controle para Laboratórios Clínicos e Bancos de Sangue, produzidas em estrutura própria do PNCQ, obedecendo aos mais rigorosos padrões de qualidade.

PRO-IN



PNCQ GESTOR

Sistema de Gestão da Qualidade

Auxiliando o laboratório a implantar seu Sistema de Gestão da Qualidade para solicitar a Auditoria de Acreditação pelo DICQ.

AMPLO, EFICIENTE & DIGITAL



NOSSAS CERTIFICAÇÕES:



O PNCQ é acreditado pelo Cgcre para Provedor de Ensaio de Proficiência em conformidade com a ABNT NBR ISO/IEC 17043 sob número 0013



Empresa certificada pela ABNT em conformidade com a ABNT NBR ISO 9001:2008 sob o número 23.008/04



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



Patrocinado pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas