

ISSN 2448-3877



# RBAC

Revista Brasileira de Análises Clínicas  
*Brazilian Journal of Clinical Analyses*

Volume 49 - Nº 01 | Ano 2017

# 44<sup>o</sup> Congresso Brasileiro de Análises Clínicas

5<sup>o</sup> NÚCLEO DE GESTÃO E QUALIDADE | 3<sup>o</sup> FÓRUM DE PROPRIETÁRIOS DE LABORATÓRIOS  
Tradição e inovação a serviço do futuro das Análises Clínicas

De 11 a 14 de junho de 2017 | Centro de Convenções de João Pessoa (PB)

## INSCRIÇÕES ABERTAS PARA O 44<sup>o</sup> CBAC!

O tradicional evento da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas - SBAC aguarda você!

Acesse nosso site e inscreva-se.

Associado  
SBAC tem

Desconto  
especial

Confira no site

## 3<sup>o</sup> Fórum de Proprietários de Laboratórios de Análises Clínicas

Tema: Testes laboratoriais rápidos

Data: 12/6/2017 Horário: das 9h às 13h

Composição:

- Aspectos jurídicos • Segurança do paciente
- Critérios de registros • Tecnologia

## Palestras Internacionais & Magnas

**DRA. QF. GRACIELA QUEIRUGA BERNINI (URUGUAI)**

### MESA-REDONDA

Diagnóstico da fibrose cística (participação da Dra Maria Elizabeth Menezes - SC)

### CONFERÊNCIA

Triagem neonatal na América Latina

**DR XAVIER SUSANNA (ESPANHA)**

### CONFERÊNCIA

Os desafios do laboratório de referência internacional no atendimento aos laboratórios do Brasil - 15 anos de experiência

**WALDEZ LUDWIG**

Um show de atendimento é que faz a diferença: excelência, inovação e você

**SALETTE LEMOS**

Desafios da gestão no atual cenário econômico

Saiba mais em [www.cbac.org.br](http://www.cbac.org.br)



# 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 Anghebem Oliveira (PR)

Paulo Jaconi Saraiva (RS)

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

Volume 49 - Nº 1 - 2017

Edição online - ISSN 2448-3877

Produção Editorial/Publisher

Trasso Comunicação Ltda

www.trasso.com.br



Sociedade Brasileira de Análises Clínicas

### DIRETORIA EXECUTIVA/EXECUTIVE BOARD

Luiz Fernando Barcelos (RS)

Presidente/President

Maria Elizabeth Menezes (SC)

Vice-Presidente/Vice-President

Lenira da Silva Costa (RN)

Secretário-Geral/General Secretary

Mauren Isfer Anghebem (PR)

Secretário/Secretary

Valpassos Pacifici Guimarães (RJ)

Tesoureiro/Treasurer

Marcos Kneip Fleury (RJ)

Tesoureiro Adjunto/Assistant Treasurer

### Conselho Fiscal/Fiscal Board

#### Titulares/holders

Vanderlei Eustáquio Machado (MG)

Alverne Passos Barbosa (GO)

Jurandi David da Silva (PE)

### Suplentes/Alternates

Nilson Lima Lopes (BA)

Tereza Neuma de Souza Brito (RN)

Paulo Roberto Hatschbach (PR)

### Endereço para correspondência/Editorial Office

Rua Vicente Licínio, 99 - Tijuca

Rio de Janeiro, RJ - Brasil

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

2187-0805 E-mail: rbac@sbac.org.br

### Afiliações/Affiliations



### 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 Mocarrelli (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 Simionetti (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 Anghebem Oliveira (PR)

#### Micologia Clínica/Clinical Micology

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

#### Biologia Molecular/Molecular Biology

Mario Hiroyuki Hirata (SP), Rosário Dominguez Crespo Hirata (SP), Marcelo 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)

#### SNA / 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)

#### 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)

## Sumário/Contents

**CARTA DO PRESIDENTE/LETTER FROM THE PRESIDENTE**

- 004** *A Sociedade Brasileira de Análises Clínicas completa 50 anos*  
Barcelos LF

**EDITORIAL/EDITORIAL**

- 006** *Bioética e relato de casos clínicos*  
*Bioethics and case reports*  
Neufeld PM

**ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW**

- 010** *Beta-Talassemia Menor e o risco de aterosclerose: o papel do estresse oxidativo eritrocitário e dos níveis de paraoxonase-1 como fatores agravantes*  
*Beta-Thalassemia Minor and the risk of atherosclerosis: the role of the erythrocytic oxidative stress and paraoxonase-1 levels as aggravating factors*  
Reis FMP, Barbosa FT, Ramos FWS
- 018** *Infecção relacionada à assistência à saúde associada a *Acinetobacter baumannii*: revisão de literatura*  
*Infection related to health assistance associated to *Acinetobacter baumannii*: literature review*  
Scarcella ACA, Scarcella ASA, Beretta ALRZ
- 022** *Relação entre o desenvolvimento do melanoma cutâneo e o estresse oxidativo*  
*Relationship between the development of cutaneous melanoma and oxidative stress*  
Mânica A, Lang MTG
- 026** *Avaliação da função renal na doença renal crônica*  
*Evaluation of renal function in chronic kidney disease*  
Porto JR, Gomes KB, Fernandes AP, Domingueti CP

**ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO/UPDATE**

- 036** *New Delhi metalobetalactamase (NDM): uma revisão*  
*Metallobetalactamase New Delhi: a review*  
Rosa TJ, Biegelmeier S, Lange TS, Bittencourt SEB, Picoli SU
- 041** *Biomarcadores da função renal: do que dispomos atualmente?*  
*Biomarkers of renal function: what is currently available?*  
Dusse LMS, Rios DRA, Sousa LPN, Moraes RMMS, Domingueti CP, Gomes KB

**ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE**

- 052** *Nível sérico de antígeno prostático específico em usuários de um laboratório clínico de Novo Horizonte, São Paulo*  
*Serum level of prostate specific antigen in users of a clinical laboratory of Novo Horizonte, São Paulo*  
Furini AAC, Silva FA, Santos FCB, Sanches MH, Machado RLD
- 057** *Perfil de alterações no hemograma de pacientes HIV+*  
*Changes profile in patients of HIV + blood count*  
Carvalho RC, Hamer ER

## Sumário/Contents

- 065** Lesões precursoras do câncer uterino em mulheres HIV-positivo e sua relação com linfócitos CD4+ e carga viral do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle – UNIRIO  
*Precursor lesions of cervical cancer in HIV-positive women and their relationship with CD4+ and viral load Gaffrée and Guinle University Hospital – UNIRIO*  
 Maia MCS, Melo YLMF, Carvalho FL, Ferry FRA, Araujo Junior MLC, Santana DA
- 070** Avaliação do perfil lipídico de pacientes acima de 60 anos de idade atendidos em um laboratório-escola  
*Evaluation of the lipid profile between patients over 60 years old attended in a laboratory school*  
 Souza FO, Lima Júnior CQ, Siqueira IC, Oliveira NC, Tavares RS, Rocha TMD, Moura ALD
- 076** Avaliação dos níveis séricos de colesterol total em indivíduos atendidos em um laboratório universitário  
*Assessment of total cholesterol levels in individuals attended in a university laboratory*  
 Biasus CLB, Cichota LC, Grazziotin NA, Urban EM, Gonçalves IL, Faé EM, Tyburski EC
- 080** Prevalência de uropatógenos no laboratório de saúde pública de Macapá – AP entre 2009 e 2012  
*Uropathogens prevalence in public health laboratory Macapá – AP between 2009 and 2012*  
 Menezes RAO, Gomes MSM, Barbosa FHF, Maréco ML, Couto AARD
- 088** Avaliação da aplicabilidade do método descrito por Murdoch e Greenleens para identificação presumtiva de *Staphylococcus aureus* utilizando garrafas de hemocultura com carvão em garrafas FAN Plus® com esferas poliméricas adsorve  
*Applicability evaluation of the method described by Murdoch and Greenleens for Staphylococcus aureus presumptive identification in blood culture bottles with vegetable coal in bottles FAN Plus® with polymer spheres adsorbents*  
 Araújo BS, Tieppo C, Tetila AF
- 095** Ocorrência de protozoários intestinais em crianças do Ensino Fundamental de Sete Lagoas, Minas Gerais: um enfoque sobre a prevenção de enteroparasitoses  
*Occurrence of intestinal protozoa in children from elementary school in Sete Lagoas, Minas Gerais: a focus on the prevention of intestinal parasites*  
 Maciel LS, Souza RMFA, Mattos NV, Araújo PTR, Pádua CO, Fraga MO, Ferreira AM
- 100** Limiar de positividade e sensibilidade dos métodos de Faust et al. e Lutz para detecção de cistos de *Giardia duodenalis*  
*Positivity threshold and sensitivity of methods of Faust et al. and Lutz for detection of Giardia duodenalis cysts*  
 Cognialli RCR, Haidamak J, Vayego SA, Klisiowicz DR

## CARTAAO EDITOR/LETTER TO EDITOR

- 105** Pacientes portadores de sífilis atendidos em uma unidade terciária em Fortaleza: perfil sociodemográfico  
*Patients with syphilis assisted in tertiary care unit in Fortaleza: sociodemographic profile*  
 Silva ZF, Teixeira KSS, Nascimento DS

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



Luiz Fernando Barcelos

## A Sociedade Brasileira de Análises Clínicas completa 50 anos

Em 2017, a Sociedade Brasileira de Análises Clínicas completará 50 anos. Criada em 1967 com o objetivo de desenvolver a especialidade e os Laboratórios Clínicos, a SBAC vem produzindo desde então um sistema capaz de apoiar a estruturação e o aprimoramento de seus associados, servindo como referência científica e administrativa para o mercado – dentro e fora do Brasil.

Sempre sensível aos obstáculos criados pelo cenário político e econômico do país, a SBAC procura soluções para lidar com os desafios que surgem, se mantendo atuante junto aos órgãos reguladores e governo para que possamos expandir o setor. Para isso, apostamos na parceria entre profissionais de análises clínicas, representantes de sociedades, sindicatos e conselho.

Assim, o fortalecimento político do setor se tornou prioridade para a entidade, acarretando no comprometimento com importantes bandeiras – como a recomposição dos valores das tabelas de remuneração do SUS, a desoneração tributária do segmento, a abertura de linhas de crédito e a tentativa de controlar cooperativas que concorram com serviços laboratoriais. Além disso, estamos buscando alternativas para que os pequenos e médios laboratórios possam adquirir seus insumos com preços mais acessíveis.

Ao longo de sua história, a vocação para trabalhar pelo desenvolvimento do setor fez com que a SBAC dedicasse atenção especial a programas patrocinados que se tornaram essenciais para que os laboratórios clínicos pudessem abrir portas aos melhores negócios e parcerias.

Em 1976, criamos o Programa Nacional de Controle de Qualidade – PNCQ com a finalidade de pesquisar, produzir e distribuir material de controle, além de processar e avaliar resultados de desempenho dos participantes do programa. Hoje, o PNCQ oferece produtos, serviços, cursos, programas básico, avançado e de controles interno e externo da qualidade – um pacote que eleva seus participantes à categoria de melhores laboratórios do país.

Com o objetivo de certificar o sistema da qualidade dos laboratórios clínicos, a SBAC criou um Departamento de Inspeção e Credenciamento da Qualidade em 1997. Alguns anos mais tarde, o mesmo evoluiu para empresa científica de acreditação de sistemas de qualidade, o internacionalmente reconhecido Sistema Nacional de Acreditação – SNA/DICQ. Com laboratórios distribuídos em 18 estados brasileiros, o número de certificações pelo SNA/DICQ cresce continuamente devido ao diferencial que a acreditação proporciona.

Além disso, uma vez que possui como grande objetivo a capacitação, a pesquisa de alto nível e a formação de profissionais cada vez mais qualificados, a SBAC disponibiliza um ambiente no qual os profissionais de análises clínicas podem encontrar oportunidade de atualização com as últimas tecnologias. Buscamos difundir conhecimento e estamos sensíveis à realidade atual, por isso direcionamos a abordagem científica teórica através de cursos EAD sem custo para nossos associados, e também estamos incentivando cursos presenciais práticos com valores de investimento bem acessíveis.

Não podemos esquecer do nosso Congresso Brasileiro de Análises Clínicas, que terá esse ano sua 44ª edição. O imperdível CBAC conta com palestrantes de renome internacional, conteúdo que passa por temas científicos atuais até gestão e discussões sobre os rumos da área.

Investindo sempre em novos conteúdos, lançamos recentemente um portal de fácil navegação, totalmente responsivo, além de um aplicativo para smartphones e tablets. Ambos estabelecem um canal de comunicação mais próximo com profissionais do setor, fornecedores e empresas da área. Além disso, a Revista Brasileira de Análises Clínicas – RBAC, em circulação desde 1969 com conteúdo científico de alto nível, agora possui acesso livre *on-line* (em [www.rbac.org.br](http://www.rbac.org.br)).

Hoje, a Sociedade Brasileira de Análises Clínicas conta com mais de 12.000 sócios efetivos inscritos, e possui Regionais e Delegacias em vários estados do país. Uma das maiores vantagens em se tornar um associado SBAC é o acesso à informação científica de altíssima qualidade, além da possibilidade de obter descontos em todos os seus programas, periódicos, nacionais, congressos (internacionais, nacionais e regionais) cursos e eventos.

Deixo o convite para você que ainda não é associado para que também se torne parte de nossa história!

***Dr. Luiz Fernando Barcelos***

Presidente da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC)

## Bioética e relato de casos clínicos

### *Bioethics and case reports*

Desde a Antiguidade, casos clínicos têm sido parte integrante da literatura médica e científica, sendo reportados sob a forma de um único caso ou sob a forma de uma série de casos.<sup>(1)</sup> Os relatos de caso divulgam a observação clínica colhida durante a prática médica, cirúrgica ou laboratorial, fornecendo informações acerca de doenças novas, raras ou com apresentações pouco usuais, métodos de diagnóstico e efeitos benéficos ou adversos de diferentes estratégias terapêuticas. Os relatos de caso permitem também a detecção de inovações, formulações de hipóteses para avaliações clínicas futuras, mudanças na prática clínica, condução de terapias individualizadas e estudos de farmacovigilância.<sup>(2,3)</sup> Outros atributos encontrados em relatos de casos clínicos são a estrutura textual flexível, o tempo de publicação mais reduzido, o custo de realização baixo, a integração entre a área acadêmica e a clínico-hospitalar e a possibilidade de treinamento e aprendizado em instituições de ensino e pesquisa.<sup>(4)</sup>

Apesar de sua indiscutível utilidade, casos clínicos podem apresentar importantes limitações relativamente à impossibilidade de generalizações ou extrapolações, utilização em estudos epidemiológicos e determinação da causalidade, baixa evidência científica e viés de publicação, ênfase em condições clínicas atípicas e equívocos de interpretação, subjetividade, perda ou veracidade questionável da informação e problemas de confidencialidade.<sup>(4,5)</sup>

Para que relatos de casos clínicos possam atender ao objetivo precípua de narrar estritamente um evento médico-cirúrgico, que tenha sido vivenciado por um ou mais pacientes atendidos em um determinado estabelecimento de assistência à saúde e guiar a prática clínica ou informar um desenho de estudo clínico, sua redação deve seguir um protocolo definido.<sup>(2)</sup> Apesar de algumas variações de estrutura, um relato de caso deve conter, em linhas gerais, um título, resumo, palavras-chave, introdução, informação do paciente, achados clínicos, cronologia dos fatos, avaliação diagnóstica, intervenção terapêutica, acompanhamento e resultados clínicos, discussão, conclusão, perspectiva do paciente, consentimento informado, referências, tabelas e figuras.<sup>(2,6,7)</sup> Dentro dessa estrutura, cada seção deve conter informações precisas, a fim de atender à construção de um texto com o mínimo de rigor científico.<sup>(6,7)</sup>

Nesse sentido, o Título deve ser uma descrição acurada, relevante e convincente do que se pretende apresentar.<sup>(8)</sup> Para um Título mais informativo, quatro elementos podem ser incluídos: o tipo de intervenção, o resultado da intervenção, o paciente ou a população sob estudo e a condição clínica de interesse.<sup>(7)</sup> As expressões *relato de caso* ou *caso clínico* eventualmente podem ser empregadas.<sup>(5)</sup>

O Resumo é um sumário do caso clínico escrito, que tem como função oferecer ao leitor uma apresentação rápida e organizada do artigo, destacando suas partes mais importantes.<sup>(7)</sup> O Resumo pode ser estruturado e conter os seguintes tópicos: introdução, métodos (ou relato de caso), resultados, discussão e conclusão. A introdução do Resumo deve estabelecer claramente a proposta do artigo, definindo seus objetivos e sua pertinência educacional. No tópico métodos, devem ser apresentadas as partes principais do caso, focando os aspectos primários da condição clínica do paciente, do diagnóstico e das técnicas de intervenção. Nos resultados, deve ser sumarizada a resposta do paciente à intervenção, incluindo as mudanças nas medidas

de desfecho. A discussão deve mencionar concisamente a contribuição do caso para a literatura e conduzir à conclusão final.<sup>(5,7)</sup>

As Palavras-Chave devem apresentar os elementos principais do caso e serem listadas entre dois a cinco termos ou descritores. Esses termos devem estar relacionados na base de dados do *Medical SubjectHeadings* (MeSH) contida no *MedLine/PubMed*, ou na base de dados dos Descritores em Ciências da Saúde [DeCS], relacionados na Biblioteca Virtual em Saúde – BVS (Bireme).<sup>(7,9)</sup>

A Introdução do caso clínico deve descrever claramente o propósito de sua publicação, demonstrando como o caso colabora com a prática clínica ou com a literatura. Ela deve situar o contexto do caso clínico em relação à informação previamente publicada, incluindo, por exemplo, a taxa de incidência da doença e sua morbimortalidade e os casos similares reportados. Além disso, a problemática social da doença, a definição de terminologias utilizadas, uma revisão da literatura e os objetivos para a apresentação do caso podem estar presentes.<sup>(7,10)</sup>

Após a Introdução, o caso clínico é efetivamente descrito na seção Relato de Caso. Essa descrição deve ser procedida de forma cronológica com a apresentação sucessiva dos fatos clínicos. Somado a isso, a informação deve ser suficientemente clara e detalhada para permitir um perfeito entendimento do caso. Fotografias ou ilustrações, tabelas, gráficos e esquemas podem ser utilizados para uma melhor compreensão do que está sendo reportado.<sup>(10)</sup> De maneira frequente, nessa parte da publicação há uma apresentação geral do paciente e suas características demográficas (idade, sexo e ocupação), queixa clínica e sintomas principais, história clínica, intervalo de tempo dos fatos clínicos, antecedentes familiares e psicossociais, medidas de desfecho primário, métodos de avaliação, investigação e diagnóstico, achados clínicos e laboratoriais, protocolos de intervenção terapêutica, acompanhamento do curso ou progresso clínico, eventos ou resultados clínicos finais.<sup>(11)</sup>

A Discussão é uma etapa do caso clínico de importância crucial. Ela tem como propósito explicar, comparar e fundamentar o caso clínico com o que tem sido publicado por outros autores, bem como sumarizar os aspectos essenciais ou centrais do diagnóstico clínico-laboratorial, evolução clínica e estratégia terapêutica relatados. Nessa seção, uma revisão conscienciosa da literatura deve ser conduzida.<sup>(5,11)</sup> A reiteração da validade e singularidade do caso deve estar também presente. Adicionalmente, a objetividade do caso deve ser demonstrada. A acurácia do caso clínico deve ser ainda avaliada. A produção e derivação de novos conhecimentos e a aplicabilidade prática do caso, no que tange ao suporte às decisões clínicas, devem ser apresentadas e discutidas. É importante se discutirem igualmente as diferenças e limitações do caso, suas implicações para a generalização dos achados e seu impacto clínico. Os pontos de vista, hipóteses, sugestões ou recomendações clínicas devem ser elucidados ou esclarecidos e justificados.<sup>(7)</sup> A introdução de tabelas que enumerem o que foi reportado em casos clínicos publicados anteriormente, figuras, gráficos, fotografias e ilustrações podem permitir uma melhor organização da informação e um maior detalhamento e compreensão dos dados.<sup>(7,11)</sup> A Conclusão deve ser concisa e breve, em um único parágrafo, focando no que foi aprendido e resumindo as recomendações apresentadas e propostas.<sup>(10)</sup>

As Referências devem ser usadas para comparações com a literatura publicada e para suportar hipóteses, argumentos e recomendações. Nessa seção, longas listas devem ser evitadas, bem como devem ser evitados artigos de revisão ou atualização. Preferencialmente, devem ser utilizados artigos originais, recentes e selecionados por sua relevância e qualidade.<sup>(5,7,11)</sup>

Não há dúvidas da importância do relato de casos clínicos para o ensino e a pesquisa em medicina e saúde.<sup>(12)</sup> No entanto, a publicação desse tipo de literatura pode conter elementos que levem a questionamentos éticos ou bioéticos. Nesse con-

texto, duas situações devem ser criticamente consideradas: o consentimento informado e a confidencialidade ou privacidade.<sup>(13)</sup> O consentimento informado é a garantia de autonomia do indivíduo, o que permite que ele seja o agente de mudanças do seu próprio destino. O assentimento para que intervenções médicas sejam realizadas, ou para a participação em pesquisas clínicas, deve ser dado livremente e baseado no mais amplo e irrestrito conhecimento acerca dos riscos e dos benefícios potenciais.<sup>(14)</sup> A condição clínica do paciente, no que lhe concerne, é uma informação privada e a história que dela decorre não pertence nem ao profissional e nem à instituição que o assiste. Um controle da confidencialidade e da privacidade para a proteção contra a disseminação ou a externalização dessa informação deve fazer parte de qualquer sistema de cuidados médicos.<sup>(13)</sup>

Essas duas premissas, o consentimento esclarecido e a confidencialidade, devem estar presentes em toda publicação que envolva o trabalho com seres humanos.<sup>(15)</sup> Assim sendo, em tese, um relato de caso deveria também levar em conta tais pressupostos e ser encaminhado a um Comitê de Ética. Todavia, não há consenso acerca da necessidade de se submeter um relato de caso a um tratamento bioético mais estrito.<sup>(16)</sup> Há um entendimento de que relatos de caso, empregados de forma restrita no ensino médico, com objetivos meramente educacionais, devam ser diferenciados das pesquisas envolvendo seres humanos. Nesse sentido, o envio a um órgão consultivo e deliberativo, como o Comitê de Ética em pesquisa, talvez pudesse ser prescindido. De outro modo, contudo, há também o entendimento de que relatos de caso devam ser considerados pesquisa com seres humanos, o que, conforme a Resolução CNS 466/2012, que regulamenta essa matéria no país, passaria a ter a necessidade de uma aprovação anterior à sua realização e de uma autorização prévia e formal dos participantes da pesquisa.<sup>(15)</sup>

Numa tentativa de ordenar o entendimento sobre a questão ética dos relatos de caso, tem sido proposto dividi-los em *caso individual* e *série de casos*.<sup>(16)</sup> Conceitualmente, um relato de caso individual seria aquele artigo publicado com até três casos clínicos, enquanto que a publicação de mais de três casos passaria a configurar uma série de casos.<sup>(15)</sup> Dessa forma, um conjunto de até três casos clínicos poderia ser considerado como uma simples observação assistencial, não planejada e sem objetivos e projeto anteriores. Assim, por sua excepcionalidade, tendo em vista possuir características peculiares ou extraordinárias, um relato de caso individual teria poucas condições de ser submetido previamente a um Comitê de Ética. De maneira inversa, todavia, mais de três casos clínicos seria considerado pesquisa com seres humano e, por conseguinte, necessitaria da aprovação prévia do projeto de pesquisa por um Comitê de Ética.<sup>(14)</sup>

Apesar dos relatos de casos individuais eventualmente não serem considerados pesquisas científicas, sua publicação deve obedecer a princípios éticos definidos.<sup>(13)</sup> Como já mencionado, o mais importante seria a obtenção de uma autorização documentada e a preservação dos dados de identificação do paciente. Nesse sentido, o consentimento documentado poderia ser obtido de duas formas: através do próprio prontuário ou através de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE.<sup>(16)</sup> A utilização de prontuários pode ser uma alternativa válida para documentar essa autorização, desde que contenha informações adequadas ao perfeito entendimento da proposta da publicação. Estando de acordo, o paciente ou seu representante assinaria no prontuário, autorizando especificamente a publicação desse relato de caso.<sup>(15)</sup> O uso do TCLE, no entanto, pode não ser apropriado, já que seu modelo está normalmente vinculado às especificações de Comitês de Ética ou revistas científicas e os relatos de caso individuais se caracterizam por serem mais incidentais do que intencionais, não sendo possível, na maioria das vezes, nem prevê-los e nem definir antecipadamente o local de sua realização ou publicação.<sup>(16)</sup>

Outra questão relacionada com a autorização de pacientes é a ocasional dificuldade ou impossibilidade de sua obtenção pela não localização do indivíduo atendido.<sup>(14)</sup> Nesta situação, pode-se fazer contato com o Comitê de Ética da instituição, por meio de uma comunicação a essa instância, informando os fatos e solicitando uma manifestação formal. Não havendo, contudo, um Comitê de Ética na instituição, pode-se buscar um comitê externo, a princípio entre aqueles indicados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP. O uso de um Termo de Compromisso de Utilização de Dados – TCUD pode ser também proposto, quando forem empregadas informações coletadas de prontuários ou base de dados.<sup>(15,16)</sup>

Por sua vez, a confidencialidade pode ser garantida num relato de caso individual pela não revelação de iniciais e nomes de pacientes, números de identificação de documentos pessoais, prontuários e telefones, datas relacionadas à vida civil, dados digitais ou informações virtuais, endereço residencial e profissional e origem geográfica específica.<sup>(16)</sup> Importa considerar que a confidencialidade é a preservação de informações sensíveis, dadas ou obtidas em confiança e sigilo.<sup>(14)</sup>

Um procedimento que pode assegurar o respeito ao consentimento informado e à confidencialidade dos dados é a avaliação e revisão do texto produzido, antes da submissão do relato de caso individual para a publicação, certificando, desse modo, o cumprimento dos aspectos éticos.<sup>(13)</sup> Sendo assim, o relato de caso individual poderia ser enviado ao Comitê de Ética, após o artigo estar pronto para a publicação, seguindo um caminho contrário ao naturalmente percorrido, já que não se trata de um projeto de pesquisa, cuja submissão ao Comitê de Ética ocorre obrigatoriamente antes do início das atividades de investigação.<sup>(13,15)</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Nissen T, Wynn R. The recent history of the clinical case report: a narrative review. *JRSM Short Rep.* 2012 Dec;3(12):87.
2. Nissen T, Wynn R. The history of the case report: a selective review. *JRSM Open.* 2014 Mar 12;5(4):2054270414523410.
3. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D; CARE Group. The CARE guidelines: consensus-based clinical case report guideline development. *J Clin Epidemiol.* 2014 Jan; 67(1):46-51.
4. Nissen T, Wynn R. The clinical case report: a review of its merits and limitations. *BMC Res Notes.* 2014 Apr 23;7:264.
5. Bavdekar SB, Save S. Writing Case Reports: Contributing to practice and research. *J Assoc Physicians India.* 2015 Apr;63(4):44-8.
6. Agha RA, Fowler AJ, Saeta A, Barai I, Rajmohan S, Orgill DP; SCARE Group. The SCARE Statement: Consensus-based surgical case report guidelines. *Int J Surg.* 2016 Oct;34:180-6. Erratum in *Int J Surg.* 2016 Dec;36(Pt A):396.
7. Green BN, Johnson CD. How to write a case report for publication. *J Chiropr Med.* 2006 Summer;5(2):72-82.
8. Kienle G, Kiene H. Como escrever um relato de caso. *Arte med. Ampl.* 2011;31(2):34-7.
9. Pompei LM. Descritores ou palavras-chaves nas bases de dados de artigos científicos. *FEMINA.* 2010; 38(5): 231-232.
10. Carleton HA, Webb M. The case report in context. *Yale J Biol Med.* 2012 Mar;85(1):93-6.
11. Wáng YX. Advance modern medicine with clinical case reports. *Quant Imaging Med Surg.* 2014 Dec;4(6):439-43.
12. Cabán-Martínez AJ, Beltrán WF. Advancing medicine one research note at a time: the educational value in clinical case reports. *BMC Res Notes.* 2012 Jul 6;5:293.
13. Shevell M. The ethics of case reports. *Paediatr Child Health.* 2004 Feb;9(2):83-4.
14. Goldim JR, Protas JS. Aspectos éticos da publicação de relatos de casos em psicoterapia. *Rev. bras. psicoter.* 9;(2):147-57, 2007.
15. Goldim JR, Fleck MP. Ethics and publication of single case reports. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010 Mar;32(1):2-3. [Article in Portuguese].
16. Lago EG. Por que solicitar aprovação de um Comitê de Ética em pesquisa para publicação de Relatos de Caso? *Sci. Med.* 2010;20(4):268-9.

**Paulo Murillo Neufeld, PhD**

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

# Beta-Talassemia Menor e o risco de aterosclerose: o papel do estresse oxidativo eritrocitário e dos níveis de paraoxonase-1 como fatores agravantes

## *Beta-Thalassemia Minor and the risk of atherosclerosis: the role of the erythrocytic oxidative stress and paraoxonase-1 levels as aggravating factors*

Fernando Minervo Pimentel Reis<sup>1</sup>

Fabiano Timbó Barbosa<sup>2</sup>

Fernando Wagner da Silva Ramos<sup>2</sup>

### Resumo

A hemoglobina pode representar uma fonte adicional de espécies reativas do oxigênio; assim, perturbações na função e estrutura dos eritrócitos podem levar ao estresse oxidativo. A auto-oxidação de cadeias de globina e sobrecarga de ferro são os mecanismos sugeridos para o aumento do estresse oxidativo, tanto na beta-talassemia maior quanto na menor. Vários estudos têm avaliado o *status* oxidante e antioxidante de pacientes beta-talassêmicos, mas a maioria voltada para os estados graves e intermediários da doença. Entretanto, alguns estudos demonstraram aumento do estresse oxidativo e da capacidade antioxidante na beta-talassemia menor. Nos últimos anos, novas evidências sugerem que a oxidação da lipoproteína de baixa densidade é o passo fundamental para aterogênese. A paraoxonase-1, expressa no fígado, tem sido demonstrada por estar associada às partículas de lipoproteínas de alta densidade e por possuir capacidade antioxidante, protegendo ambas as lipoproteínas de baixa e alta densidade da lipoperoxidação. Alguns estudos com beta-talassemia menor demonstraram que, além do aumento do estresse oxidativo, os níveis de paraoxonase-1 estavam diminuídos. Como a paraoxonase-1 inibe a oxidação da lipoproteína de baixa densidade, pode ser sugerido que indivíduos com beta-talassemia menor sejam mais propensos à aterosclerose do que indivíduos saudáveis.

### Palavras-chave

Talassemia beta; Estresse oxidativo; Peroxidação de lipídeos; Aterosclerose

## INTRODUÇÃO

A beta-talassemia menor (BTM) é um grupo heterogêneo de doenças do sangue, caracterizada pela síntese diminuída ou ausente da cadeia de beta-globina, podendo ser causada por muitos defeitos moleculares, sendo a maioria deles mutações que afetam a expressão do gene da beta-globina, que está localizado no braço curto do cromossomo 11p15.5.<sup>(1)</sup>

Os eritrócitos, nos talassêmicos, apresentam um excesso de globinas alfa ou beta livres que, por sua vez, induzem a formação de espécies reativas do oxigênio (EROs), devido ao baixo conteúdo intraeritrocitário da hemoglobina.<sup>(2)</sup> Em pacientes com beta-talassemia maior, foi relatado que as espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) esta-

vam significativamente aumentadas, enquanto que o potencial antioxidante total no soro, medido como capacidade antioxidante equivalente ao Trolox (TEAC), foi significativamente menor em comparação com controles normais. São esperados resultados semelhantes com BTM, mas em menor grau.<sup>(3)</sup>

Com o objetivo de proteger o organismo de agentes pró-oxidantes, que são gerados durante o metabolismo celular e como resultado de processos patológicos, as células têm sistemas de defesas enzimático e não enzimático. O *status* oxidativo do eritrócito está relacionado com o equilíbrio entre a formação de agentes oxirredutores e sistema de defesa antioxidante.<sup>(1)</sup>

Muitos estudos têm avaliado os *status* oxidante e antioxidante de pacientes talassêmicos, entretanto, a maioria

<sup>1</sup>Especialista em Hematologia Clínica – Universidade Guarulhos. Farmacêutico-Bioquímico da Agência Transfusional do Hospital de Emergência Dr. Daniel Houly.

<sup>2</sup>Mestre pela Universidade Federal de Alagoas – UFAL – Maceió, Alagoas, Brasil.

Instituição: Local da Pesquisa: Centro Universitário CESMAC – Maceió, Alagoas, Brasil.  
Suporte financeiro: sem suporte financeiro

Artigo recebido em 31/07/2016

Artigo aprovado em 16/05/2016

DOI: 10.21877/2448-3877.201600404

dos estudos tem focado principalmente na talassemia maior e intermédia e, assim, poucos estudos estão disponíveis para o perfil de BTM.<sup>(1)</sup>

Nos últimos anos, cada vez mais evidências sugerem que a modificação oxidativa da lipoproteína de baixa densidade (LDL) é o passo fundamental para a sequência de eventos que levam a alterações vasculares relacionadas com a aterosclerose. A paraoxonase-1 sérica (PON1) é uma glicoproteína de 45 kDa que é expressa no fígado e foi descoberta por estar associada com partículas de lipoproteínas de alta densidade (HDL) no sangue. Tem sido demonstrado que a deficiência de PON1, uma enzima antioxidante, está relacionada com a susceptibilidade aumentada para a oxidação da LDL e desenvolvimento de aterosclerose.<sup>(4)</sup>

Esse artigo teve como objetivo, revisar o metabolismo oxidativo do eritrócito, capacidade antioxidante, paraoxonase-1, bem como, a relação da beta-talassemia menor com o risco de aterosclerose. Esta revisão foi realizada utilizando-se como descritores: beta-talassemia, estresse oxidativo, capacidade antioxidante, paraoxonase-1 e peroxidação de lipídios, bem como, seus correspondentes em inglês. Os descritores utilizados permitiram uma busca abrangente sobre o tema, por meio das bases de dados PubMed, SciELO e Lilacs, durante o período de 1989 a 2015, incluindo também os artigos relevantes ao tema, publicados anteriormente, citados nos artigos previamente selecionados. Foram incluídos também estudos de intervenção, randomizados e controlados, além de estudos com animais de experimentação. Os estudos com desenhos metodológicos distintos foram utilizados predominantemente para a elaboração de conceitos, bem como para a descrição de mecanismos de ação. Foram excluídos: carta ao editor, comunicação, editorial, comentários e artigos em outras línguas que não a inglesa.

## TALASSEMIAS

O termo Talassemia foi usado, pela primeira vez, em 1936, para designar anemia altamente prevalente na região do mar mediterrâneo, que havia sido descrita por Cooley e Lee, em 1925, em crianças descendentes de italianos, gregos e sírios. Estudos posteriores foram definindo as talassemias como grupos especiais de alterações hemoglobínicas hereditárias e a talassemia clássica passou a ser designada por beta-talassemia.<sup>(5)</sup>

As talassemias são um grupo heterogêneo de doenças genéticas causadas pela redução de cadeias de globina alfa (alfa-talassemia) ou beta (beta-talassemia). Situações mais raras envolvem a redução da síntese conjunta de cadeias de globina delta e beta (talassemia delta-beta), ou de delta, beta e gama (delta-beta-gama-talassemia).<sup>(6)</sup>

Beta-talassemias são mais heterogêneas do que as alfa-talassemias, e as lesões moleculares responsáveis pelas beta-talassemias são, em sua maioria, mutações pontuais que afetam a expressão do gene da beta-globina, que está localizado no braço curto do cromossomo 11p15.5.<sup>(1,6,7)</sup>

É encontrada nas mais diversas regiões do mundo, que incluem países banhados pelo Mediterrâneo, partes do continente africano, do Oriente Médio, do subcontinente indiano, sudeste da Ásia e Ilhas do Pacífico. A frequência de BTM varia de 1% a 20% nessas regiões. Em diferentes populações geralmente são encontradas somente algumas mutações mais comuns associadas a um número variável de mutações raras, sendo que o perfil dessas mutações é característico para as diferentes populações. No Brasil, a frequência de BTM é de cerca de 1%.<sup>(8)</sup>

Todas as manifestações clínicas e hematológicas derivam do desequilíbrio da síntese das cadeias de globina. Os portadores dos dois genes anormais (os homocigotos e os heterocigotos compostos) têm manifestações clínicas graves, que se caracterizam por uma associação de graus variáveis de anemia hemolítica microcítica e hipocrômica, hiperplasia eritroide da medula óssea, hepatomegalia, esplenomegalia, retardo do desenvolvimento somático e sexual, e deformidades do esqueleto evidentes nos ossos do rosto e do crânio. Os heterocigotos (beta-talassemia menor) são habitualmente assintomáticos, embora, o defeito possa ser detectado por exames laboratoriais.<sup>(7)</sup>

## BETA-TALASSEMIA MENOR

A beta-talassemia menor (BTM) é caracterizada geneticamente pela herança de um único gene alterado e manifesta heterogeneidade molecular e expressão fenotípica variável, podendo ser assintomática ou resultar em anemia discreta. Grande parte das beta-talassemias é estabelecida por mutações que afetam pequeno número de pares de bases e interferem na transcrição, processamento, transporte, estabilidade e tradução do RNA mensageiro (RNAm).<sup>(5,6)</sup>

As mutações pontuais são as principais causas de redução ou ausência na síntese da cadeia polipeptídica. Quando a expressão gênica é parcial, denominam-se beta-talassemia<sup>+</sup> ( $\beta^+$ ) e quando a expressão é ausente, são chamadas beta-talassemia<sup>0</sup> ( $\beta^0$ ). Mais de duzentas mutações afetando o gene da beta-globina foram descritas, sendo encontradas em populações oriundas da região mediterrânea e do sudeste asiático. No Brasil, as frequências de portadores na população caucasóide é cerca de 1%, sendo os alelos  $\beta^0$  CD39 (C → T),  $\beta^+$  IVS-I-6 (T → C),  $\beta^+$  IVS-I-110 (G → A) e  $\beta^0$  IVS-I-1 (G → A) responsáveis pela quase totalidade dos casos nas regiões sul e sudeste. No Nordeste, além daqueles, também é encontrado o alelo  $\beta^+$  IVS-I-5 (G → C).<sup>(9,10,11)</sup>

A auto-oxidação de cadeias de globina e a sobrecarga de ferro são os mecanismos sugeridos para o aumento do estresse oxidativo, tanto na beta-talassemia maior quanto na menor.<sup>(3)</sup> Hemoglobina oxidada associada às proteínas de membrana, compromete a estabilidade do eritrócito, devido ao estresse oxidativo, desempenhando importante papel na hemólise dessas células. Os mecanismos que facilitam a oxidação via formação de radicais livres são multifatoriais e resultam de cadeias globínicas livres, alto conteúdo intracelular de ferro e baixa concentração de hemoglobina (Hb) nos eritrócitos.<sup>(5,12)</sup>

Nas formas  $\beta/\beta^0$  ou  $\beta/\beta^+$ , a redução da taxa de síntese de beta-globina é menor, mas suficiente para causar discreto grau de anemia microcítica e hipocrômica, com aumento da resistência osmótica dos eritrócitos.<sup>(6)</sup> As formas de talassemia  $\beta/\beta^0$  ou  $\beta/\beta^+$  caracterizam-se pelo aumento da hemoglobina  $A_2$  (Hb  $A_2$ ), cuja concentração varia de 3,5% a 7,5%. A hemoglobina fetal (Hb F) pode estar normal ou discretamente aumentada.<sup>(5)</sup>

Indivíduos com BTM são habitualmente assintomáticos com Hb discretamente diminuída, porém, reduções mais acentuadas nos níveis de hemoglobina podem ocorrer na infância, na presença de infecções ou em processos inflamatórios crônicos.<sup>(7)</sup> Entretanto, o diagnóstico da BTM é, algumas vezes, negligenciado pelo clínico ao deparar-se com microcitose e níveis discretos de anemia e, infelizmente, o tratamento com suplementos férricos ainda é frequentemente prescrito numa vã tentativa de normalizar a microcitose.<sup>(13)</sup> As manifestações clínicas, quando presentes, variam entre os diferentes grupos étnicos, e entre elas podemos citar astenia, cansaço e baço palpável. A artrite também pode ser constatada na BTM.<sup>(6)</sup> As enzimas de detoxificação, por sua vez, podem exibir-se alteradas e a peroxidação lipídica (lipoperoxidação) é evidente.<sup>(5)</sup>

## ATEROSCLEROSE

A aterosclerose é caracterizada por lesões na túnica íntima denominadas ateromas ou placas ateromatosas ou fibrogordurosas, que invadem e obstruem o lúmen vascular e enfraquecem a túnica média subjacente. Apresentando uma distribuição mundial, a contribuição da aterosclerose para uma séria morbidade e mortalidade no Ocidente é de longe maior do que a de qualquer outra doença, permanecendo um problema global de saúde com 17,5 milhões de mortes no mundo.<sup>(14,15)</sup>

Os fatores de risco constitucionais incluem idade, sexo e genética, e os fatores de risco não genéticos, particularmente alimentação, estilo de vida e hábitos individuais, como hiperlipidemia, hipertensão, tabagismo e diabetes são em grande parte reversíveis.<sup>(14)</sup>

A formação de placas ateroscleróticas complexas e maduras, por sua vez, envolve a migração de células mus-

culares lisas da túnica média para a íntima e a consequente produção de matriz extracelular, além de mineralização e neoformação vascular.<sup>(16)</sup>

A classificação da *American Heart Association* (AHA) divide as lesões ateroscleróticas em seis tipos, iniciando com células espumosas isoladas ("pontos gordurosos"), estágios de estrias gordurosas, ateromas e fibroateromas, até as lesões avançadas.<sup>(14)</sup> Virmani et al., em 2002,<sup>(17)</sup> fundamentados em novos estudos de autópsia e angiográficos, propuseram modificações na classificação da AHA até então vigente. Além da inovação na descrição das lesões, os autores também propuseram um novo modelo explicativo em que eventos como erosão e ruptura poderiam desencadear trombose seguida de morte ou cicatrização da lesão.<sup>(17)</sup>

Previamente considerada uma doença por acúmulo de colesterol, a aterosclerose é hoje entendida como uma complexa interação entre fatores de risco ambientais, componente genético, sistema imunológico, células hematológicas e endoteliais, fatores de coagulação e mediadores inflamatórios. Além disso, a resposta inflamatória também pode ser induzida pelo estresse oxidativo, especialmente pela oxidação da LDL, processo denominado de peroxidação lipídica ou lipoperoxidação.<sup>(18)</sup> As células espumosas, precursoras do ateroma, são resultado da ligação leucocitária às partículas de LDL oxidadas.<sup>(16)</sup>

Um número de hipóteses tem sido lançado para unir estas características. O centro para estas teorias é o princípio de que o estresse oxidante aumentado perturba a homeostase vascular, promovendo a aterogênese. Nas células endoteliais, células inflamatórias circulantes e em plaquetas, radicais livres e espécies reativas não radicais, podem ser gerados através de reações entre íons superóxidos  $O_2^-$  ( $O_2^{\cdot-}$ ), entre  $O_2^-$  e óxido nítrico (NO) e outros radicais livres, lipídios e proteínas. Nestes tipos celulares, o  $O_2^-$  é sintetizado pelas enzimas nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida oxidase (NADPH oxidase), mieloperoxidase (MPO), xantina oxidase, lipoxigenases, pelo desacoplamento da síntese do óxido nítrico e como um produto da respiração mitocondrial. Dentro da célula, alguns  $O_2^-$  são requeridos para manter a homeostase celular, entretanto, quando estas fontes de geração de  $O_2^-$  continuam ativadas depois de um estímulo fisiológico ter diminuído, a produção continuada de  $O_2^-$  altera a homeostase redox celular, resultando em estresse oxidante aumentado. Assim, existe evidência para dar suporte ao papel da ativação de fontes de  $O_2^-$  na patogênese da aterosclerose.<sup>(15)</sup>

A aterosclerose também tem sido associada a deficiência de paraoxonase-1 (PON1), uma enzima sintetizada no fígado e que está intimamente ligada à HDL, conferindo uma propriedade antioxidante para a HDL que protege a LDL contra a lipoperoxidação e, assim, atenuando o desenvolvimento da aterosclerose.<sup>(19)</sup>

## RADICAIS LIVRES E ESTRESSE OXIDATIVO NO ERITRÓCITO

Nas últimas décadas, foram realizadas inúmeras pesquisas para esclarecer o papel dos radicais livres em processos fisiopatológicos como envelhecimento, câncer, aterosclerose, inflamação, etc.<sup>(20)</sup> Radical livre é definido como íon, átomo, ou molécula com um elétron desemparelhado. Quando o radical livre envolve o oxigênio em sua estrutura passa a ser denominado de EROs. O radical livre tende a procurar o seu equilíbrio e, por isso, toma o elétron de outra estrutura estabilizada, desestabilizando-a e causando reações em cadeia.<sup>(21)</sup>

Em eritrócitos, a Hb pode representar uma fonte adicional e quantitativamente significativa de geração de íons  $O_2^-$  em sistemas biológicos. Alterações em que a Hb se autooxida resultam em metahemoglobina e formação de  $O_2^-$ . Existe uma taxa fisiológica, normal, de formação de metahemoglobina em eritrócitos que promovem uma fonte contínua de produção de  $O_2^-$  que, por sua vez, gera peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) e oxigênio ( $O_2$ ) como produtos de dismutação enzimática. Assim, perturbações na função e estrutura dos eritrócitos podem levar a um fluxo aumentado de geração pró-oxidante, que pode levar ao estresse oxidativo.<sup>(22)</sup>

Deficiência de enzimas eritrocitárias, aumento do potencial oxidativo exógeno, defeito do grupo heme por mutação dos aminoácidos que o protegem, permitindo a contínua oxidação do ferro ou deficiência de síntese de Hb, como na talassemia, ou seja, qualquer uma das causas apresentadas desencadeiam a oxidação da hemoglobina, ao mesmo tempo em que são liberadas EROs ( $O_2$ ,  $H_2O_2$  e  $OH^-$ ).<sup>(21)</sup>

Os íons ferro e cobre são muito ativos em reações de óxido-redução, o que os capacitam como potentes catalisadores das reações de geração de radicais livres. A participação desses metais se dá especialmente por meio das reações de Fenton e Haber-Weiss. A primeira, diz respeito à geração de radical hidroxila ( $OH^-$ ), por meio da reação do  $H_2O_2$  com os íons em questão (ferro/cobre), ao passo que, na segunda, estes íons catalisam a reação entre o  $H_2O_2$  e o  $O_2^-$ , a fim de gerar, da mesma forma, o radical  $OH^-$ .<sup>(23)</sup>

Além da capacidade do  $O_2^-$  em participar de reações de geração de  $OH^-$ , pode ainda, por meio da reação com o radical livre óxido nítrico ( $NO^-$ ), gerar a espécie reativa de nitrogênio, peroxinitrito ( $ONOO^-$ ), também potencialmente reativa.<sup>(23)</sup>

O  $H_2O_2$ , isoladamente, é praticamente inofensivo, porém, pode se difundir facilmente através das membranas celulares como, por exemplo, a membrana do núcleo. Devido ao fato da célula possuir metais de transição, ocorre geração do radical  $OH^-$  em seu interior.<sup>(24)</sup>

O radical  $OH^-$  é o mais deletério ao organismo, pois devido à sua meia-vida muito curta, dificilmente pode ser

sequestrado *in vivo*.<sup>(24)</sup> O  $OH^-$ , por meio da retirada de um átomo de hidrogênio dos ácidos graxos poli-insaturados da membrana celular, desempenha importante papel na lipoperoxidação, sendo considerado o principal iniciador de tal processo.<sup>(23)</sup>

## CAPACIDADE ANTIOXIDANTE DO ERITRÓCITO

O excesso de radicais livres no organismo é combatido por antioxidantes produzidos pelo corpo, ou absorvidos da dieta.<sup>(24)</sup> Tais antioxidantes podem agir diretamente, neutralizando a ação dos radicais livres e espécies não radicais, ou indiretamente, participando dos sistemas enzimáticos com tal capacidade. Usualmente, esse sistema é dividido em enzimático e não enzimático. O sistema não enzimático é constituído por grande variedade de substâncias antioxidantes que podem ter origem endógena ou dietética.<sup>(23)</sup>

O eritrócito, por ser uma célula anucleada e desprovida de organelas, apresenta o seu metabolismo energético suportado especialmente na degradação da glicose. Cerca de 90% da energia para o metabolismo dos eritrócitos é produzida pela glicólise anaeróbica da via de Embden-Meyerhof, que gera nicotinamida adenina dinucleotídeo hidrogenado (NADH), que é necessária para a enzima metahemoglobina redutase evitar o aumento da oxidação do ferro da hemoglobina – normalmente cerca de 3% da oxihemoglobina se transforma em metahemoglobina.<sup>(21)</sup>

A via das pentoses é responsável pela glicólise aeróbica, que gera cerca de 10% de energia dos eritrócitos. Essa via produz a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida (NADPH) que é necessária para a redução da glutatona oxidada (GSSG) em glutatona reduzida (GSH).<sup>(21)</sup>

Com o objetivo de neutralizar o estresse oxidativo, os eritrócitos têm uma atividade autossustentável de enzimas de defesa antioxidantes, incluindo a superóxido dismutase (SOD), Catalase (CAT), glutatona peroxidase (GPx) e glutatona redutase (GR), além de antioxidantes de baixo peso molecular como GSH e vitamina E e C.<sup>(22)</sup>

A SOD corresponde a uma família de enzimas com diferentes grupos prostéticos em sua composição. Em humanos existem três diferentes formas: SOD1 e SOD2, no citoplasma, e a SOD3, que é extracelular.<sup>(25)</sup> Esta enzima também tem papel antioxidante, já que catalisa a dismutação do radical superóxido em  $H_2O_2$  e  $O_2$ , na presença do próton Hidrogênio ( $H^+$ ).<sup>(20)</sup>

As enzimas CAT e GPx agem com o mesmo propósito, ou seja, o de impedir o acúmulo de  $H_2O_2$ . Tal ação integrada é de grande importância, uma vez que, essa espécie reativa, por meio das reações de Fenton e Haber-Weiss, mediante a participação dos metais ferro e cobre, culmina na geração do radical  $OH^-$ , contra o qual não há sistema enzimático de defesa.<sup>(23)</sup>

A GSH, um cofator para a GPx reduzir o  $H_2O_2$ , é facilmente oxidada à GSSG por compostos oxidantes.<sup>(22)</sup> A GSH previne danos aos componentes celulares por reagir com EROs, incluindo radicais livres e peróxidos. A GSSG é convertida à GSH, que é um potente antioxidante, pela GR que torna-se ativada pelo estresse oxidativo.<sup>(25)</sup>

A vitamina C apresenta intensa atividade antioxidante contra radicais livres, gerados em meio hidrofílico. A presença de metais de transição, como o ferro, possibilita sua ação oxidante, tornando-a capaz de produzir espécies radicais (OH) e não radicais ( $H_2O_2$ ).<sup>(23)</sup> A vitamina E confere proteção à membrana celular por atuar como quelante dos oxidantes produzidos durante a lipoperoxidação. É um importante antioxidante lipofílico, mas esta função poderá estar limitada em situações de sobrecarga de ferro.<sup>(20)</sup>

Por tudo isso, os eritrócitos funcionam simplesmente para proteger a Hb através de uma barreira seletiva, permitindo o transporte de gases e outros ligantes, como também promover mecanismos enzimáticos para manter a Hb em um estado funcional não tóxico, promovendo proteção antioxidante não apenas para os eritrócitos, mas, também, para outros tecidos e órgãos no organismo.<sup>(22)</sup>

## PARAOXONASE-1

A família gênica da paraoxonase (PON) consiste de três membros, PON1, PON2 e PON3, alinhados próximos a cada um, no cromossomo 7 em humanos e cromossomo 6 em camundongos. Em ambas as espécies, as três PONs contêm 9 éxons de aproximadamente o mesmo tamanho.<sup>(26)</sup>

A PON1 é a enzima mais estudada da família. Ela é sintetizada primeiramente no fígado e depois aparece especialmente no soro, onde está associada com a HDL. A PON2 está localizada intracelularmente e a PON3, embora também apareça no soro, é aproximadamente duas vezes menos abundante que a PON1.<sup>(27)</sup>

O nome da família Paraoxonase (PONs), foi derivado da capacidade das PONs em hidrolisar o pesticida Paraoxon; entretanto, de fato, as PONs são lactonases.<sup>(28)</sup> Foi postulado que a L-Homocisteína tiolactona, um biomarcador associado com doença aterosclerótica, era substrato nativo da PON1. Para fornecer evidências para esta hipótese em potencial, Draganov et al., Khersonsky e Tawfik,<sup>(29,30)</sup> separadamente, usaram experimentos bioquímicos de cinética enzimática da PON1 (e PON2 e PON3 por Draganov) e várias classes de substratos. Os resultados de ambos os grupos sugeriram que a atividade de lactonase era função enzimática nativa da PON1.<sup>(31)</sup>

No plasma, a Homocisteína (Hcy) existe na forma reduzida ou oxidada, como HTL (Homocisteína-tiolactona), e como um componente de proteínas, resultante da N-Homocisteinilação ou S-Homocisteinilação. Recentemente, Holven et al.<sup>(32)</sup> relataram que indivíduos com hiperhomo-

cisteinemia (HHcy) tinham atividade de PON1, marcadamente mais baixas do que controles saudáveis.<sup>(28)</sup>

A PON1 tem sido demonstrada em reduzir as EROs nas células endoteliais de humanos, redução de células musculares lisas dos vasos e fibroblastos.<sup>(28)</sup> A evidência experimental para a função antioxidante da PON1 é decorrente de estudos *in vivo* realizados em camundongos PON1 *knockout*. Estes estudos demonstraram que a PON1 é eficaz na inibição da oxidação da LDL e lipoproteínas de densidade intermédia, substâncias com efeitos aterogênicos comprovados. Camundongos PON1 *knockout*, alimentados com uma dieta aterogênica rica em gordura e colesterol, desenvolveram mais aterosclerose do que camundongos selvagens. Além disso, a HDL foi incapaz de neutralizar a oxidação da LDL, sendo ambas LDL e HDL mais facilmente oxidadas.<sup>(33)</sup>

Peróxidos lipídicos inibem a atividade da PON1, provavelmente através de interações com um grupo enxofre na enzima. Uma consequência importante deste fenômeno é que, se a HDL é oxidada, haverá uma redução na atividade da PON1 e, conseqüentemente, também uma redução da atividade protetora da enzima contra a oxidação da LDL.<sup>(33)</sup>

Uma variedade de fatores não genéticos tem sido demonstrada por influenciar os níveis séricos e a atividade de PON1.<sup>(26)</sup> É evidente que a atividade da PON1 é influenciada por uma variedade de agentes, tais como ambiental, farmacológico, fatores de estilos de vida, bem como idade e sexo. Dieta gordurosa tem sido sugerida como um importante fator relevante. Estudos têm apresentado que ácidos graxos da dieta podem afetar a atividade da PON1.<sup>(34)</sup>

A PON1 sofre inativação sob condições de estresse oxidativo e sua atividade é preservada por antioxidantes da dieta. A administração de endotoxinas e citocinas inflamatórias em camundongos resultaram em rápida e marcada redução de RNAs mensageiros de PON1 no fígado, que foi sustentada durante 48 horas, implicando a PON1 como uma proteína negativa de fase aguda. Assim, a transcrição do gene da PON1 é modulada por vários fatores relacionados com a inflamação, estresse oxidativo e colesterol. Entretanto, os mecanismos da regulação da expressão do gene da PON1 permanecem inconclusivos.<sup>(26)</sup>

As variações observadas na atividade enzimática da PON1 também dependem da concentração plasmática de íons cálcio ( $Ca^{2+}$ ) e da presença de variantes genéticas em regiões de codificação, tais como os polimorfismos PON1-192 e PON1-55, e no promotor do gene, tal como, o polimorfismo PON1- (107).<sup>(33)</sup>

A PON1 exibe atividade de lactonase, que previne a oxidação da LDL e desintoxica a HTL. Uma vez que a disfunção endotelial é uma etapa muito precoce na aterogênese, ligando a LDL oxidada às células endoteliais, trata-se de uma área de intensa investigação.<sup>(28)</sup>

## BETA-TALASSEMIA MENOR E SUA RELAÇÃO COM O ESTRESSE OXIDATIVO, PAAOXONASE-1 E O RISCO DE ATEROSCLEROSE

Em indivíduos com BTM, há um excesso de cadeias alfa livres e uma liberação do grupo heme intraeritrocítico, que desencadeia uma via de oxidação de hemoglobina, provocando danos aos eritrócitos. A auto-oxidação da hemoglobina reflete a formação de íons  $O_2^-$  e  $H_2O_2$ , resultantes do estresse oxidativo.<sup>(1)</sup>

O aumento do estresse oxidativo tem sido relatado nas beta-talassemias intermédia e maior, e o dano oxidativo nas talassemias tem sido relacionado com a geração de EROs, devido a um excesso de cadeias alfa livres, sobrecarga de ferro intracelular e baixa concentração de Hb.<sup>(4)</sup> Em indivíduos com BTM, o *status* oxidativo foi investigado em um estudo de Vives Corrons et al. Eles encontraram estresse oxidativo significativamente aumentado em pacientes com BTM, em comparação com outras formas de anemias microcíticas, incluindo delta/beta-talassemia e anemia por deficiência de ferro.<sup>(35)</sup>

Ondei et al. avaliaram a lipoperoxidação (TBARS) e a capacidade antioxidante equivalente ao Trolox (TEAC), em relação ao ferro e ferritina séricas na BTM, resultante de duas mutações diferentes (CD39 e IVS-I-110), em comparação com indivíduos sem beta-talassemia. Este estudo mostrou um aumento do estresse oxidativo e da capacidade antioxidante em indivíduos com BTM, principalmente, nos portadores da mutação CD39, provavelmente devido ao maior número de cadeias alfa livres na forma  $\beta^0$ . É possível que o estresse oxidativo influencie o aumento da capacidade antioxidante que foi detectada neste estudo, independentemente do tipo de mutação (CD39 ou IVS-I-110), indicando um possível mecanismo para atenuar o estresse oxidativo nesta doença.<sup>(1)</sup>

Lai desenvolveu um estudo com o objetivo de compreender melhor os mecanismos fisiopatológicos para correlacionar a talassemia intermédia (BTI) e menor (BTM) com risco cardiovascular, e encontrou níveis mais baixos de HDL e da razão HDL/Colesterol Total (que são considerados fatores de risco independentes para aterosclerose), tanto na BTI quanto na BTM. Além disso, células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) de BTI e BTM acumularam mais éster de colesterol nos seus citoplasmas. Tomados em conjunto, estes resultados fornecem suporte experimental para a ideia de que não só pacientes com BTI, mas, também, pacientes com BTM, têm um fenótipo bioquímico pró-aterogênico, que pode contribuir para aumentar o risco de doenças cardiovasculares.<sup>(36)</sup>

Nos últimos anos, cada vez mais, evidências sugerem que a modificação oxidativa da LDL é o passo fundamental para a sequência de eventos que levam a alterações vasculares relacionadas com a aterogênese. A PON1 é uma

glicoproteína de 45 kDa que é expressa no fígado e foi descoberta por estar associada com partículas de HDL no sangue. Tem sido demonstrado que a deficiência de PON1, uma enzima antioxidante, está relacionada com a susceptibilidade aumentada para a oxidação da LDL e desenvolvimento de aterosclerose.<sup>(4)</sup>

É sabido que a atividade sérica da PON1, geralmente, varia de acordo com seu consumo na prevenção da oxidação.<sup>(37)</sup> Além disso, recentemente, tem sido demonstrada que a atividade sérica reduzida da PON1, está associada com o grau de anemia. Assim, tanto o aumento do estresse oxidativo quanto a diminuição do nível de Hb, em indivíduos com BTM, comparados com controles saudáveis, podem, em parte, ter um papel importante na redução da atividade da PON1.<sup>(38)</sup>

A criação de camundongos PON1 *knockout* (PON1<sup>-/-</sup>) por Shih et al.<sup>(39)</sup> forneceu uma plataforma para examinar o papel fisiológico da PON1. A susceptibilidade aterosclerótica e a oxidação de LDL foram drasticamente aumentadas quando o camundongo duplo *knockout*, que combinou PON1<sup>-/-</sup> e apolipoproteína E (apoE<sup>-/-</sup>), foi gerado. Por outro lado, o camundongo com PON1 transgênica humana (HuTgPON1), que mostrou um aumento de duas a quatro vezes nos níveis de atividade de PON1 no plasma, foi mais eficaz na proteção contra a oxidação de LDL, e os seus níveis mais elevados de PON1 protegeram contra o desenvolvimento ou progressão da aterosclerose.<sup>(31)</sup>

Selek et al. conduziram um estudo com BTM para investigar as atividades da PON1 juntamente com parâmetros de *status* oxidativo, e descobrir se existe algum aumento da susceptibilidade à aterogênese, o que pode ser refletida com aumento do estresse oxidativo e redução da atividade da PON1 sérica. Os achados deste estudo sugeriram que o estresse oxidativo é maior, enquanto que a atividade sérica da PON1 é diminuída em indivíduos BTM.<sup>(4)</sup>

A diminuição da atividade da PON1 parece estar associada tanto com o grau de estresse oxidativo quanto com a anemia. Como a PON1 inibe a modificação oxidativa da LDL, pode ser sugerido que os indivíduos com BTM possam ser mais propensos ao desenvolvimento de aterogênese que indivíduos saudáveis. Outros estudos prospectivos são necessários para investigar a associação da baixa atividade da PON1 e o desenvolvimento da aterogênese, em indivíduos com BTM4.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Historicamente, a beta-talassemia menor é considerada como uma entidade assintomática, sem necessidade de intervenção e restrita apenas ao diagnóstico, aconselhamento genético e orientações sobre a não necessidade de uso de medicamentos à base de ferro. Mui-

to se conhece sobre as consequências fisiopatológicas das formas mais graves de beta-talassemia, que sempre despertaram o interesse da comunidade científica por se tratarem de entidades clinicamente relevantes e que requerem transfusões periódicas, assim como demandam bastante manejo clínico. Entretanto, pesquisas recentes vêm revelando resultados significativos não somente sobre o perfil oxidante e antioxidante, mas, também, novas abordagens no que diz respeito ao *status* oxidativo nos diferentes grupos de mutações que acometem os portadores de beta-talassemia menor. Embora o cenário atual ainda se concentre massivamente na beta-talassemia maior e intermédia e, mesmo diante de poucos trabalhos publicados sobre beta-talassemia menor e sua relação com o perfil oxidativo e, mais recentemente, com a paraoxonase-1 e risco de aterosclerose, faz-se necessária a realização de mais estudos prospectivos, multicêntricos e com maior tamanho amostral para avaliar se indivíduos beta-talassêmicos menores continuarão sendo apenas simples portadores de uma doença monogênica sem complicações ou, se podem ser, de fato, considerados como um grupo susceptível ao desenvolvimento de aterosclerose.

### Agradecimento

Agradecemos ao Professor Dr. Raimundo Antônio Gomes de Oliveira do Centro de Pesquisa Clínica (CEPEC) do Hospital Universitário da UFMA, ao Professor Dr. Luiz Arthur Calheiros Leite do Departamento de Biofísica da UFPE e à Professora Dra. Cláudia Regina Bonini Domingos e todos que fazem o Laboratório de Hemoglobinas e Genética das Doenças Hematológicas (LHGDH) da UNESP de São José do Rio Preto.

### Abstract

*Hemoglobin may be an additional source of reactive oxygen species in erythrocytes; thus, disturbances in the function and structure of erythrocytes could lead to oxidative stress. Self-oxidation of globin chains and iron overload are the suggested mechanisms to the increase of oxidative stress in beta-thalassemia major and beta-thalassemia minor. Several studies have evaluated the oxidant and antioxidant status of beta thalassemia patients, but the mostly focused mainly on the thalassemia major and intermediate forms. However, some studies found an increase of the oxidative stress and antioxidant capacity in beta-thalassemia minor. In the last years, further evidences suggest that oxidative modification of low-density lipoprotein is the key step to atherogenesis. Serum paraoxonase-1 that is expressed on the liver, has been found to be associated with high-density lipoproteins and antioxidant capacity, protecting both low and high-density lipoproteins of the lipid peroxidation. Some studies with beta-thalassemia minor found that, in addition to increased oxidative stress, the paraoxonase-1 levels were decreased. As the paraoxonase-1 inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein, could be suggested who subjects with beta-thalassemia minor may be more susceptible than healthy controls to the atherosclerosis development.*

### Keywords

*beta-Thalassemia; Oxidative stress; Lipid peroxidation; Atherosclerosis*

## REFERÊNCIAS

1. Ondei Lde S, Estevão Ida F, Rocha MI, Percário S, Souza DR, Pinhel MA, et al. Oxidative stress and antioxidant status in beta-thalassemia heterozygotes. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2013; 35(6):409-13.
2. Naoum PC, Querino SSS, Cury NM, Toledo CG, Naoum FA. Avaliação laboratorial da toxicidade molecular em eritrócitos talassêmicos. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2006;28(4):301-2.
3. Shekhar HU. Comment on: oxidative stress and antioxidant status in beta-thalassemia heterozygotes. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2013; 35(6):385-6.
4. Selek S, Aslan M, Horoz M, Gur M, Erel O. Oxidative status and serum PON1 activity in beta-thalassemia minor. *Clinical Biochemistry.* 2007;40:287-91.
5. Lima Santos PC. Hematologia: métodos e interpretação. Bonini-Domingos CR. Anemias do desenvolvimento anormal da globina: talassemias. São Paulo: Roca; 2013. p. 213-49.
6. Naoum PC. Eletroforeses: hemoglobinopatias, proteínas séricas, lipoproteínas, DNA. São Paulo: Santos; 2012.
7. Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Tratado de Hematologia. Zago MA. Talassemias. 2ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2013.
8. Da Silveira ZML. Caracterização molecular e laboratorial da talassemia beta e da interação hemoglobina S/Talassemia beta. Natal. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia da UFRN; 2010.
9. Araújo AS, Silva IW, Leão SA, Bandeira FC, Petrou M, Modell B, et al. A different molecular pattern of beta-thalassemia mutations in northeast in Brazil. *Hemoglobin.* 2003 Nov;27(4):211-7.
10. Bonini-Domingos CR. Thalassemia screening in Brazil - Results for 20 years. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2004;26(4):288-89.
11. Sonatti MF, Costa FF. Genética das doenças hematológicas. *J Ped.* 2008; 84:S40-S51.
12. De Franceschi L, Bertoldi M, Matte A, Santos Franco S, Pantaleo A, Ferru E, et al. Oxidative stress and  $\beta$ -thalassemic erythroid cells behind the molecular defect. *Oxid Med Cell Longev.* 2013; 2013:985210. [Internet]. 2013 [Acesso em 17 de nov 2014]; 10 p. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/985210>.
13. Matos JM. Avaliação do desempenho de um novo índice na diferenciação entre anemia ferropriva talassemias menores. Belo Horizonte. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia da UFMG; 2012.
14. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Bases patológicas das doenças. 7a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.
15. Leopold JA, Loscalzo J. Oxidative risk for atherothrombotic cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med.* 2009 Dec 15;47(12): 1673-706.
16. Azevedo S, Victor EG, Oliveira DC. Diabetes mellitus e aterosclerose: noções básicas da fisiopatologia para o clínico geral. *Rev Bras Clin Med.* 2010; 8(6):520-26.
17. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 May;20(5):1262-75.
18. Da Costa Silva D, Cerchiaro G, Honório KM. Relações patofisiológicas entre estresse oxidativo e arteriosclerose. *Quim. Nova.* 2011; 2(34): 300-05.
19. Lou-Bonafonte JM, Riverea CG, Navarro MA, Osada J. PON1 and Mediterranean Diet. *Nutrients.* 2015 May 27;7(6):4068-
20. Ferreira ALA, Matsubara LS. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Rev Ass Med Brasil.* 1997;43(1):61-8.
21. Doenças dos Eritrócitos [Internet]. São José do Rio Preto: 2010 [Acesso 2014 Março 15]. Disponível em: <http://www.ciencianews.com.br/index.php/publicacoes/doenca-dos-eritrocitos/>.

22. Silva DGH, Belini Junior E, de Almeida EA; Bonini-Domingos CR. Oxidative stress in sickle cell disease: An overview of erythrocyte redox metabolism and current antioxidant therapeutic strategies. *Free Radic Biol Med*. 2013 Dec;65:1101-9
23. Barbosa KBF, Costa NMB; Alfenas RCG, De Paula SO, Minim VPR, Bressan J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Rev Nutr Campinas*. 2010;23(4):629-43.
24. Barreiros ALBS, David JM, David JP. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. *Quim. Nova*. 2006;1(29):113-23.
25. Shazia Q, Mohammad ZH, Rahman Taibur, Shekhar HU. Correlation of oxidative stress with serum trace element levels and antioxidant enzyme status in Beta thalassemia major patients: a review of the literature. *Anemia*. 2012;2012:270923.
26. Fuhrman B. Regulation of Hepatic Paraoxonase-1 Expression. *J Lipids*. 2012;2012:684010.
27. Ceron JJ, Tecles F, Tvarijonavičiute A. Serum paraoxonase 1 (PON1) measurement: an update. *BMC Vet Res*. 2014 Mar 25;10:74.
28. Eren E, Ellidag HY, Aydin O, Yilmaz N. Homocysteine, Paraoxonase-1 and Vascular Endothelial Dysfunction: Omnibus viis Romam Pervenitur. *J Clin Diagn Res*. 2014 Sep;8(9):CE01-4.
29. Draganov DI, Teiber JF, Speelman A, Osawa Y, Sunahara R, La Du BN. Human paraoxonases (PON1, PON2, and PON3) are lactonases with overlapping and distinct substrate specificities. *J Lipid Res*. 2005 Jun;46(6):1239-47.
30. Khersonsky O, Tawfik DS. Structure-reactivity studies of serum paraoxonase PON1 suggest that its native activity is lactonase. *Biochemistry*. 2005 Apr 26;44(16):6371-82.
31. Kim DS, Marsillach J, Furlong CE, Jarvik GP. Pharmacogenetics of paraoxonase activity: elucidating the role of high-density lipoprotein in disease. *Pharmacogenomics*. 2013 Sep;14(12):1495-515.
32. Holven KB, Haugstad TS, Holm T, Aukrust P, Ose L, Nenseter MS. Folic acid treatment reduces elevated plasma levels of asymmetric dimethylarginine in hyperhomocysteinaemic subjects. *Br J Nutr*. 2003 Mar;89(3):359-63.
33. Tomás M, Latorre G, Sentí M, Marrugat J. The antioxidant function of high density lipoproteins: a new paradigm in atherosclerosis. *Rev Esp Cardiol*. 2004 Jun;57(6):557-69. [Article in Spanish].
34. Boshtam M, Razavi AE, Pourfarzam M, Ani M, Naderi GA, Basati G, et al. Serum paraoxonase 1 activity is associated with fatty acid composition of high density lipoprotein. *Dis Markers*. 2013;35(4):273-80.
35. Vives Corrons JL, Miguel-Garcia A, Pujades MA, Miguel-Sosa A, Cambiazzo S, Linares M, et al. Increased susceptibility of microcytic red blood cells to in vitro oxidative stress. *Eur J Haematol*. 1995 Nov;55(5):327-31.
36. Lai ME, Vacquer S, Carta MP, Spiga A, Cocco P, Abete C, et al. Evidence for a Proatherogenic Biochemical Phenotype in Beta Thalassemia Minor and Intermedia. *Acta Haematol*. 2011;126(2):87-94.
37. Aviram M, Rosenblat M, Billecke S, Eroglu J, Sorenson R, Bisgaier CL, et al. Human serum paraoxonase (PON1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Radic Biol Med*. 1999 Apr;26(7-8):892-904.
38. Aslan M, Kosecik M, Horoz M, Selek S, Celik H, Erel O. Assessment of paraoxonase and arylesterase activities in patients with iron deficiency anemia. *Atherosclerosis*. 2007 Apr;191(2):397-402.
39. Shih DM1, Gu L, Xia YR, Navab M, Li WF, Hama S, et al. Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis. *Nature*. 1998 Jul 16;394(6690):284-7.

Correspondência

**Fernando Minervo Pimentel Reis**

*Rua Agostinho Severino dos Santos, 70, Bairro Manoel Teles,  
57305-240 – Arapiraca, Alagoas*

# Infecção relacionada à assistência à saúde associada a *Acinetobacter baumannii*: revisão de literatura

## *Infection related to health assistance associated to Acinetobacter baumannii: literature review*

Ana Carolina de Almeida Scarcella<sup>1</sup>

Ana Sílvia de Almeida Scarcella<sup>2</sup>

Ana Laura Remédio Zeni Beretta<sup>3</sup>

### Resumo

O século XXI revela um novo cenário no cuidado à saúde como consequência do avanço científico e tecnológico. Novos microrganismos têm sido documentados e as infecções têm ressurgido com nova força. Diante desta situação, a infecção tem sido apontada como um dos mais importantes riscos aos pacientes hospitalizados, e a situação fica ainda mais complicada quando as bactérias causadoras tornam-se multirresistentes aos antibióticos disponíveis. Este estudo teve como objetivo, por meio de revisão literária, associar a infecção relacionada à assistência à saúde causada por *Acinetobacter baumannii* nos principais sítios em pacientes comprometidos. Dentre os microrganismos envolvidos nessas infecções relacionadas à assistência à saúde, encontra-se o gênero *Acinetobacter*, compreendendo 31 espécies diferentes. *A. baumannii* é responsável por diferentes tipos de infecções, como pneumonias, septicemias, infecções urinárias e meningites, especialmente em pacientes imunocomprometidos, sendo considerado um patógeno oportunista de grande importância nas infecções nosocomiais e capaz de adquirir resistência a antimicrobianos com facilidade. Sugere-se que este gênero de bactérias tem grande importância clínica devido à sua grande incidência nas infecções relacionadas à assistência à saúde, como também à sua resistência aos antimicrobianos.

### Palavras-chave

Infecção hospitalar; *Acinetobacter baumannii*; Infecções bacterianas

## INTRODUÇÃO

O gênero *Acinetobacter* surgiu como patógeno hospitalar oportunista, sendo que numerosos surtos hospitalares têm sido documentados.<sup>(1)</sup> Atualmente, o gênero compreende até 31 espécies, entre elas a espécie *Acinetobacter baumannii*, a qual pode se espalhar de forma epidêmica entre os pacientes hospitalizados e gravemente doentes.<sup>(2)</sup>

*A. baumannii* é um bacilo não fermentador, Gram-negativo, oxidase-negativo e sem motilidade.<sup>(3)</sup> As espécies de origem humana crescem bem em meios sólidos, rotineiramente utilizados em laboratórios de microbiologia clínica, como exemplo, agar-sangue a 37°C. Este microrganismo é comumente encontrado no ambiente, estando também presente na microbiota da pele humana em indivíduos não hospitalizados.<sup>(4)</sup>

O microrganismo tem como alvo pacientes hospitalizados mais vulneráveis, principalmente aqueles que estão criticamente doentes, com quebras de integridade da pele e com comprometimento das vias aéreas, como relatos que remontam à década de 1970. A pneumonia ainda é a infecção mais comum causada por esta bactéria, no entanto, recentemente, infecções envolvendo o sistema nervoso central, pele, tecidos moles e ossos surgiram como problemáticas para algumas instituições.<sup>(4)</sup>

Esta espécie está emergindo como umas das causas de numerosos surtos globais, apresentando taxas crescentes de resistência e sendo relatados vários casos em hospitais da Europa, América do Norte, Argentina, Brasil, China, Taiwan, Hong Kong, Japão e Coreia do Sul.<sup>(3)</sup>

As infecções causadas por esse microrganismo são, muitas vezes, difíceis de tratar por causa de sua alta resistência a muitos antibióticos. Embora carbapenêmicos con-

<sup>1</sup>Biomédica. Discente do programa de pós-graduação do curso de Análises Clínicas do Centro Universitário Hermínio Ometto – Uniararas – Araras, SP, Brasil.

<sup>2</sup>Discente do programa de Mestrado em Bioquímica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP, SP, Brasil.

<sup>3</sup>Docente do programa de Mestrado em Ciências Biomédicas do Centro Universitário Hermínio Ometto – Uniararas – Araras, SP, Brasil.

Instituição: Uniararas – Fundação Hermínio Ometto – Araras, SP, Brasil.

Artigo recebido em 27/02/2015

Artigo aprovado em 02/09/2016

DOI: 10.21877/2448-3877.201600361

tinuem a ser os fármacos de escolha para o tratamento do *Acinetobacter baumannii*, a disseminação de espécies multirresistentes colocou em risco a utilidade destes fármacos, passando-se a utilizar Ampicilina/Sulbactam como uma opção terapêutica para o tratamento de cepas carbapenêmicos-resistentes.<sup>(5)</sup>

Assim, este estudo teve como objetivo, por meio de revisão de literatura, associar a infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS) causada por *A. baumannii* aos principais sítios de infecção em pacientes comprometidos durante um período de internação.

## MATERIAL E MÉTODOS

Para este estudo foram analisados artigos originais, metanálises e artigos de revisão, publicados, que apresentassem dados sobre surtos causados por *A. baumannii* associados às IRAS. Foram consultados artigos na área de saúde, tendo como acesso a SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), Bireme (Biblioteca Virtual em Saúde), Pubmed (*National Library of Medicine - National Institutes of Health*).

Foram incluídos prioritariamente artigos publicados no período de 2004 a 2012, devido ao aumento no número de relatos nesse período.

## TAXONOMIA E HABITAT

O gênero *Acinetobacter* é formado por bacilos Gram-negativos, estritamente aeróbicos, sem motilidade, catalase positiva e oxidase negativa. Seu crescimento ocorre em meios complexos entre 20°C e 30°C sem necessidades de fator de crescimento, enquanto que os nitratos são reduzidos apenas raramente.<sup>(6)</sup> A maioria das cepas pode crescer em um meio mineral simples contendo sais de amônio ou nitrato e um único carbono, como fonte de energia, tais como acetato, lactato ou piruvato, apresentando assim poucas exigências nutricionais e sendo altamente resistentes aos antimicrobianos.<sup>(7)</sup>

O *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* classificou o gênero *Acinetobacter* na família *Neisseriaceae*.<sup>(6)</sup> Dentro deste gênero, deu-se nome somente a dez espécies, sendo que a *A. baumannii* é a mais frequentemente encontrada em amostras clínicas que provocam muitas IRAS e difíceis de serem tratadas, devido à alta resistência a antibióticos.<sup>(7)</sup>

*A. baumannii* está presente na natureza e pode ser encontrada no solo, água, animais e seres humanos e, ainda, em alguns alimentos e artrópodes. São habitantes normais da pele humana e frequentemente isolados da garganta e trato respiratório de pacientes hospitalizados. Por esta razão, tem-se sugerido que a pele pode ser a causa de infecções graves, como a bacteremia. É o bacilo mais comum, recuperado a partir de lesões traumáticas, sendo que o aparecimento da bactéria ocorreu, pela primeira vez, em pacientes internados e em tratamento em instalações médicas militares de feridos da guerra do Vietnã e, posteriormente, no Afeganistão.<sup>(8)</sup>

*A. baumannii* é amplamente distribuída no ambiente hospitalar por apresentar mínimas necessidades nutricionais e grande tolerância a condições físicas variadas, como umidade, temperatura e pH, o que favorece sua sobrevivência em superfícies úmidas e secas por períodos prolongados.<sup>(9)</sup>

## TRANSMISSÃO

Cerca de 10% a 30% dos pacientes isolados nos hospitais, apresentam casos de bacteremia. Assim, a incidência de *A. baumannii* nestes hospitais pode ser considerada somente a "ponta do iceberg" sobre a situação epidemiológica do microrganismo.<sup>(10)</sup>

Alguns estudos mostram que esta espécie é capaz de sobreviver por longos períodos em objetos inanimados, superfícies situadas em imediações próximas ao paciente debilitado, podendo ser transmitida diretamente ou por meio das mãos dos profissionais de saúde, ou, ainda, ser passada de paciente para paciente, como pode ser visualizado na Figura 1.

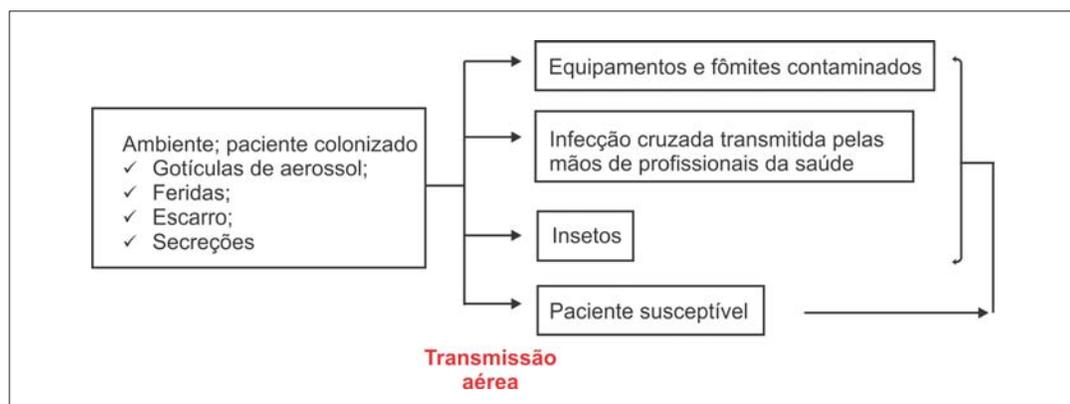


Figura 1. Principais fontes de transmissão.

De fato, o número de pacientes colonizados tem sido descrito como o principal fator de risco para a aquisição do microrganismo por outros pacientes internados na mesma unidade ou enfermaria.<sup>(10)</sup>

Surtos de *Acinetobacter* têm sido atribuídos particularmente à terapia respiratória e equipamentos de ventilação e infecção cruzada pelas mãos de trabalhadores de saúde que cuidaram de pacientes colonizados ou infectados ou através de fômites contaminados.<sup>(11)</sup>

## FORMAÇÃO DE BIOFILME

Os biofilmes são aglomerados de microrganismos protegidos por uma matriz polimérica e se aderem a superfícies sólidas quando em contato com material líquido. As células que se ligam irreversivelmente a superfícies começam a divisão celular, em microcolônias, e produzem os polímeros extracelulares que definem um biofilme.<sup>(12)</sup>

Os biofilmes representam um grave problema para a saúde pública devido ao aumento da resistência dos organismos associados. A evidência de ocorrência de biofilmes sobre dispositivos médicos veio de estudos em que os dispositivos ou foram examinados após a remoção dos doentes ou foram testados em sistemas animais ou de laboratório. A formação de biofilmes pode ser considerada um processo clinicamente relevante devido a quatro fatores: (1) eles são mais resistentes aos agentes antimicrobianos; (2) podem ser uma fonte de infecção persistente; (3) são capazes de abrigar organismos patogênicos e (4) permitem a troca plasmídeos de resistência.<sup>(12)</sup>

## CASOS DE INFECÇÃO

As infecções tendem a acontecer em pacientes debilitados, principalmente nas UTIs; além disso, fatores de risco para colonização e infecção são as cirurgias recentes, cateterismo vascular central, traqueostomia, ventilação mecânica, alimentação enteral,<sup>(11)</sup> assim como em pacientes com doenças subjacentes graves, traumas, como queimadura, recém-nascidos prematuros e indivíduos submetidos a procedimentos invasivos e tratados com antibiótico de amplo espectro.<sup>(3,13)</sup>

Este gênero pode causar colonização da pele, colonização do trato respiratório, pneumonia, bacteremia, infecção de lesões cutâneas e infecção do trato urinário.

*A. baumannii* foi o décimo agente etiológico mais comum, sendo responsável por 1,3% das causas de morte por infecção de corrente sanguínea, sendo adjacente a pneumonia, infecção urinária ou infecção de ferida.<sup>(4)</sup>

A mortalidade pode estar relacionada com o grau de resistência aos antibióticos, a eficácia da terapêutica empírica e a disponibilidade de opções terapêuticas.<sup>(14)</sup>

Pacientes submetidos a procedimentos neurocirúrgicos podem apresentar surtos de *A. baumannii* na forma de meningite, os quais, apesar de serem mais raros, apresentam consequências clínicas severas.<sup>(2)</sup>

A infecção por este microrganismo em pacientes hospitalizados é um indicador de doença grave, associado a uma mortalidade de aproximadamente 30%, principalmente em pacientes submetidos ao tratamento em uma unidade intensiva.<sup>(3,15)</sup>

O aumento na incidência de infecções respiratórias ocorre mesmo com o avanço da tecnologia no sistema de ventilação mecânica e com procedimentos rotineiros eficazes para desinfetar os equipamentos. O aumento do risco de colonização ocorre principalmente em pacientes com idade avançada, doença pulmonar crônica, imunossupressão, uso de antimicrobianos e sondas gástricas.<sup>(6)</sup>

É muito difícil distinguir infecções de vias aéreas superiores de pneumonia, manifestando-se principalmente em pacientes que apresentam uma longa história de permanência na UTI, podendo apresentar uma taxa de mortalidade de 40% a 60%.<sup>(4)</sup>

## DIAGNÓSTICO

Para diagnóstico da *A. baumannii* podem ser observadas as características morfológicas após coloração pelo método de Gram; teste da oxidase; teste da catalase; teste de crescimento em caldo a 44°C; e observação da produção de hemólise em agar-sangue.<sup>(9)</sup>

Esta espécie é composta por bactérias em forma de varetas curtas na fase logarítmica de crescimento, tornando-se frequentemente mais cocoides na fase estacionária, podendo ocorrer emparelhamento ou agrupamento de células, variabilidade na coloração de Gram, bem como variações no tamanho da célula e arranjo, dentro de uma mesma cultura pura.<sup>(6)</sup>

## TRATAMENTO

A propagação clonal de bactérias multirresistentes é um importante fator que contribui para o crescente problema da resistência a antimicrobianos. Em várias espécies de bactérias, percebeu-se que as cepas que se espalham entre os pacientes e são responsáveis por grandes surtos muitas vezes pertencem a um número limitado de clones.<sup>(1)</sup>

A resistência antimicrobiana da *Acinetobacter* tem atraído muito a atenção. Tal microrganismo tem sido resistente a vários antibióticos, tais como penicilina, cefalosporinas de primeira e segunda geração, cloranfenicol, no entanto, a resistência a carbapenêmicos de amplo espectro, que foram introduzidos em 1985 e durante anos foram os agen-

tes mais importantes para o tratamento de infecções causadas por *A. baumannii*, tem apresentado particular preocupação.<sup>(13)</sup>

Este mecanismo de resistência aos beta-lactâmicos pode ocorrer pelo fato da bactéria provocar hidrólise por beta-lactamases; alterações nas proteínas de ligação à penicilina, que impedem sua ação; alterações na estrutura e no número de proteínas específicas, que resultam em redução da permeabilidade da membrana exterior das células bacterianas aos antibióticos.<sup>(3)</sup>

Imipenem era o fármaco mais escolhida, por apresentar uma eficiência de 100% contra as cepas de *Acinetobacter*. Porém, em análises extensas mais recentes, realizadas em hospitais com surtos da bactéria, apresentaram várias cepas resistentes a este antibiótico. Esta é uma situação preocupante que ameaça o sucesso do tratamento, principalmente nas infecções causadas pela espécie de *A. baumannii*.

As diferenças na susceptibilidade aos antibióticos também foram observadas entre os países, provavelmente como resultados de fatores ambientais e diferentes padrões de uso dos antimicrobianos.<sup>(6)</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O gênero *Acinetobacter* tem grande importância clínica devido à sua grande incidência nas infecções hospitalares e sua resistência aos antimicrobianos. Foi observada elevada incidência de infecção por *A. baumannii* em UTIs. O aumento da frequência de IRAS associadas a *A. baumannii* e o rápido desenvolvimento de resistência destes microrganismos têm se tornado um problema grave de saúde pública.

### Abstract

*The XXI Century reveals a new scenario in health care as a result of scientific and technological advancement. New microorganisms have been documented and infections have risen with new force. In this situation, the infection has been identified as a major risk to hospitalized patients, and the situation becomes even more complicated when the bacteria become multiresistant to available antibiotics. The main objective of this study was, through literary review, associate the related infection to the health assistance caused by Acinetobacter baumannii in the main sites in compromised patients. Among the microorganisms involved in these related infections to health assistance, is the Acinetobacter gender, comprising 31 different species. The baumannii is responsible for different types of infections, such as pneumonia, septicemia, urinary infections and meningitis, especially in immunocompromised patients, being considered an opportunistic pathogen of great importance in nosocomial infections, and able to acquire resistance to antimicrobial easily. It is suggested that this genus of bacteria has great clinical importance because of its greater incidence in infections related to health assistance, as well as its resistance to antimicrobials.*

### Keywords

*Hospital infection; Acinetobacter baumannii; Bacterial infections*

## REFERÊNCIAS

- Dessel HV, Dijkshoorn L, Van Der Reijden T, Bakker N, Paauw A, Van Den Broek P, Verhoef J, Brisse S. Identification of a new geographically widespread multiresistant *Acinetobacter baumannii* clone from European hospitals. *Res Microbiol*. 2004 Mar;155(2):105-12.
- Wroblewska MM, Dijkshoorn L, Marchel H, Van Den Barselaar M, Swoboda-Kopec E, Van Den Broek PJ, Luczak M. Outbreak of nosocomial meningitis caused by *Acinetobacter baumannii* in neurosurgical patients. *J Hosp Infect*. 2004 Aug;57(4):300-7.
- Perez F, Hujer AM, Hujer KM, Decker BK, Rather PN, Bonomo RA. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Oct;51(10):3471-84.
- Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2008 Jul;21(3):538-82.
- Viana GF, Saalfeld SM, Moreira RR, Menegucci TC, Garcia LB, Cardoso CL, et al. Can ampicillin/sulbactam resistance in *Acinetobacter baumannii* be predicted accurately by disk diffusion? *J Glob Antimicrob Resist*. 2013 Dec;1(4):221-22.
- Bergogne-Bézézin E, Towner KJ. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev*. 1996 Apr;9(2):148-65.
- Cisneros JM, Reyes MJ, Pachón J, Becerril B, Caballero FJ, García-Garmendía JL, et al. Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings and prognostic features. *Clin Infect Dis*. 1996 Jun;22(6):1026-32.
- Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of *Acinetobacter baumannii* in health care facilities. *Clin Infect Dis*. 2006 Mar 1;42(5):692-9.
- Figueiredo DQ, Castro LFS, Santos KRN, Teixeira LM, Mondino SSB. Detecção de metalo-beta-lactamases em amostras hospitalares de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*. *J. Bras. Patol. Med. Lab*. 2009 June;45(3):177-84.
- Cisneros JM, Rodríguez-Baño J. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2002 Nov;8(11):687-93.
- Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* Infection. *N Engl J Med*. 2008 Mar 20;358(12):1271-81.
- Donlan RM. Biofilm formation: a clinically relevant microbiological process. *Clin Infect Dis*. 2001 Oct 15;33(8):1387-92.
- Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol*. 2007 Dec;5(12):939-51.
- Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance and treatment options. *Clin Infect Dis*. 2008 Apr 15;46(8):1254-63.
- García-Garmendía JL, Ortiz-Leyba C, Garnacho-Montero J, Jiménez-Jiménez FJ, Perez-Paredes C, Barrero-Almodovar AE, Gili-Miner M. Risk factors for *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients: a cohort study. *Clin Infect Dis*. 2001 Oct 1;33(7):939-46.

Correspondência

**Ana Carolina de Almeida Scarcella**  
Av. Dr. Maximiliano Baruto, 500 – Jardim Universitário  
13607-339 – Araras, SP

# Relação entre o desenvolvimento do melanoma cutâneo e o estresse oxidativo

## *Relationship between the development of cutaneous melanoma and oxidative stress*

Aline Mânica<sup>1</sup>

Maria Teresa Granella Lang<sup>2</sup>

### Resumo

O carcinoma cutâneo é a neoplasia maligna mais frequente na população brasileira, correspondendo a cerca de 25% de todas as lesões malignas registradas no País. Embora represente apenas cerca de 5% dos casos de câncer de pele, o melanoma provoca a maioria das mortes por malignidades cutâneas, pelo seu alto potencial de enviar metástases a órgãos distantes. Os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de pele tanto podem ser genéticos quanto ambientais. O prognóstico desse tipo de câncer pode ser considerado bom se detectado nos estágios iniciais.

### Palavras-chave

Melanoma; Estresse oxidativo; Patologia

## MELANOMA CUTÂNEO

A incidência de melanoma tem aumentado significativamente em populações caucasianas nos últimos quarenta anos, tornando-se um dos tipos de câncer mais frequentes em populações de pele clara. O melanoma é considerado o quinto câncer mais comum em homens e o sexto câncer mais comum em mulheres nos Estados Unidos, tornando-se um problema de saúde pública.<sup>(1)</sup>

No Brasil, segundo o INCA (Instituto Nacional do Câncer), órgão vinculado ao Ministério da Saúde, o carcinoma cutâneo é a neoplasia maligna mais frequente na população brasileira, correspondendo a cerca de 25% de todas as lesões malignas registradas no País.<sup>(2)</sup>

Os três principais tipos de câncer de pele são: carcinoma de células basais, carcinoma de células escamosas, que constituem o grupo denominado câncer de pele não melanoma, e o melanoma cutâneo.<sup>(3)</sup>

O aumento da importância dada ao câncer de pele do tipo melanoma pode ser atribuído à sua elevada letalidade. Embora represente apenas cerca de 5% dos casos de câncer de pele, o melanoma provoca a maioria das mortes por malignidades cutâneas pelo seu alto potencial de enviar metástases a órgãos distantes.<sup>(4)</sup>

Acomete com a mesma frequência ambos os sexos, porém as maiores taxas estimadas no Brasil estão na re-

gião sul. Entre as razões para a elevada prevalência de melanoma nessa parte do País estão a composição e os hábitos de sua população: uma maioria de caucasianos expostos à radiação solar intermitente.<sup>(4,5)</sup>

A primeira descrição que se refere ao melanoma surgiu durante o período 460 a 375 a.C. nas escrituras de Hipócrates. Mas o termo "melanoma" foi originalmente empregado em 1838 por Robert Carswell,<sup>(6)</sup> que o utilizou para descrever lesões malignas pigmentadas da pele. Em 1969 Clark et al.<sup>(7)</sup> aprimoraram o sistema de microestadiamento utilizando como critério os níveis de invasão da pele, e, em seguida, Breslow<sup>(8)</sup> demonstrou a importância da espessura do melanoma primário. Finalmente, em 1992, Morton<sup>(9)</sup> introduziu o rastreamento linfático pré-operatório e a linfadenectomia seletiva – linfonodo sentinela.<sup>(10)</sup>

O melanoma é uma neoplasia maligna que se origina nos melanócitos, células da pele produtoras de um pigmento denominado melanina, que lhe proporciona proteção contra os danos causados pela radiação ultravioleta (UV), ou a partir de uma lesão melanocítica benigna pré-existente. Seu desenvolvimento é consequência da perda dos mecanismos genéticos de controle celular, causados principalmente pelas radiações UVA e UVB.<sup>(2,3)</sup>

A pele é a barreira entre o corpo e o ambiente agindo contra os efeitos nocivos da radiação ultravioleta e agentes químicos externos. A radiação ultravioleta é considerada o

<sup>1</sup>Mestranda. Universidade Federal de Santa Maria – UFSM – Santa Maria, RS, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Comunitária da Região de Chapecó – Unochapecó – Chapecó, SC, Brasil.

Instituição: Universidade Comunitária da Região de Chapecó – Unochapecó – Chapecó, SC, Brasil.

Artigo recebido em 08/05/2014

Artigo aprovado em 01/02/2016

DOI: 10.21877/2448-3877.201600278

maior fator etiológico do câncer de pele, mas a relação entre a dose, o tempo e a natureza da exposição para o desenvolvimento do tumor ainda é incerta.<sup>(11)</sup>

Os melanócitos têm como principal função a produção do pigmento melanina, que é sintetizado em organelas especiais, chamadas de melanossomas, em uma cascata enzimática envolvendo principalmente a tiroquinase e suas proteínas. Os pigmentos têm um importante papel em nosso organismo, pois ele fornece uma eficiente proteção contra os efeitos prejudiciais da radiação ultravioleta por reduzir o dano causado ao DNA e a instabilidade genômica causados pela radiação.<sup>(12)</sup>

O melanoma metastático decorrente da transformação do melanócito em 75% dos casos e de nevos pré-existentes em 25% dos casos é a forma mais letal de câncer de pele, tendo geralmente bom prognóstico se diagnosticado precocemente.<sup>(12)</sup>

O melanoma cutâneo, por suas características clínicas e histológicas, pode ser subdividido em quatro classes principais: melanoma nodular, lentigo maligno melanoma, melanoma acral e extensivo superficial. O extensivo superficial tem se mostrado com melhor prognóstico, pois tende a crescer por mais tempo na horizontal, com invasão de tecido tardia. O lentigo maligno melanoma ocorre em pacientes de terceira idade com pele clara e em áreas expostas ao sol; apresenta crescimento horizontal por longo período antes de invadir o tecido. O melanoma acral é mais prevalente em negros, pardos e orientais e se localiza nas palmas das mãos, plantas dos pés e sob as unhas. Já o melanoma nodular tende a ter pior prognóstico, pois invade rapidamente os tecidos mais profundos e provoca rapidamente metástases.<sup>(13)</sup>

Os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de pele tanto podem ser genéticos quanto ambientais. A causa ambiental mais significativa é a exposição excessiva ao sol, particularmente nos primeiros vinte anos de vida, com uma transformação de melanócitos benignos em fenótipos malignos. Pessoas com determinadas características físicas, em especial de pele e olhos claros, apresentam maior risco de desenvolver câncer de pele. No Brasil, a maior parte desses casos ocorre nas regiões sul e sudeste, cuja população é predominantemente branca e, portanto, mais susceptível à influência dos altos níveis de radiação UV registrados.<sup>(3,12)</sup>

Outros fatores de risco como irritações crônicas (úlceras angiodérmica e cicatriz de queimadura) e exposição a fatores químicos, como o arsênico, também podem levar ao desenvolvimento do melanoma. Além dos fatores já citados, associam-se à história prévia de câncer de pele, história familiar de melanoma, nevo congênito (pinta escura), xeroderma pigmentoso (doença congênita que se caracteriza pela intolerância total da pele ao sol, com queimaduras externas, lesões crônicas e tumores múltiplos) e o nevo

displásico (lesões escuras da pele com alterações celulares pré-cancerosas).<sup>(14)</sup>

O prognóstico desse tipo de câncer pode ser considerado bom se detectado nos estágios iniciais. Nos últimos anos, houve uma grande melhora na sobrevida desses pacientes, principalmente devido à detecção precoce do tumor.<sup>(15)</sup>

Conhecer melhor a relação entre estresse oxidativo e o desenvolvimento do melanoma é de fundamental relevância para entendermos o mecanismo de ação dessa patologia e buscarmos terapias que reduzam a morbimortalidade nesses pacientes.

## ESTRESSE OXIDATIVO E CARCINOGENESE CUTÂNEA

Espécies reativas de oxigênio (ROS) são continuamente geradas em baixos níveis durante o curso normal do metabolismo aeróbio. Podemos incluir como ROS: oxigênio e suas formas ( $^1O_2$ ;  $O_2$ )  $H_2O_2$ , e o radical hidroxila (OH), dentre outros.<sup>(16)</sup>

As ROS são tradicionalmente consideradas tóxicas por causarem danos nas células. Porém, em concentrações fisiológicas, algumas dessas espécies estão envolvidas na regulação de processos celulares e seus níveis são cuidadosamente controlados por sistemas de específicos antioxidantes.<sup>(17)</sup>

Um descontrole entre a geração e remoção de radicais livres pode resultar em estresse oxidativo ou um estado pró-oxidante, resultando em um aumento da proliferação, adaptação, injúria celular, apoptose, envelhecimento celular, citotoxicidade e morte celular. Os radicais livres estão envolvidos em aproximadamente 150 doenças humanas, dentre elas: aterosclerose e doenças cardiovasculares, desordens autoimunes e neurodegenerativas e também no câncer.<sup>(17)</sup>

Os radicais livres estão envolvidos, segundo muitas evidências, em todas as fases de desenvolvimento do câncer. Devido aos efeitos potencialmente nocivos das ROS, as células utilizam vários mecanismos para modular os níveis intra e extracelulares, incluindo a expressão das enzimas antioxidantes superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase.<sup>(11)</sup>

A exposição da pele às radiações ionizantes e raios UV, xenobióticos ou certas drogas gera ROS em quantidades excessivas que rapidamente saturam antioxidantes. A espécie reativa de oxigênio com maior capacidade de causar danos ao DNA é o radical hidroxil, pois é capaz de adicionar ligações duplas nas bases heterocíclicas do DNA e abstrair o hidrogênio da base nitrogenada timina e de cada um dos carbonos da desoxirribose. Reações de adição podem formar radicais OH, que, na presença de oxigênio, podem vir a formar radicais peroxil, utilizados como marcadores de dano oxidativo ao DNA.<sup>(18)</sup>

Ibanez et al.<sup>(17)</sup> demonstraram haver um aumento nos níveis de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> nas células de melanoma se comparado com os melanócitos saudáveis. Ainda concluíram que o estresse oxidativo advindo das células de melanoma está associado com aumento do dano no DNA e altas taxas de mutação.

#### *Ação dos radicais livres*

O oxigênio nos organismos aeróbios é utilizado tanto na produção de energia através da cadeia transportadora de elétrons na mitocôndria, como na membrana celular de muitas bactérias, e em inúmeras vias metabólicas fundamentais. Porém, seu consumo pode gerar substâncias tóxicas. Essas substâncias tóxicas são geradas durante o transporte de elétrons, reações enzimáticas, reações de auto-oxidação, ou, ainda, pelo grupo heme de proteínas, e são comumente chamadas de espécies reativas de oxigênio.<sup>(19)</sup>

As ROS podem infligir danos celulares quando a geração é aumentada e os mecanismos de defesa antioxidantes são sobrecarregados. Esta condição de desequilíbrio de um agente pró-oxidante/antioxidante é definida como estresse oxidativo. Danos nas membranas celulares, danos no DNA, enzimas e proteínas que contêm enxofre e hidratos de carbono estão entre os principais efeitos resultantes.<sup>(11)</sup>

São vários os tipos de danos oxidativos causados pelas espécies reativas de oxigênio, e dentre esses danos podemos citar: lipoperoxidação, oxidação de proteínas e dano oxidativo ao DNA, além de inibir a atividade da tiroquinase (enzima chave na melanogênese). Altos níveis de ROS podem inibir a atividade dessa enzima por mudanças na sua estrutura.<sup>(17,19)</sup>

Os radicais livres estão envolvidos com processos de envelhecimento, desenvolvimento de câncer, mutações e morte celular, através de alterações químicas, nas bases nitrogenadas, na ribose do DNA e na quebra de suas ligações.<sup>(19)</sup>

#### *Processo de carcinogênese*

Segundo Almeida et al.,<sup>(20)</sup> o processo de carcinogênese geralmente ocorre lentamente, podendo levar vários anos para que uma célula cancerosa origine um tumor, passando por vários estágios:

– *Estágio de iniciação*: primeiro estágio da carcinogênese. Nele as células sofrem o efeito de um agente carcinogênico que provoca modificações em alguns de seus genes. Nesta fase, as células encontram-se geneticamente alteradas, porém ainda não é possível se detectar um tumor clinicamente.

– *Estágio de promoção*: células geneticamente alteradas sofrem o efeito dos agentes cancerígenos – oncopromotores. A célula iniciada é transformada em célula maligna, de forma lenta e gradual, por meio de um longo e contínuo contato com o agente cancerígeno promotor. A suspensão do contato pode interromper o processo nesse estágio.

– *Estágio de progressão*: terceiro e último estágio e caracteriza-se pela multiplicação descontrolada, sendo um processo irreversível. O câncer já está instalado, evoluindo até o surgimento das primeiras manifestações clínicas da doença.<sup>(20)</sup>

Muitos estudos confirmam que a radiação UV é um potente agente carcinógeno que provoca danos no DNA diretamente ou por meio de geração de radicais livres.<sup>(2,21)</sup>

A ação dos raios UV sobre a pele é um processo complexo, envolvendo muitas alterações, tanto morfológicas quanto químicas. Algumas alterações na epiderme envolvem espessamento da camada espinhosa e retificação da junção dermo-epidérmica. Os queratinócitos, por sua vez, demonstram resistência à apoptose, acumulando alterações no DNA e proteínas, facilitando o processo de carcinogênese.<sup>(2)</sup>

As radiações UV, principalmente a UV-B, são potentes agentes carcinógenos, provocando danos no DNA. A carcinogênese, por ser um processo demorado, com múltiplas fases, é consequência de um desequilíbrio entre a proliferação celular e a morte celular.<sup>(2,22)</sup>

A radiação solar UVR consiste em UVC (200-280 nm), UVB (280-320 nm) e UVA (320-400 nm). Enquanto a radiação UVC é absorvida pela camada de ozônio da atmosfera, a exposição à radiação UVA e UVB provoca danos no comprimento de onda, dependente da pele humana: UVB provoca danos diretamente no DNA, é um indutor de ROS e gerador de ROS. Os efeitos deletérios da radiação UVA em alvos celulares envolvem a fotossensibilização e geração de espécies reativas de oxigênio (ROS).<sup>(11)</sup>

Estudos epidemiológicos demonstram claramente a relação direta entre radiação ultravioleta, carcinoma de células escamosas e de células basais, mas a relação entre o melanoma e a exposição solar é menos evidente. A exposição solar intermitente, sob forma de queimaduras, principalmente na infância, é o comportamento mais associado à doença nos estudos. A modificação dos nevus ao longo da vida foi também associada aos efeitos da radiação ultravioleta.<sup>(5)</sup>

Dados recentes têm ampliado o conceito de que a inflamação também é um componente crítico do processo de carcinogênese. A resposta inflamatória observada após a exposição aguda e crônica à radiação UVR pode contribuir para a carcinogênese cutânea por liberação de radicais livres.<sup>(22)</sup>

Geralmente, o tumor apresenta duas fases distintas: a fase inicial, no qual a lesão ainda é plana, pequena e possui comportamento mais benigno, e a fase de crescimento vertical, com pior prognóstico, apresentando células malignas profundamente localizadas na derme reticular ou mesmo invadindo o subcutâneo. A impressão clínica é de que aproximadamente metade dos melanomas surge em associação com nevus pré-existentes, e sinais precoces em um nevo pode sugerir malignidade. Dentre esses sinais podemos incluir: variações de cor, prurido, aumento do tamanho, irregularidade das bordas e desenvolvimento de satelitose. Ulceração e sangramento são sinais tardios.<sup>(10)</sup>

## DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O melanoma cutâneo nos Estados Unidos é diagnosticado geralmente em adultos com idade entre 40 e 50 anos. O Banco de Dados do Sistema Único de Saúde (Datasus) mostra que o maior número de incidências de melanoma cutâneo no Brasil ocorre acima dos 70 anos. Porém, começa-se observar um aumento significativo de diagnósticos da doença na faixa etária entre 10 e 29 anos de idade.<sup>(3)</sup>

O melanoma maligno representa 1,8% de todas as neoplasias malignas, porém corresponde a 11% dos casos de regressão tumoral espontânea, com frequência cinco a seis vezes maior do que em outras neoplasias. Nestes últimos anos ocorreram avanços importantes no estadiamento cirúrgico e tratamento primário e adjuvante que mudaram a abordagem desta neoplasia, resultando em arsenal diversificado para o tratamento do melanoma.<sup>(19,23)</sup>

Chama a atenção que, apesar de um painel de imunomarcadores tão amplo, ainda não se consiga fazer o diagnóstico de melanoma apenas por essas técnicas. Os imunomarcadores são ferramentas que muito auxiliam no diagnóstico, especialmente em casos duvidosos, porém o diagnóstico definitivo ainda é baseado na expertise de clínicos e patologistas.<sup>(13)</sup>

O diagnóstico de melanoma deve ser suspeitado em toda lesão melanocítica que apresentar alteração de cor, tamanho ou forma. A presença de assimetria da lesão, bordos irregulares e mal definidos, alterações de cor e diâmetro maior que 6 mm constituem o ABCD do diagnóstico do melanoma e são indicativos de biópsia para confirmação diagnóstica. O diagnóstico precoce e tratamento cirúrgico continuam a ser a melhor arma no tratamento da doença.<sup>(5)</sup>

Várias características histológicas ajudam na determinação do prognóstico da doença. A espessura tumoral medida em mm (Breslow) é o fator mais importante na determinação do risco de recorrência e metástases, bem como é o principal determinante no manejo dos pacientes.<sup>(5)</sup>

### Abstract

*The skin carcinoma is the most common malignancy in the Brazilian population, accounting for about 25% of all malignant lesions recorded in Brazil. While representing only about 5% of cases skin cancer, melanoma causes the most deaths from cutaneous malignancies, for its high potential to send metastases to distant organs. Risk factors for the development of skin cancer can be both genetic and environmental. The prognosis of this type of cancer can be considered good if detected in the early stages.*

### Keywords

*Melanoma; Cancer care facilities; Medical care*

## REFERÊNCIAS

1. Rastrelli M, Alaibac M, Stramare R, Sileni VC, Montesco MC, et al. Melanoma M (Zero): Diagnosis and Therapy. *ISRN Dermatology*, vol. 2013, Article ID 616170, 10 pages.

2. Sgarbi FC, Carmo ED, Rosa LEB. Radiação ultravioleta e carcinogênese. *Rev. Ciênc. Méd., Campinas*. 2007;16(4-6):245-50.
3. Souza RJ, Mattedi AP, Rezende ML, Corrêa Mde P, Duarte EM. An estimate of the cost of treating melanoma disease in the state of Sao Paulo - Brazil. *An Bras Dermatol*. 2009 Jul;84(3):237-43. [Article in English, Portuguese]
4. Battisti R, Nunes DH, Weber AL, Schweitzer LC, Sgrott I. Evaluation of the epidemiological profile and the mortality rate of the patients with primary cutaneous melanoma in Florianópolis - SC, Brazil. *An Bras Dermatol*. 2009 Jul-Aug;84(4):335-42. [Article in Portuguese]
5. Dimatos DC, Duarte FO, Vieira VJ, Vasconcellos ZA, Bins-Ely J, et al. Melanoma cutâneo no Brasil. *Arq Cat de Medicina*. 2009; 38:S14-19.
6. Robert Carswell. *Chemical analysis of melanoma*, Carswell: Path. Anat., 1838
7. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*. 1969 Mar;29(3):705-27.
8. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 1970 Nov; 172(5):902-08.
9. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992Apr;127(4):392-9.
10. Wainstein AJA, Belfort FA. Conduta para o melanoma cutâneo. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2004;31(3):204-14.
11. Sander CS, Chang H, Hamm F, Elsner P, Thiele JJ. Role of oxidative stress and the antioxidant network in cutaneous carcinogenesis. *Int J Dermatol* 2004;43:326-35.
12. Bertolotto C. Melanoma: From Melanocyte to Genetic Alterations and Clinical Options, *Scientifica*, vol. 2013, Article ID 635203, 22 pages, 2013.
13. Marques SA, Marques MEA, Espósito ACC. Sinais de alerta nas lesões melanocíticas. *Rede Câncer*: 36-37, 2013.
14. Brasil. Instituto Nacional de Câncer. *Prevenção do câncer da pele*. Revista Brasileira de Cancerologia, 2003, 49(4): 203.
15. Brasil. Ministério da Saúde. INCA Instituto Nacional de Câncer José Alencar, 2013. Disponível em: <[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele\\_melanoma/definicao](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma/definicao)>
16. Bickers DR, Athar M. Oxidative stress in the pathogenesis of skin disease. *J Invest Dermatol*. 2006 Dec;126(12):2565-75.
17. Ibanez IL, et al. Breakthroughs in Melanoma Research. In: \_\_\_. *Reactive Oxygen Species in the Biology of Melanoma*. Dr Yohei Tanaka (Ed.). InTech, 2011. Cap.1, p. 3-23.
18. Dizdaroglu M, Jaruga P, Birincioglu M, Henry Rodriguez H. Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement. *Free Radic Biol Med*. 2002;32(11):1102-15.
19. Halliwell B, Gutteridge J. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Nova York: Oxford University Press. 1: 851pages, 2007.
20. Almeida VL, Leitão A, Reina LCB, Montanari CA, Donnici CL, Lopes MTP. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: Uma introdução. *Quim. Nova*. 2005;28(1):118-29.
21. Kryston TB, Georgiev AB, Pissis P, Georgakilas AG. Role of oxidative stress and DNA damage in human carcinogenesis. *Mutat Res*. 2011 Jun 3;711(1-2):193-201.
22. Federico A, Morgillo F, Tuccillo C, Ciardiello F, Loguercio C. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *Int J Cancer*. 2007 Dec 1;121(11):2381-6.
23. Seque CA, Ianhez M, Maehara LSN, Higashi VS, Santos IDAO, Yamada S, et al. Dificuldade diagnóstica e mau prognóstico associados à regressão de melanoma cutâneo primário. *Surg Cosmet Dermatol*. 2010;2(1):55-9.

Correspondência

**Aline Mânica**

*Avenida Senador Atilio Fontana, 591 E – Efapi  
89809-000 – Chapecó, SC*

# Avaliação da função renal na doença renal crônica

## Evaluation of renal function in chronic kidney disease

Janaína Rodrigues Porto<sup>1</sup>

Karina Braga Gomes<sup>2</sup>

Ana Paula Fernandes<sup>2</sup>

Caroline Pereira Dominguet<sup>2</sup>

### Resumo

O diagnóstico precoce da doença renal crônica (DRC) e a avaliação precisa do risco de progressão do declínio da função renal e do desenvolvimento de complicações cardiovasculares possuem extrema importância, já que o estabelecimento precoce de terapias reno e cardioprotetoras pode evitar ou retardar a ocorrência destes desfechos indesejáveis. Vários biomarcadores podem ser utilizados para a avaliação da função renal, como a creatinina, a proteinúria, a albuminúria, a cistatina C e o ritmo de filtração glomerular (RFG), o qual pode ser estimado através de equações baseadas na creatinina ou na cistatina C. Apesar de todos estes biomarcadores apresentarem limitações, a identificação da DRC e o monitoramento da função renal por meio da determinação da albuminúria associada à estimativa do RFG são muito importantes e úteis para a avaliação do prognóstico da doença renal e o estabelecimento de um tratamento adequado de acordo com a sua evolução.

### Palavras-chave

Albuminúria; Cistatina C; Creatinina; Insuficiência renal crônica; Taxa de filtração glomerular

## INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) consiste em uma complicação comum do *diabetes mellitus* e da hipertensão, os quais consistem nos principais fatores de risco para o seu desenvolvimento, e está associada com elevadas taxas de morbidade e mortalidade. Os pacientes que possuem um comprometimento da função renal representam não apenas um grupo de risco para a progressão da nefropatia e o desenvolvimento de doença renal terminal, mas também apresentam um risco aumentado de mortalidade cardiovascular.<sup>(1)</sup>

Vários biomarcadores podem ser utilizados para a avaliação da função renal, como a creatinina, a proteinúria, a albuminúria, a cistatina C e o ritmo de filtração glomerular (RFG), o qual pode ser estimado por meio de equações baseadas na creatinina e na cistatina C.<sup>(2)</sup> Contudo, todos estes biomarcadores apresentam limitações, de modo que ainda não existe um biomarcador ideal para a avaliação da função renal em diferentes grupos de pacientes em função do grau de comprometimento renal.<sup>(3)</sup>

Recentemente, a *National Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group* publicou novas Dire-

trizes para o diagnóstico da DRC, avaliação da função renal e acompanhamento dos pacientes que possuem nefropatia. De acordo com estas Diretrizes, a função renal deve ser avaliada por meio da estimativa do RFG associada com a determinação da albuminúria, o que possibilita um melhor diagnóstico e uma avaliação mais confiável do risco de progressão da doença renal e do desenvolvimento de complicações.<sup>(4)</sup>

Este trabalho teve como objetivo fazer uma revisão da literatura sobre os novos critérios estabelecidos para o diagnóstico e estratificação da DRC e sobre as vantagens e limitações dos principais biomarcadores atualmente disponíveis para a avaliação da função renal.

## DOENÇA RENAL CRÔNICA

A DCR constitui um importante problema de saúde pública em todo o mundo. No Brasil, as taxas de prevalência e incidência de pacientes que necessitam realizar diálise têm apresentado um aumento progressivo.<sup>(5)</sup> Independente da etiologia da doença, os principais problemas em pacientes com DRC são as suas complicações (anemia, acidose metabólica, desnutrição e alteração do metabolismo de

<sup>1</sup>Farmacêutica. Faculdade de Farmácia – Universidade Federal de São João del-Rei – UFSJ – Divinópolis, MG, Brasil.

<sup>2</sup>Doutor. Faculdade de Farmácia – Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte, MG, Brasil.

Instituições: Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia, Campus Centro Oeste Dona Lindu – Universidade Federal de São João del-Rei – Divinópolis, MG, Brasil; Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte, MG, Brasil.

Artigo recebido em 05/11/2014

Artigo aprovado em 07/10/2015

DOI: 10.21877/2448-3877.201500320

cálcio e fósforo) decorrentes da perda funcional dos rins, a doença renal terminal e o óbito (principalmente por eventos cardiovasculares).<sup>(6)</sup>

A DRC é atualmente definida como a presença de anormalidades da estrutura ou função dos rins, presentes por mais de três meses, com implicações para a saúde.<sup>(4)</sup> As novas Diretrizes do KDIGO<sup>(4)</sup> recomendam classificar a DRC baseando-se na causa, na categoria do RFG e na albuminúria, o que possibilita a identificação do risco de desfechos adversos, tais como a DRC progressiva, doen-

ça renal terminal, doença renal aguda, mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular.

Tradicionalmente, a classificação da DRC de acordo com a causa se baseia na presença ou ausência de doenças sistêmicas subjacentes, como *diabetes mellitus*, hipertensão arterial e doenças autoimunes; e também na localização anatomopatológica das anormalidades renais que podem acometer os glomérulos, o túbulo-interstício ou a vasculatura renal.<sup>(4)</sup> A classificação da DRC de acordo com a categoria do RFG e a albuminúria está apresentada no Quadro 1.

Quadro 1 - Classificação da DRC de acordo com o RFG e a albuminúria

Categoria	RFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	EUA (mg/24h)	RAC (mg/g)	Descrição
<b>RFG</b>				
G1	≥ 90	-	-	Normal ou aumentado
G2	60-89	-	-	Levemente diminuído*
G3a	45-59	-	-	Levemente a moderadamente diminuído
G3b	30-44	-	-	Moderadamente a gravemente diminuído
G4	15-29	-	-	Gravemente diminuído
G5	< 15	-	-	Falência renal
<b>Albuminúria</b>				
A1	-	< 30	< 30	Normal ou ligeiramente aumentado
A2	-	≥ 30 e < 300	≥ 30 e < 300	Moderadamente aumentado
A3	-	≥ 300	≥ 300	Gravemente aumentado**

DRC = doença renal crônica; RFG = ritmo de filtração glomerular; EUA = excreção urinária de albumina; RAC = relação albumina-creatinina.

\* Na ausência de lesão renal evidente, as categorias do RFG G1 e G2 não cumprem os critérios para a DRC

\*\* Incluindo a síndrome nefrótica (EUA geralmente > 2200 mg/24h ou RAC > 2220 mg/g)

Adaptado: KDIGO<sup>(4)</sup>

As novas Diretrizes do KDIGO<sup>(4)</sup> também definiram novos critérios para o diagnóstico da DRC, os quais consistem na presença de um ou mais marcadores de lesão do parênquima renal e/ou de um ritmo de filtração glomerular (RFG) inferior a 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> durante um período maior do que três meses (Quadro 2).

Quadro 2 - Critérios para o diagnóstico da DRC (qualquer um dos seguintes presentes por > 3 meses)

Marcadores de lesão renal (um ou mais)
Albuminúria (EUA ≥ 30 mg/24h ou RAC ≥ 30 mg/g)
Anormalidades no sedimento urinário
Distúrbios eletrolíticos e outros devido a lesões tubulares
Anormalidades detectadas por exame histológico
Anormalidades estruturais detectadas por exame de imagem
História de transplante renal
Ritmo de filtração glomerular diminuído
RFG < 60 mL / min por 1,73 m <sup>2</sup> (categorias de RFG G3a-G5)

DRC = doença renal crônica; EUA = excreção urinária de albumina; RAC = relação albumina-creatinina; RFG = ritmo de filtração glomerular

Os principais grupos de risco para a DRC são: hipertensos; diabéticos; idosos (há uma diminuição fisiológica do RFG com o avanço da idade, além disso, ocorre o desenvolvimento de lesões renais secundárias a doenças crônicas, as quais são comuns em idosos); pacientes com doença cardiovascular; familiares de pacientes portadores de DRC; pacientes em uso de medicamentos nefrotóxicos.<sup>(6)</sup> Todo paciente pertencente a grupos de risco para DRC deve ser submetido a exames anuais para averiguar a presença de lesão renal e para estimar o nível de função renal glomerular por meio da determinação do RFG, para o devido controle e prevenção da DRC.<sup>(7)</sup>

## AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL

### Marcadores de lesão renal

Os marcadores de lesão renal possuem um papel muito importante para a detecção de anormalidades estruturais ou funcionais dos rins, as quais nem sempre resultam

em declínio do RFG. Tais anormalidades podem ser detectadas por meio de exames histológicos ou de imagem; pela presença de distúrbios eletrolíticos ou outros decorrentes de lesões tubulares; pela presença de anormalidades no sedimento urinário, tais como células epiteliais tubulares, cilindros hemáticos, cilindros leucocitários, corpos graxos ovais, hemácias dismórficas, dentre outros; pela história de transplante renal, já que biópsias de rins transplantados apresentam anormalidades patológicas mesmo nos pacientes que não possuem declínio no RFG ou albuminúria; e por níveis aumentados de albuminúria e/ou proteinúria.<sup>(4)</sup>

A albuminúria e a proteinúria consistem nos principais marcadores laboratoriais de lesão do parênquima renal. A avaliação destes marcadores pode ser realizada em amostra de urina coletada durante 24 horas ou em amostra de urina isolada normalizada pela creatinina urinária. Esta normalização tem como finalidade corrigir possíveis erros decorrentes da diluição ou concentração da amostra de urina isolada. A relação albumina/creatinina (ou proteínas totais/creatinina) tem sido mais recomendada por ser um método menos sujeito a erros de coleta. A elevação da excreção urinária de albumina (EUA) deve ser confirmada em pelo menos duas de três coletas, em um período de três a seis meses.<sup>(8)</sup>

Vários fatores podem interferir na determinação da albuminúria e, portanto, devem ser considerados durante a realização do exame. Dentre os fatores que podem elevar os níveis de albuminúria destacam-se o mau controle glicêmico e a hipertensão arterial não controlada, a presença de infecção do trato urinário, a prática de exercício físico intenso antes da coleta da amostra de urina, a obesidade mórbida, a insuficiência cardíaca descompensada, a presença de doença aguda ou febre, a sobrecarga proteica ou hídrica e a gestação.<sup>(9)</sup>

Outro fator que pode interferir na avaliação da relação albumina/creatinina (ou proteínas totais/creatinina) é a massa muscular do paciente, já que esta está diretamente relacionada com os níveis séricos de creatinina. Uma baixa massa muscular pode resultar em uma elevação da relação proteínas totais/creatinina e albumina/creatinina devido à redução da creatinina urinária, enquanto que uma elevada massa muscular pode resultar em normalidade mesmo na presença de excreção urinária elevada de proteínas ou albumina, decorrente de uma maior produção de creatinina.<sup>(10)</sup>

A avaliação anual da albuminúria é recomendada nos pacientes diabéticos, os quais apresentam um risco elevado de desenvolver DRC, já que esta possibilita a detecção precoce de lesão no parênquima renal. Nos pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 (DM1), realiza-se o rastreamento a partir de cinco anos do diagnóstico do diabetes, ou antes, em pacientes persistentemente descompensados ou na adolescência. Em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2

(DM2), a presença de albuminúria deve ser pesquisada logo após o diagnóstico do diabetes, assim que obtido o melhor controle possível da hiperglicemia e da hipertensão.<sup>(9)</sup>

O aumento da EUA na nefropatia diabética ocorre principalmente devido à lesão glomerular resultante da deposição de proteínas glicadas. O aumento da pressão intraglomerular, a perda de glicosaminoglicanos carregados negativamente na membrana basal e o aumento do tamanho dos poros nesta membrana contribuem para a albuminúria. As anormalidades histológicas incluem o espessamento da membrana basal glomerular, o acúmulo de matriz mesangial e o aumento do número de células mesangiais. Alterações no interstício tubular, incluindo espessamento da membrana basal tubular, atrofia tubular, fibrose intersticial e esclerose vascular, também estão presentes. Além disso, a morfologia dos podócitos está anormal e pode haver perda de podócitos. Os podócitos fornecem um suporte estrutural para os capilares glomerulares, tamponam a pressão intraglomerular e constituem a última barreira de passagem das proteínas através do glomérulo. De modo semelhante à membrana basal, os podócitos são revestidos por moléculas carregadas negativamente, as quais auxiliam na repulsão das proteínas aniônicas, como a albumina. Assim, alterações na morfologia e no número de podócitos também podem contribuir para a albuminúria e a glomerulosclerose na nefropatia diabética.<sup>(11,12)</sup>

Estudos prospectivos têm demonstrado que níveis ainda considerados normais de albuminúria já conferem risco de progressão de doença renal e cardiovascular.<sup>(13,14)</sup> Possivelmente, os valores de albuminúria devem oferecer risco contínuo, da mesma forma que os da pressão arterial e da glicemia. Além disso, uma quantidade significativa de albumina urinária não é detectada pelos métodos de imunoensaio, de modo que os valores da excreção urinária desse marcador são subestimados, já que estes não medem a fração não imunorreativa da albumina.<sup>(15)</sup> Tem sido observado que mesmo pacientes com níveis de albuminúria considerados normais já podem apresentar diminuição do RFG, o que aumenta o risco de progressão da nefropatia. Portanto, além de ser avaliada a EUA também é necessária a determinação do RFG para a avaliação precoce da DRC.<sup>(9)</sup>

### Determinação do ritmo de filtração glomerular

É de suma importância avaliar adequadamente a função renal não apenas para fazer o diagnóstico e determinar o tratamento de doenças renais, mas também para administrar doses adequadas de medicações, definir a evolução da doença, interpretar sintomas urêmicos que possam estar presentes e tomar decisões com relação à necessidade de se iniciar terapêutica renal substitutiva. Em geral, a avaliação do RFG é considerada como o melhor marcador de função renal em indivíduos saudáveis ou doentes.<sup>(16)</sup>

O método padrão-ouro para o cálculo do RFG se baseia na determinação da depuração de substâncias radioativas, como  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$  e  $^{125}\text{I-iotalamato}$ , ou de compostos não radioativos, como inulina, ioexol e iotalamato. A utilização destes marcadores exógenos é onerosa, pouco prática e invasiva, de modo que, na prática clínica, o RFG é estimado através da utilização de um marcador endógeno, a creatinina.<sup>(2)</sup>

A creatinina tem sido utilizada para avaliar a função renal há pelo menos 75 anos. A sua concentração no plasma depende do balanço entre a sua produção e a sua excreção. A creatinina plasmática é produzida pelas células musculares esqueléticas como um metabólito final do metabolismo energético e também pode ser gerada, em menor extensão, pela absorção intestinal da creatinina derivada dos alimentos. A excreção da creatinina é realizada pelos rins, sendo que ela é livremente filtrada pelos glomérulos renais e, em pequena proporção, é secretada pelos túbulos renais. Portanto, a concentração plasmática de creatinina depende não apenas da função renal, mas também da dieta e da massa muscular, a qual varia de acordo com o sexo e a idade.<sup>(10)</sup>

Além disso, a creatinina plasmática não é capaz de detectar precocemente a presença de DRC, uma vez que seus níveis só aumentam quando a função renal já está bastante debilitada.<sup>(17)</sup> Portanto, a creatinina sérica não é considerada um marcador sensível para a avaliação da função renal de pacientes que apresentam os estágios iniciais da

DRC, já que muitos destes indivíduos mantêm os níveis de creatinina sérica dentro da normalidade. Os níveis séricos de creatinina também não são eficazes para avaliar a função renal de indivíduos que apresentam uma produção reduzida de creatinina devido à pequena massa muscular.<sup>(2,10)</sup>

Para superar estas limitações da creatinina plasmática, a função renal pode ser avaliada pelo cálculo da depuração da creatinina (DEC) corrigida pela superfície corporal (Quadro 3), que fornece uma estimativa do RFG e se correlaciona melhor com a função renal do que a creatinina plasmática. Contudo, o cálculo da DEC envolve a coleta de urina durante um período de 24 horas, a qual é pouco confiável, já que muitas vezes é realizada de modo inadequado pelo paciente.<sup>(6)</sup>

Assim, foram desenvolvidas equações baseadas nos níveis séricos de creatinina, as quais incluem outras variáveis, como idade, sexo, raça e superfície corporal, para estimar o RFG. Na prática clínica, as equações de Cockcroft-Gault e do estudo Modificação Dietética na Doença Renal (MDRD) são as mais utilizadas.<sup>(18-20)</sup> (Quadro 3). Estas equações possuem a vantagem de superar as limitações da creatinina plasmática e da DEC, sem aumento de custos e tempo para avaliar a função renal. Contudo, as predições fornecidas por estas equações representam uma estimativa aproximada do RFG, não fornecendo o verdadeiro RFG. Deste modo, todas elas possuem algumas desvantagens, não existindo até o momento uma equação ideal para estimar o RFG.<sup>(10)</sup>

Quadro 3 - Equações baseadas na creatinina utilizada para estimar o RFG

<p>Depuração da creatinina:  <math>\text{DEC (mL/min)} = \text{creatinina na urina (mg/dL)} \times \text{volume urinário por min (mL/min)} \div \text{creatinina plasmática (mg/dL)}</math>            Correção da DEC pela superfície corporal: <math>\text{RFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = \text{DEC (mL/min)} \times 1,73 \div \text{superfície corporal (m}^2\text{)}</math></p> <p>Equação de Cockcroft-Gault:  <math>\text{DEC (mL/min)} = (140 - \text{idade em anos}) \times (\text{peso em kg}) \times 0,85 \text{ (se mulher)} \div 72 \times \text{creatinina plasmática em mg/dL}</math>            Correção da DEC pela superfície corporal: <math>\text{RFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = \text{DEC (mL/min)} \times 1,73 \div \text{superfície corporal (m}^2\text{)}</math></p> <p>Equação do estudo MDRD (completa):  <math>\text{RFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = 170 \times \text{creatinina plasmática (mg/dL)}^{-0,999} \times \text{idade (anos)}^{-0,176} \times 0,762 \text{ (se mulher)} \times 1,18 \text{ (se negro)} \times \text{ureia plasmática (mg/dL)}^{-0,17} \times \text{albumina plasmática (g/dL)}^{+0,318}</math></p> <p>Equação do estudo MDRD (simplificada):  <math>\text{RFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times \text{creatinina plasmática (mg/dL)}^{-1,154} \times \text{idade (anos)}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (se mulher)} \times 1,212 \text{ (se negro)}</math></p> <p>Equação do estudo MDRD modificada para utilização com a creatinina calibrada:  <math>\text{RFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = 175 \times \text{creatinina plasmática (mg/dL)}^{-1,154} \times \text{idade (anos)}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (se mulher)} \times 1,212 \text{ (se negro)}</math></p> <p>Equação do estudo CKD-EPI :</p> <p>Homens: Creatinina sérica <math>\leq 0,9</math> mg/dL: <math>\text{RFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = \alpha \times [\text{creatinina no soro (mg/dL)/0,9}]^{0,411} \times (0,993)^{\text{idade (anos)}}</math>            Creatinina sérica <math>&gt; 0,9</math> mg/dL: <math>\text{RFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = \alpha \times [\text{creatinina no soro (mg/dL)/0,9}]^{-1,209} \times (0,993)^{\text{idade (anos)}}</math></p> <p>Mulheres: Creatinina sérica <math>\leq 0,7</math> mg/dL: <math>\text{RFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = \alpha \times [\text{creatinina no soro (mg/dL)/0,7}]^{-0,329} \times (0,993)^{\text{idade (anos)}}</math>            Creatinina sérica <math>&gt; 0,7</math>mg/dL: <math>\text{RFG (mL/min/1,73m}^2\text{)} = \alpha \times [\text{creatinina no soro (mg/dL)/0,7}]^{-1,209} \times (0,993)^{\text{idade (anos)}}</math></p> <p><math>\alpha = 141</math> para homens brancos, <math>\alpha = 144</math> para mulheres brancas, <math>\alpha = 163</math> para homens negros, <math>\alpha = 166</math> para mulheres negras</p>
--

Adaptado: Cirilo<sup>(10)</sup>; Levey et al.<sup>(19)</sup>

A equação de Cockcroft-Gault estima a DEC, sendo necessário corrigir o resultado pela superfície corporal. Como a DEC é geralmente maior do que o RFG devido à secreção tubular da creatinina, a equação de Cockcroft-Gault tende a fornecer um valor maior do RFG do que a equação MDRD.<sup>(10)</sup> Geralmente, esta secreção contribui relativamente pouco para superestimar a DEC, mas com o agravamento da doença renal e a redução da creatinina filtrada, a secreção tubular da creatinina aumenta e se torna um componente mais significativo da DEC.<sup>(17)</sup> Além disso, um coeficiente para o peso corporal no numerador da equação de Cockcroft-Gault pode superestimar a função renal quando esta equação é utilizada em indivíduos obesos ou com edema.<sup>(21)</sup>

A equação MDRD estima o próprio RFG e não leva em consideração o peso corporal e o ajuste para a superfície corporal, de modo que sua estimativa apresenta menor viés relacionado à obesidade ou edema. Contudo, ela não é muito precisa para estimar este índice em indivíduos que apresentam a função renal normal, já que ela foi desenvolvida a partir de um estudo que incluiu apenas indivíduos com doença renal.<sup>(10)</sup> Esta equação tende a subestimar o RFG de pessoas com função renal normal.<sup>(22)</sup>

As equações de Cockcroft-Gault e MDRD se baseiam nos níveis de creatinina plasmática, sendo influenciadas por esse marcador, que não é sensível a diminuições leves ou moderadas no RFG uma vez que seus níveis demoram a elevar, gerando consequências sobre os resultados obtidos com as fórmulas.<sup>(2)</sup> Um ponto importante consiste no fato de que um pequeno aumento da creatinina plasmática, dentro da faixa da normalidade, pode resultar em uma grande redução do RFG, devido à relação não linear da creatinina plasmática com o RFG. Deste modo, uma estimativa elevada da creatinina plasmática em indivíduos que possuem a função renal normal irá implicar uma subestimação do verdadeiro RFG.<sup>(23)</sup>

Outra limitação importante destas equações consiste no fato de que elas foram desenvolvidas antes da padronização internacional da determinação laboratorial da creatinina sérica, de modo que elas não são adequadas para estimar o RFG quando métodos de dosagem da creatinina calibrados por padrão internacional são utilizados. As Diretrizes do KDIGO recomendam que métodos calibrados rastreáveis para medida de referência internacional com ID-MS (*isotope dilution mass spectrometry*) sejam utilizados para a determinação da creatinina sérica, já que a variabilidade da calibração dos métodos pode introduzir erros significativos na estimativa do RFG por meio das equações, principalmente na faixa da normalidade. Como a equação de Cockcroft-Gault não pode ser re-expressa para ser utilizada com a creatinina calibrada, esta equação não tem sido mais recomendada para avaliação do RFG. Por outro lado, uma versão modificada da equação MDRD foi desenvolvi-

da para ser utilizada com a creatinina calibrada, de modo que esta equação modificada deve ser utilizada em detrimento da equação original para estimar o RFG.<sup>(4)</sup>

Nos últimos anos, o grupo de estudo Colaboração Epidemiológica da Doença Renal Crônica (CKD-EPI – *The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) desenvolveu uma nova equação para estimar o RFG baseada na creatinina sérica calibrada.<sup>(24)</sup> (Quadro 3). Esta equação foi elaborada a partir de um estudo que envolveu tanto pacientes com RFG reduzido quanto indivíduos com RFG dentro da faixa da normalidade, com o objetivo de superar a limitação da equação MDRD.<sup>(25)</sup> A inclusão de indivíduos com e sem doença renal no estudo possibilitou o desenvolvimento de uma equação que apresenta uma maior precisão para estimar o RFG, um melhor valor preditivo do risco de progressão da DRC e que proporciona menos diagnósticos falso-positivos.<sup>(25,26)</sup> Atualmente, as Diretrizes do KDIGO<sup>(4)</sup> recomendam que a equação CKD-EPI seja empregada para estimar o RFG, já que alguns estudos têm demonstrado que a equação CKD-EPI é mais precisa para avaliar a função renal do que a equação MDRD em diferentes populações.<sup>(27,28)</sup> Até o momento, um único estudo foi realizado com a população brasileira com o objetivo de comparar estas duas equações, o qual indicou que a equação CKD-EPI subestima menos o RFG em indivíduos com RFG > 60 do que a equação MDRD. Contudo, a equação CKD-EPI apresentou uma tendência a superestimar o RFG em indivíduos com RFG < 60. Portanto, estudos adicionais ainda precisam ser realizados na nossa população para verificar qual equação seria a mais adequada para estimar o RFG.<sup>(29)</sup>

Apesar das limitações das equações baseadas na creatinina, a identificação e o monitoramento da disfunção renal pela estimativa do RFG através destas equações são muito importantes e úteis no acompanhamento dos pacientes para avaliação do prognóstico da doença renal e tratamento adequado de acordo com a sua evolução.<sup>(17)</sup> Estas equações devem ser utilizadas para estimar o RFG na população em geral e nos grupos de risco para desenvolvimento da DRC, sendo que o cálculo da DEC deve ser empregado apenas nas seguintes situações: extremos de idade, massa muscular acentuadamente grande ou pequena, doenças da musculatura esquelética, dietas não usuais com excesso ou escassez de creatinina (suplementação com creatinina ou dieta vegetariana), redução da massa muscular devido a amputações, desnutrição ou atrofia muscular, obesidade mórbida, antes da introdução de drogas potencialmente nefrotóxicas, avaliação da necessidade de se iniciarem procedimentos de diálise e insuficiência renal aguda.<sup>(12)</sup>

As equações CKD-EPI e MDRD modificada, as quais podem ser empregadas com a creatinina calibrada, apresentam o componente etnia negra, o qual é importante para a população dos Estados Unidos, mas não para a popula-

ção brasileira, já que esta é muito miscigenada. Deste modo, estas equações devem ser empregadas sem a introdução desta variável para a estimativa do RFG na nossa população.<sup>(30)</sup> A estimativa do RFG por meio destas equações envolve cálculos mais elaborados, sendo necessário o uso de calculadoras científicas ou programas computacionais. Com o intuito de facilitar a estimativa do RFG nos centros de atenção primária à saúde no Brasil, agilizando o diagnóstico da DRC e o encaminhando nefrológico dos pacientes, foram desenvolvidos nomogramas para estimar o RFG na população brasileira a partir das equações CKD-EPI e MDRD modificadas, sem a introdução do componente etnia negra.<sup>(31,32)</sup>

### Cistatina C

Determinações precisas do RFG são importantes para o acompanhamento clínico de pacientes com disfunção renal a fim de acompanhar a progressão da doença. Para tanto, um marcador sensível e específico ideal deve ser produzido endogenamente a uma taxa constante, independente da idade, sexo, peso, dieta ou estado da doença. Este marcador também deve ser livremente filtrado pelos glomérulos e excretado apenas pelos rins, sem ser secretado, reabsorvido ou modificado pelos túbulos renais. Quando presente na urina, ele deve permanecer estável até que seja determinado pelos ensaios automatizados disponíveis.<sup>(17)</sup> Atualmente, vários marcadores para avaliação da função renal têm sido propostos para superar as limitações daqueles que se encontram disponíveis, os quais não atendem a todas estas exigências. Neste contexto, a concentração plasmática da cistatina C tem sido avaliada, representando um marcador bastante promissor para avaliar o RFG.<sup>(9)</sup>

A cistatina C é uma proteína não glicosilada de baixo peso molecular (13,3 kDa) pertencente à família das cisteíno-proteases. Ela é sintetizada por todas as células nucleadas a uma taxa de produção constante, podendo ser encontrada em vários fluidos biológicos, como soro, líquido seminal e líquido cefalorraquidiano.<sup>(9,33)</sup> A cistatina C é livremente filtrada pelos glomérulos renais devido ao seu pequeno tamanho e carga positiva. Ao contrário da creatinina, ela não é secretada pelos túbulos renais, embora seja reabsorvida. Uma vez reabsorvida, ela é metabolizada pelas células epiteliais dos túbulos renais e não retorna à circulação sanguínea.<sup>(18)</sup>

Até o momento, alguns interferentes foram identificados por causar um impacto na produção de cistatina C. Grandes doses de glicocorticoides podem aumentar sua produção e a disfunção da tireoide pode afetar os níveis de cistatina C, sendo estes mais baixos no hipotireoidismo e maiores no hipertireoidismo.<sup>(34)</sup> Fatores como processos inflamatórios e infecciosos não alteram os níveis plasmáticos da cistatina C. Além disso, não há uma variação significati-

va da faixa de referência para homens e mulheres, já que sua produção não depende da massa muscular.<sup>(35)</sup> A cistatina C também tem se mostrado melhor do que a creatinina para avaliar a função renal de populações idosas e pediátricas, pois a massa muscular reduzida presente nestes indivíduos não afeta os níveis da cistatina C, mas pode resultar em níveis plasmáticos menores de creatinina, os quais não refletem o verdadeiro RFG.<sup>(17)</sup>

Os métodos baseados na cistatina C para estimar o RFG têm se mostrado iguais ou superiores aos métodos baseados na creatinina.<sup>(9,22)</sup> Uma meta-análise de 49 estudos e um total de 4.492 indivíduos demonstraram que a cistatina C é um melhor preditor do RFG do que a creatinina.<sup>(36)</sup> Alguns estudos ainda têm sugerido que a cistatina C é superior à DEC quando uma disfunção renal subclínica está presente, possibilitando a detecção precoce do declínio da função renal, o que é especialmente importante para o diagnóstico precoce da DRC nos grupos de risco, como diabéticos, hipertensos e transplantados renais.<sup>(37-40)</sup> Além disso, a cistatina C tem se mostrado um melhor preditor da doença renal terminal e de eventos cardiovasculares nos pacientes diabéticos.<sup>(41,42)</sup>

Várias equações têm sido desenvolvidas para estimar o RFG com base nos níveis plasmáticos de cistatina C (Quadro 4). Em geral, independente da equação utilizada, a precisão é maior do que a das equações baseadas na creatinina.<sup>(22)</sup> Além disso, foi desenvolvida uma equação para avaliação do RFG que incorpora tanto a creatinina quanto a cistatina C, a qual apresenta grande potencialidade para avaliação do RFG após os métodos considerados padrão ouro.<sup>(52)</sup> Estudos recentes demonstraram que a equação CKD-EPI baseada na creatinina e na cistatina C apresentou uma melhor precisão para avaliar o RFG do que as equações CKD-EPI baseadas apenas na creatinina ou na cistatina C.<sup>(56-58)</sup> Contudo, a determinação laboratorial da cistatina C é onerosa e os métodos baseados na cistatina C ainda carecem de mais estudos e de padronização.<sup>(22)</sup>

Atualmente, o KDIGO<sup>(4)</sup> tem sugerido que os níveis plasmáticos de cistatina C sejam determinados em adultos que possuem um RFG estimado pelas equações baseadas na creatinina compreendido entre 45 mL e 59 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e que não apresentam outros marcadores de lesão do parênquima renal para confirmar o diagnóstico da DRC. Nestas situações, o RFG deve ser estimado utilizando-se a equação CKD-EPI para a cistatina C,<sup>(52)</sup> sendo a DRC confirmada caso o RFG baseado na cistatina C seja menor do que 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Devido ao elevado custo da determinação laboratorial da cistatina C, este exame ainda não é coberto pelo Sistema Único de Saúde do Brasil, de modo que esta recomendação do KDIGO ainda é não seguida nos centros de saúde em nosso país. Contudo, espera-se que em um futuro próximo, com a redução do preço da dosagem da cistatina C, a estimativa do RFG baseada na

Quadro 4 - Equações baseadas na cistatina C (mg/L) para estimar o RFG

Equação	Autor e Ano
$78 \times (1/\text{cistatina C}) + 4$	Le Bricon et al., 2000 <sup>43</sup>
$(87,1/\text{cistatina C}) - 6,87$	Tan et al., 2002 <sup>40</sup>
$\log(\text{RFG}) = 1,962 + [1,123 \times \log(1/\text{cistatina C})]$	Filler et al., 2003 <sup>34</sup>
$77,24 \times (\text{cistatina C})^{-1,2823}$	Larsson et al., 2004 <sup>44</sup>
$-4,32 + (80,35 \times 1/\text{cistatina C})$	Hoek et al., 2004 <sup>45</sup>
$86,49 \times \text{cistatina C}^{-1,686} \times 0,948$ (se sexo feminino)	Grubb et al., 2005 <sup>46</sup>
$100/\text{cistatina C}$	Perkins et al., 2005 <sup>47</sup>
$66,8/\text{cistatina C}^{1,30}$	Rule et al., 2006 <sup>48</sup>
$(84,6/\text{cistatina C}) - 3,2$	Maclsaac et al., 2006 <sup>49</sup>
$79,901 \times \text{cistatina C}^{-1,4389}$	Flodin et al., 2007 <sup>50</sup>
$74,835/\text{cistatina C}^{1,333}$	Beauvieux et al., 2007 <sup>51</sup>
$127,7 \times \text{cistatina C}^{-1,17} \times \text{idade}^{-0,13} \times 0,91$ (se sexo feminino) $\times 1,06$ (se negro)	Stevens et al., 2008 <sup>52</sup>
$177,6 \times (\text{creatinina}/88,4)^{-0,65} \times \text{cistatina C}^{-0,57} \times \text{idade}^{-0,20} \times 0,82$ (se sexo feminino)	Stevens et al., 2008 <sup>52</sup>
$(100/\text{cistatina C}) - 14$	Tidman et al., 2008 <sup>53</sup>

Adaptado: Iliadis et al.<sup>(54)</sup>; White et al.<sup>(55)</sup>

cistatina C seja rotineiramente utilizada na clínica médica, complementando e aprimorando o diagnóstico e o acompanhamento da DRC.

### MONITORAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A avaliação da função renal de pacientes com DRC deve ser realizada pelo menos anualmente. A frequência exata de monitoramento destes pacientes irá depender da gravidade da DRC e do risco de progressão para estágios mais avançados, o que, por sua vez, pode ser avaliado por meio da determinação do RFG e da albuminúria (Quadro 5). Além de um declínio no RFG e de níveis aumentados de albuminúria, outros fatores associados à progressão da DRC incluem a causa da DRC, presença de insuficiência renal aguda, idade, sexo, raça ou etnia, pressão arterial elevada, hiperglicemia, dislipidemia, tabagismo, obesidade, história de doença cardiovascular, exposição contínua a agentes nefrotóxicos, dentre outros.<sup>(4)</sup>

É importante levar em consideração que pequenas flutuações no RFG são comuns e não são necessariamente indicativas de que a nefropatia esteja progredindo. Portanto, o estabelecimento de progressão da DRC deve ser baseado na presença de um declínio na categoria do RFG acompanhado por um declínio maior ou igual a 25% no RFG e/ou de um declínio no RFG maior do que 5 mL/min/1,73m<sup>2</sup> por ano, ou seja, a avaliação seriada do RFG ao longo do tempo possui um significado clínico mais importante do que medidas pontuais do RFG.<sup>(4)</sup> Portanto, estudos longitudinais que avaliem a utilidade clínica das equações baseadas na creatinina e na cistatina C para estimar o RFG são clinicamente mais relevantes do que estudos

Quadro 5 - Frequência de monitoramento da DRC de acordo com o RFG e a albuminúria

Categorias do RFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	Categorias de albuminúria (mg/g de creatinina)		
	A1 (< 30)	A2 (≥ 30 e < 300)	A3 ≥ 300)
G1 (≥ 90)	+ se DRC	+	++
G2 (60-89)	+ se DRC	+	++
G3a (45-59)	+	++	+++
G3b (30-44)	++	+++	+++
G4 (15-29)	+++	+++	++++
G5 (<15)	++++	++++	++++

O número de cruzes reflete o risco de progressão da doença renal e também é um guia para a frequência de monitoramento (número de vezes por ano). DRC = doença renal crônica; RFG = ritmo de filtração glomerular. Adaptado: KDIGO<sup>(4)</sup>

transversais. Como poucos estudos longitudinais foram realizados até momento, especialmente na população brasileira, e como ainda não há um consenso sobre qual método seria o mais adequado para avaliar o RFG, a realização destes estudos deve ser amplamente incentivada em nosso país.

### CONCLUSÃO

O diagnóstico precoce da DRC e a avaliação precisa do risco de progressão do declínio da função renal e do desenvolvimento de complicações, principalmente cardiovasculares, possui extrema importância, já que este pode contribuir para o estabelecimento precoce de terapias reno e cardioprotetoras, as quais podem evitar, ou, pelo menos,

retardar a ocorrência destes desfechos indesejáveis. Atualmente, vários biomarcadores estão disponíveis para a avaliação da função renal, cada qual apresentando vantagens e desvantagens. Apesar de todos os biomarcadores apresentarem limitações, a identificação e o monitoramento da disfunção renal através da determinação da albuminúria associada à estimativa do RFG por meio de equações baseadas na creatinina e na cistatina C são muito importantes e úteis no acompanhamento dos pacientes com DRC para avaliação do prognóstico da doença renal e tratamento adequado de acordo com a sua evolução.

A avaliação da DRC deve ser realizada de acordo com algumas recomendações: a albuminúria deve ser determinada por meio do cálculo da relação albumina/creatinina em amostra de urina isolada ou primeira urina da manhã em detrimento da utilização da amostra de urina de 24 horas; o RFG deve ser sempre avaliado juntamente com a albuminúria, já que alguns pacientes com albuminúria normal apresentam declínio do RFG; as equações CKD-EPI e MDRD modificada devem ser empregadas para estimar o RFG, já que estas podem ser utilizadas com a creatinina calibrada. O elevado custo da determinação sérica da cistatina C consiste na principal limitação da sua utilização nos centros de saúde primária no Brasil. Contudo, espera-se que futuramente este custo seja reduzido e que a estimativa do RFG baseada na cistatina C seja mais amplamente utilizada para complementar o diagnóstico e o monitoramento da DRC, contribuindo para a detecção precoce do declínio da função renal, especialmente nos grupos de risco.

Como ainda não existe um biomarcador ideal para a avaliação da função renal nos diferentes grupos de pacientes, o estudo de novos biomarcadores que estão associados com o declínio da função renal possui grande importância, já que pode levar a descoberta de biomarcadores renais mais eficazes ou que complementem os disponíveis. Novos biomarcadores que possibilitem o diagnóstico precoce da doença renal e do seu agravamento são muito promissores, já que podem contribuir para a adoção de medidas preventivas e terapêuticas adequadas para evitar ou retardar a evolução da doença renal e o surgimento de complicações.

#### Abstract

*Early diagnosis of chronic kidney disease (CKD) and the accurate evaluation of the risk of progression of renal function decline and development of cardiovascular complications are extremely relevant, since the early establishment of reno- and cardioprotective therapies may prevent or delay the occurrence of these undesirable outcomes. Several biomarkers can be used to assess renal function, such as creatinine, proteinuria, albuminuria, cystatin C and glomerular filtration rate (GFR), which can be estimated using equations based on creatinine or cystatin C. Despite all of these biomarkers present limitations, the identification of CKD and the monitoring of the renal function through determination of albuminuria associated with GFR estimative are very*

*important and useful for assessing the prognosis of renal disease and establish the appropriate treatment according to its evolution.*

#### Keywords

*Albuminuria; Renal insufficiency, Chronic; Cystatin C; Creatinine; Glomerular filtration rate*

#### REFERÊNCIAS

1. Bosan IB. Recommendations for early diagnosis of chronic kidney disease. *Ann Afr Med.* 2007 Sep;6(3):130-6.
2. Kirsztajn GM. Avaliação do ritmo de filtração glomerular. *J Bras Patol Med Lab* 2007;43:257-64.
3. Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *Am J Kidney Dis.* 2014 May;63(5):820-34.
4. National Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.
5. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Watanabe Y, dos Santos DR. Report of the Brazilian Chronic Dialysis Census 2012. *J Bras Nefrol.* 2014 Jan-Mar;36(1):48-53. [Article in Portuguese].
6. Bastos MG, Bregman R, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56:248-53.
7. Romão Júnior JE. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *J Bras Nefrol.* 2004;26:1-3.
8. Alves MAR. Diagnóstico de Doença Renal Crônica: Avaliação de Proteinúria e Sedimento Urinário. *J Bras Nefrol.* 2004;26:1-3.
9. Murussi M, Murussi N, Campagnolo N, Silveiro SP. Early detection of diabetic nephropathy. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008 Apr;52(3):442-51. [Article in Portuguese].
10. Cirillo M. Evaluation of glomerular filtration rate and of albuminuria/proteinuria. *J Nephrol.* 2010 Mar-Apr;23(2):125-32.
11. Marshall SM. Recent advances in diabetic nephropathy. *Postgrad Med J.* 2004 Nov;80(949):624-33.
12. Strasinger SK, Lorenzo MS. Doença Renal. In: Strasinger SK, Lorenzo MS. *Urinálise e Fluidos Corporais.* São Paulo: Livraria Médica Paulista Editora; 2009. p. 157-73.
13. Murussi M, Campagnolo N, Beck MO, Gross JL, Silveiro SP. High-normal levels of albuminuria predict the development of micro- and macroalbuminuria and increased mortality in Brazilian Type 2 diabetic patients: an 8-year follow-up study. *Diabet Med.* 2007 Oct;24(10):1136-42.
14. Leitão CB, Canani LH, Polson PB, Molon MP, Pinotti AF, Gross JL. Urinary albumin excretion rate is associated with increased ambulatory blood pressure in normoalbuminuric type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2005 Jul;28(7):1724-9.
15. Comper WD, Osicka TM, Jerums G. High prevalence of immunoreactive intact albumin in urine of diabetic patients. *Am J Kidney Dis.* 2003 Feb;41(2):336-42.
16. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Aug;13(8):2140-4.
17. Massey D. Commentary: clinical diagnostic use of cystatin C. *J Clin Lab Anal.* 2004;18:55-60.
18. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31-41.
19. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999 Mar 16;130(6):461-70.
20. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ, GROUP MS. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [Abstract]. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11: A0828.

21. Cirillo M, Anastasio P, De Santo NG. Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Sep;20(9):1791-8.
22. MacIsaac RJ, Premaratne E, Jerums G. Estimating glomerular filtration rate in diabetes using serum cystatin C. *Clin Biochem Rev*. 2011 May;32(2):61-7.
23. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis*. 2002 May;39(5):920-9.
24. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May 5;150(9):604-12.
25. Stevens LA, Padala S, Levey AS. Advances in glomerular filtration rate-estimating equations. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010 May;19(3):298-307.
26. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis*. 2010 Apr;55(4):622-7.
27. Murata K, Baumann NA, Saenger AK, Larson TS, Rule AD, Lieske JC. Relative performance of the MDRD and CKD-EPI equations for estimating glomerular filtration rate among patients with varied clinical presentations. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Aug;6(8):1963-72.
28. Cirillo M, Lombardi C, Luciano MG, Bilancio G, Anastasio P, De Santo NG. Estimation of GFR: a comparison of new and established equations. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:802-4.
29. Veronese FV, Gomes EC, Chanan J, Carraro MA, Camargo EG, Soares AA, et al. Performance of CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate as compared to MDRD equation in SouthBrazilian individuals in each stage of renal function. *Clin Chem Lab Med*. 2014 Dec;52(12):1747-54. doi: 10.1515/ccm-2014-0052.
30. Zanicco JA, Nishida SK, Passos MT, Pereira AR, Silva MS, Pereira AB, Kirsztajn GM. Race adjustment for estimating glomerular filtration rate is not always necessary. *Nephron Extra*. 2012 Jan;2(1):293-302.
31. Bastos MG, Kirsztajn GM. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. *J Bras Nefrol*. 2011;33:93-108.
32. Magacho EJ, Pereira AC, Mansur HN, Bastos MG. Nomogram for estimation of glomerular filtration rate based on the CKD-EPI formula. *J Bras Nefrol*. 2012;34:313-5.
33. Hawkins R. New biomarkers of acute kidney injury and the cardio-renal syndrome. *Korean J Lab Med*. 2011 Apr;31(2):72-80.
34. Filler G, Lepage N. Should the Chwartz formula for estimation of GFR be replaced by cystatin C formula? *Pediatr Nephrol*. 2003; 18:981-5.
35. Martins TR, Fadel-Picheth CT, Alcântara VM, Scartezini M, Picheth G. Cistatina C: um novo marcador para filtração glomerular comparada ao clearance de creatinina e a creatinina sérica. *Rev Bras Anal Clin*. 2003;35:207-13.
36. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:221-6.
37. Perkins BA, Krolewski AS. Early nephropathy in type 1 diabetes: the importance of early renal function decline. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009;18:233-40.
38. Premaratne E, MacIsaac RJ, Finch S, Panagiotopoulos S, Ekinci E, Jerums G. erial measurements of cystatin C are more accurate than creatinine-based methods in detecting declining renal function in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008 May;31(5):971-3.
39. Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, Fotino C, Pellegrini G, Pardini E, et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. *Clin Chem*. 2007 Mar;53(3):480-8.
40. Tan GD, Lewis AV, James TJ, Altmann P, Taylor RP, Levy JC. Clinical usefulness of cistatin C for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes: reproducibility and accuracy compared with standard measures and iohexol clearance. *Diabetes Care*. 2002; 25:2004-9.
41. Krolewski AS, Warram JH, Forsblom C, Smiles AM, Thorn L, Skupien J, et al. Serum concentration of cystatin C and risk of end-stage renal disease in diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Nov;35(11):2311-6.
42. Schottker B, Herder C, Muller H, Brenner H, Rothenbacher D. Clinical utility of creatinine- and cystatin C- based definition of renal function for risk prediction of primary cardiovascular events in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 879-86.
43. Le Bricon T, Thervet E, Froissart M, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, Erlich D. Plasma cystatin C is superior to 24-h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation. *Clin Chem*. 2000 Aug;46(8 Pt 1):1206-7.
44. Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson LO. Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest*. 2004;64:25-30.
45. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18: 2024-31.
46. Grubb A, Nyman U, Björk J, Lindström V, Rippe B, Sterner G, Christensson A. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. *Clin Chem*. 2005Aug;51(8):1420-31.
47. Perkins BA, Nelson RG, Ostrander BE, Blouch KL, Krolewski AS, Myers BD, Warram JH. Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study. *J Am Soc Nephrol*. 2005 May;16(5):1404-12.
48. Rule AD, Bergstralh EJ, Slezak JM, Larson TS. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int*. 2006;69:399-405.
49. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Thomas MC, Premaratne E, Panagiotopoulos S, Smith TJ, et al. Estimatinis glomerular filtration rate in diabetes: a comparison of cystatin-C- and creatinine-based methods. *Diabetologia*. 2006;49:1686-9.
50. Flodin M, Jonsson AS, Hansson LO, Danielsson LA, Larsson A. Evaluation of Gentian cystatin C reagent on Abbot Ci8200 and calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min/1.73m(2) from the cystatin C values in mg/L. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007; 67:560-7.
51. Beauvieux MC1, Le Moigne F, Lasseur C, Raffaitin C, Perlemoine C, Barthe N, et al. New predictive equations improve monitoring of kidney function in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Aug;30(8):1988-94
52. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2008 Mar;51(3):395-406.
53. Tidman M, Sjostrom P, Jones I. A comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combinations of the two. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:154-60.
54. Iliadis F, Didangelos T, Ntemka A, Makedou A, Moravidis E, Gotzamani-Psarakou A, et al. Glomerular filtration rate estimation in patients with type 2 diabetes: creatinine- or cystatin C-based equations? *Diabetologia*. 2011 Dec;54(12):2987-94.
55. White C, Akbari A, Hussain N, Dinh L, Filler G, Lepage N, Knoll GA. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation: a comparison between serum creatinine and cystatin C-based methods. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Dec;16(12):3763-70.

56. Fan L, Levey AS, Gudnason V, Eiriksdottir G, Andresdottir MB, Gudmundsdottir H, et al. Comparing GFR estimating equations using cystatin C and creatinine in elderly individuals. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Aug;26(8):1982-9. Erratum in [*J Am Soc Nephrol*. 2016].
57. Teo BW, Koh YY, Toh QC, Li J, Sinha AK, Shuter B, et al. Performance of the CKD-EPI creatinine-cystatin C glomerular filtration rate estimation equations in a multiethnic Asian population. *Singapore Med J*. 2014 Dec;55(12):656-9.
58. Björk J, Grubb A, Larsson A, Hansson LO, Flodin M, Sterner G, et al. Accuracy of GFR estimating equations combining standardized cystatin C and creatinine assays: a cross-sectional study in Sweden. *Clin Chem Lab Med*. 2015 Feb;53(3):403-14. Erratum in: Corrigendum to: Accuracy of GFR estimating equations combining standardized cystatin C and creatinine assays: a cross-sectional study in Sweden. [*Clin Chem Lab Med*. 2016]

---

Correspondência

**Caroline Pereira Domingueti**

*Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas,  
Faculdade de Farmácia, Campus Centro Oeste Dona Lindu  
Universidade Federal de São João Del Rei  
Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400 \_ Chanadour  
35501-296 – Divinópolis, MG  
Telefone: (+55) (37) 9957-2442  
caroldomingueti@yahoo.com.br*

## New Delhi metalobetalactamase (NDM): uma revisão

### *Metallobetalactamase New Delhi: a review*

Tamine Jandrey da Rosa<sup>1</sup>

Solange Biegelmeyer<sup>2</sup>

Tabata Spellmeier Lange<sup>2</sup>

Susana Eliane Beck Bittencourt<sup>2</sup>

Simone Ulrich Picoli<sup>3</sup>

#### Resumo

O surgimento da enzima metalobetalactamase "New Delhi" (NDM-1) incrementou a possibilidade das bactérias se tornarem multirresistentes. Esta betalactamase foi relatada pela primeira vez em 2009, em isolados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli* oriundos de um paciente sueco hospitalizado na Índia. Tendo em vista a ampla resistência desenvolvida por bactérias portadoras do gene blaNDM e seu elevado índice de disseminação, o presente artigo buscou apresentar e discutir aspectos importantes sobre essa metaenzima, como mecanismo de ação, detecção laboratorial, controle de infecção e possibilidades de tratamento.

#### Palavras-chave

Resistência beta-lactâmica; *Enterobacteriaceae*; *Klebsiella pneumoniae*

## INTRODUÇÃO

A denominação NDM-1 (New Delhi Metalobetalactamase) deriva da localização geográfica onde esta enzima foi inicialmente descrita.<sup>(1)</sup> A subclasse de metaloenzimas NDM-1 foi relatada pela primeira vez em 2009, na cidade de Nova Delhi, na Índia, em *Klebsiella pneumoniae* isolada de amostra de urina de um paciente sueco de origem indiana. Foi constatado que esta bactéria era resistente a todos os antibióticos exceto a fluoroquinolonas e colistina. Adicionalmente, nas fezes deste mesmo paciente, foi isolada *Escherichia coli* igualmente multirresistente, inferindo a possibilidade de uma conjugação *in vivo*.<sup>(2)</sup>

Em agosto de 2010 foi emitido um comunicado sobre a emergência de NDM-1 em enterobactérias envolvidas em surtos diretamente relacionados ao aumento da morbidade e mortalidade hospitalar na Índia, no Paquistão e na Inglaterra. Casos posteriores foram relatados em outros países da Europa, Japão, Austrália, Canadá e Estados Unidos da América.<sup>(1,3)</sup>

O surgimento da NDM-1 implica uma nova geração de bactérias multirresistentes.<sup>(4)</sup> Apesar de ter sido detectada pela primeira vez em enterobactérias, esta enzima já foi encontrada também em não fermentadores de glicose, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, representando um risco maior para pacientes hospitalizados

em estado crítico e nas unidades de tratamento intensivo, devido à sua grande capacidade de provocar surtos.<sup>(5)</sup>

O primeiro surto europeu de NDM-1 ocorreu na França em janeiro de 2013. Inicialmente, a enzima foi identificada em um paciente idoso, cirrótico, em unidade de terapia intensiva a partir de uma cultura de vigilância (*swab* retal). Este paciente foi a óbito quatro dias após a detecção da metaloenzima e, durante os dias seguintes, outros três pacientes foram confirmados com o mesmo mecanismo de multirresistência bacteriana, implicando grande preocupação devido tanto à sua capacidade de resistência às múltiplas drogas como à sua habilidade para permanecer no ambiente.<sup>(6)</sup>

A metalobetalactamase subtipo NDM-1 foi se espalhando para diferentes países, vinculados principalmente a membros da família das enterobactérias, como *Klebsiella pneumoniae*, um dos agentes etiológicos comumente relacionados às infecções nosocomiais.<sup>(1)</sup> Neste contexto, percebe-se que as viagens internacionais desempenham um papel importante na disseminação da resistência bacteriana, devido à mobilidade das pessoas infectadas ou colonizadas por NDM-1, sendo necessário destacar a necessidade de meios confiáveis e rápidos para a detecção desses microrganismos resistentes.<sup>(7)</sup> A ampla resistência desenvolvida pelas bactérias é ainda mais preocupante na Índia, pois este país tem altos índices de mecanismos associados à inativação de antibióticos.<sup>(2)</sup>

<sup>1</sup>Acadêmica. Universidade Feevale. Gerente comercial – Novo Hamburgo, RS, Brasil.

<sup>2</sup>Acadêmica. Universidade Feevale – Novo Hamburgo, RS, Brasil.

<sup>3</sup>Professor Adjunto. Universidade Feevale – Novo Hamburgo, RS, Brasil.

Instituição: Universidade Feevale – Novo Hamburgo, RS, Brasil.

Artigo recebido em 07/04/2014

Artigo aprovado em 24/02/2016

DOI: 10.21877/2448-3877.201600268

A multirresistência pode ser decorrente do aparecimento de diferentes mecanismos, tais como: resistência intrínseca por indução cromossômica, alteração de sítio de ação do antibiótico, degradação do antimicrobiano por produção de enzimas, sistemas de bombas de fluxo do antimicrobiano, alteração da permeabilidade da membrana externa de Gram negativos e tolerância ao antimicrobiano por produção de biofilme. Estes mecanismos resultam em diferentes graus de resistência aos betalactâmicos (incluindo cefalosporinas de amplo espectro e carbapenens) e/ou aminoglicosídeos e/ou quinolonas, definindo assim a classificação de um microrganismo "resistente".<sup>(8)</sup>

Neste âmbito, o presente artigo realizou uma revisão na literatura científica sobre o tema, contemplando o mecanismo de ação da NDM-1, técnicas de detecção laboratorial, medidas para controle de infecções e possibilidades de tratamento.

## MATERIAL E MÉTODO

O artigo foi construído a partir de uma pesquisa exploratória da literatura com estratégia de busca definida, mediante levantamento bibliográfico de artigos científicos utilizando como palavras-chave: "multirresistência", "NDM" e "enterobactérias", em conformidade com o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde).

Foram utilizadas as bases de dados da Biblioteca Virtual em Medicina (Medline, SciELO, Lilacs e Cochrane), considerando principalmente os estudos mais recentes, publicados nos idiomas inglês, português ou espanhol.

Depois de ler e analisar os artigos por completo, do total de citações encontradas, foram selecionadas 27 referências, utilizando como critério a ênfase na abordagem da nova multirresistência bacteriana, New Delhi Metalobetalactamase (NDM-1). Os artigos foram revisados e as informações organizadas em diferentes seções: i) Multirresistência; ii) Carbapenemases; iii) Metalobetalactamases; iv) New Delhi Metalobetalactamase NDM-1; v) Detecção laboratorial; vi) Controle de infecção; vii) Tratamento.

### Carbapenemases

As carbapenemases são enzimas com diversidade estrutural que, quando presentes em bactérias Gram-negativas, inativam todos os antibióticos carbapenêmicos e demais betalactâmicos.<sup>(1,9)</sup>

Existem duas famílias de carbapenemases: as serina-betalactamases (KPC e SME) e as metaloenzimas zinco dependentes (VIM, IMP, SPM, GIM, SIM, NDM, entre outras), e, apesar das diferenças moleculares, ambas inativam os carbapenens e demais antibióticos betalactâmicos, com exceção de aztreonam nas metalobetalactamases.<sup>(1)</sup>

As carbapenemases podem ser produzidas por bactérias Gram negativas, como as enterobactérias e alguns não fermentadores de glicose.<sup>(9)</sup> Essa produção, bem como sua disseminação, ocorre através de plasmídios, de modo que o risco de propagação entre as espécies é muito expressivo.<sup>(1)</sup>

Cabe destacar que a resistência aos carbapenens também pode ser mediada por mecanismos não enzimáticos, como a perda de proteínas da membrana externa e as bombas de efluxo.<sup>(10)</sup>

### Metalobetalactamase (MBL)

As metalobetalactamases (MBLs) são enzimas caracterizadas por um centro catalítico binuclear de zinco e, por isso, sofre a inibição por quelantes iônicos, como EDTA, mas não é bloqueada por inibidores de betalactamases que apresentam serina no seu sítio ativo (por exemplo, o ácido clavulânico). Tais inibidores também são hidrolisados pelas MBLs, do mesmo modo que os carbapenens, cefamicinas e cefalosporinas de amplo espectro.<sup>(8,11-13)</sup>

### New Delhi Metalobetalactamase (NDM-1)

A NDM-1 atrai a atenção significativa porque o gene que codifica esta MBL está localizado num elemento genético móvel com padrão de propagação muito complexo. De fato, o número de pacientes colonizados ou infectados com bactérias que possuem o gene  $bla_{NDM-1}$  é crescente. O gene passou da Índia e Paquistão para o Reino Unido, Estados Unidos, Quênia, Japão, Canadá, Bélgica, Holanda, China, Cingapura, Omã e Austrália.<sup>(14)</sup> A associação com outros mecanismos de resistência faz com que a maioria das enterobactérias com o gene  $bla_{NDM-1}$  tornem-se extremamente resistentes aos antibióticos de amplo espectro, como os carbapenens.<sup>(9)</sup>

O gene  $bla_{NDM-1}$  é encontrado em plasmídios de diferentes tamanhos que são propensos a rearranjos. Isso é importante, porque as modificações genéticas de  $bla_{NDM-1}$  implicam a mobilidade e patogênese. A mobilidade desse gene é significativa e de suma importância, pois indica um forte potencial para espalhar-se entre as populações bacterianas de um mesmo paciente.<sup>(14-16)</sup> Isolados bacterianos contendo esse gene não associados a alguma doença podem tornar a triagem difícil.<sup>(14)</sup>

Apesar de ter sido descrita inicialmente em enterobactérias, a NDM já foi relatada também em não fermentadores de glicose como *Pseudomonas aeruginosa* e em *Acinetobacter baumannii*.<sup>(5,17)</sup> Em enterobactérias são mais frequentes na *Klebsiella pneumoniae* e na *Escherichia coli*, mas também podem ocorrer em diversas outras espécies dessa família, como *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus* ssp., *Klebsiella oxytoca*, *Providencia* sp.

e *Morganella morganii*.<sup>(9,15,16,18)</sup> Essas bactérias causam uma série de infecções, incluindo do trato urinário, septicemia, infecções pulmonares, diarreia, peritonite, infecções associadas a dispositivos como cateteres e próteses, além de infecções de tecidos moles.<sup>(16,19)</sup>

As enterobactérias estão presentes no ambiente, na água e na flora intestinal humana e são facilmente transmitidas por recursos hídricos, via fecal-oral, através de objetos inanimados e de pessoa a pessoa. Essas bactérias são a causa de muitas infecções adquiridas na comunidade, como diarreia e infecções do trato urinário. Portanto, a identificação de um número significativo de isolados bacterianos produtores de NDM-1 nas enterobactérias é uma fonte de preocupação, uma vez que sugere que a resistência está sendo disseminada no ambiente, bem como no meio hospitalar.<sup>(10,19)</sup>

No Brasil, os primeiros casos de infecção e colonização por NDM-1 foram confirmados no Hospital Conceição, em Porto Alegre, RS, onde cinco pacientes foram infectados, ou colonizados, entre setembro de 2012 até abril de 2013. Este evento representou a primeira detecção de enterobactérias com mecanismo de resistência NDM-1 no País. A Anvisa, em conjunto com o Ministério da Saúde, aplicou medidas necessárias para evitar surtos, divulgando, em caráter preventivo, orientações para as unidades de saúde de todo o País.<sup>(20)</sup>

Contudo, um recente estudo alemão divulgou a existência de uma nova variante dessa MBL, denominada NDM-7. O gene  $bla_{NDM-7}$  foi detectado em *E. coli* multirresistente, oriundo de um paciente do lêmên hospitalizado em Frankfurt. As análises moleculares demonstraram que esta nova variante apresenta duas mutações de ponto em relação ao gene  $bla_{NDM-1}$ : nas posições 388 (G→A) e 460 (A→C). O gene  $bla_{NDM-7}$  está localizado em um plasmídeo autotransferível, apresenta atividade carbapenemase incrementada e provavelmente se disseminará mundialmente de modo muito eficiente.<sup>(21)</sup>

## DETECÇÃO LABORATORIAL

Para a triagem e identificação das bactérias que causam infecções clínicas ou são colonizadoras é necessário o diagnóstico precoce, impedindo assim sua disseminação. Desta forma, quando se percebe a redução de sensibilidade aos carbapenens *in vitro* em enterobactérias, é necessária a pesquisa de NDM-1.<sup>(22)</sup>

As carbapenemases em enterobactérias podem não ser detectadas por meio de CIM (concentração inibitória mínima), pois podem apresentar valores abaixo dos limites. Para identificação da metalobetalactamase NDM-1 é necessária uma pesquisa direta do gene  $bla_{NDM-1}$  através da metodologia de PCR (reação em cadeia da polimerase).<sup>(10)</sup>

Conforme testes realizados por Rasheed et al., o teste modificado de Hodge não foi sensível para detecção da atividade de NDM. O Etest MBL mostrou-se um resultado duvidoso, apresentando uma elipse sutil, diferente e menos marcante ao exemplo fornecido na bula do teste. O teste de microdiluição em caldo MBL forneceu resultados mais precisos, como já descrito também por outros autores, apresentando uma sensibilidade de 95% e especificidade de 100%.<sup>(23)</sup>

A PCR tem sido utilizada como padrão-ouro para identificação de carbapenemases do tipo NDM-1, através do gene  $bla_{NDM-1}$ , pois apresenta excelente sensibilidade e especificidade. Somado a isso, é uma técnica interessante devido à sua rapidez, sendo útil para evitar a propagação dessas bactérias resistentes.<sup>(22,24)</sup> Nesta metodologia, o DNA total é extraído a partir de isolados bacterianos por meio de lise alcalina, e *primers* amplificam fragmentos internos do gene. Com esta técnica, os isolados  $bla_{NDM-1}$  positivos podem ser detectados em menos de três horas, com uma sensibilidade de 100% e especificidade excelente, podendo detectar também outros tipos de genes de carbapenemases.<sup>(22)</sup>

Alternativamente, métodos fenotípicos são utilizados para detecção de carbapenemases na rotina laboratorial, especialmente pelos laboratórios que não possuem uma demanda de testes elevada. Embora a pesquisa empregando inibidores enzimáticos seja relativamente útil, pode conduzir a um surto dada a demora na realização do teste.<sup>(24)</sup>

A detecção de enterobactérias produtoras de carbapenemases NDM-1 ou OXA-48, particularmente *K. pneumoniae*, representa um desafio diagnóstico em regiões onde a produção de KPC é endêmica. Sugere-se que uma alta resistência para amicacina e gentamicina possa servir como pista para suspeitar de potenciais isolados produtores de NDM-1 em laboratórios de diagnóstico clínico.<sup>(25)</sup> O Ertapenem parece ser o antibiótico carbapenêmico mais adequado para triagem de produtores de NDM-1.<sup>(22)</sup>

## CONTROLE DE INFECÇÃO

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), a notificação de casos e surtos de infecções deve ser monitorada e reportada à Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (IRAS).<sup>(26)</sup>

Conforme a Portaria nº 2.616, de 12 de maio de 1998, que inclui a implantação de um Sistema de Vigilância Epidemiológica das Infecções Hospitalares, todo e qualquer microrganismo multirresistente detectado deve ser reportado à Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), que deverá adotar as medidas de prevenção e controle, e às Coordenações de Controle de Infecção Hospitalar do Estado (CECIH), Município (CMCIH), Distrito Federal e à Anvisa.<sup>(26)</sup>

Concomitante ao laboratório de Saúde Pública do município no qual deve ser realizada a confirmação molecular das cepas envolvidas, é imprescindível o papel do laboratório na identificação da resistência, assim como em casos de surtos relacionados, a fim de auxiliar na prevenção e controle da disseminação.<sup>(26)</sup>

## TRATAMENTO

Segundo a Organização Panamericana da Saúde, a indicação de antibióticos para o tratamento da infecção é muito limitada devido à complexidade da multirresistência e à falta de comprovação da eficácia dos medicamentos. A experiência clínica indica combinações de antibióticos, que devem ser prescritas por especialistas em doenças infecciosas.<sup>(1)</sup>

As enterobactérias com mecanismo NDM-1 se mostram altamente resistentes a quase todos os antibióticos comumente utilizados.<sup>(9,27)</sup> De modo geral, bactérias que expressam o gene *bla*<sub>NDM-1</sub> parecem ser susceptíveis a colistina e tigeciclina, porém estudos já demonstraram que, em alguns casos isolados, apresentam resistência também a estes antibióticos.<sup>(28)</sup>

As consequências para o tratamento de infecções causadas por estas bactérias são relevantes, uma vez que praticamente não há arsenal terapêutico eficaz para o combate a infecções causadas por agentes patogênicos produtores de carbapenemasas<sup>(1)</sup>

## CONCLUSÃO

O uso generalizado e indiscriminado de antibióticos de amplo espectro, como os carbapenens, resultou no surgimento do mecanismo de resistência NDM.

Como já descrito por vários autores, a metalobetalactamase NDM tem emergido como um grave problema de saúde pública mundial, tornando-se cada vez mais preocupante por ser extremamente resistente aos antimicrobianos e por estar se espalhando rapidamente pelo mundo devido aos fáceis meios de contágio e ao grande poder de rearranjo nas diferentes populações de bactérias.

O conceito de aplicação e administração de antimicrobianos deve ser alargado até mesmo para a comunidade, contribuindo para a conscientização de seu uso. Os antimicrobianos devem ser cuidadosamente escolhidos em cada situação.

Por fim, organizações precisam se dedicar a desenvolver programas de pesquisa de alto impacto para encontrar melhores formas de detectar, monitorar, reportar e analisar as ameaças à saúde. É necessária uma ação imediata para verificar a propagação de NDM e evitar que o problema se agrave.

## Abstract

*The emergence of metalobetalactamase enzyme "New Delhi" (NDM-1) increased the chance of bacteria becoming multiresistant. This beta-lactamase was first reported in 2009 in clinical isolates of Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli derived from a Swedish patient hospitalized in India. Given the widespread resistance developed by bacteria carrying the gene bla<sub>NDM</sub> and its high rate of spread, this paper aims to present and discuss important aspects of this metalobetalactamase as mechanism of action, laboratorial detection, infection control and treatment possibilities.*

## Keywords

*beta-Lactam resistance; Enterobacteriaceae; Klebsiella pneumoniae*

## REFERÊNCIAS

1. Organización Panamericana de La Salud. Alerta epidemiológica: Primer hallazgo de carbapenemasas de tipo New Delhi metalobetalactamasas (NDM) en Latinoamérica. 22/11/2011.
2. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, Walsh TR. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, *bla*(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Dec;53(12):5046-54.
3. Bonnin RA, Poirel L, Naas T, Pirs M, Seme K, Schrenzel J, et al. Dissemination of New Delhi metallo-beta-lactamase-1-producing *Acinetobacter* in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(9):E362-5.
4. Nordmann P, Poirel L, Walsh TR, Livermore DM. The emerging NDM carbapenemasas. *Trends Microbiol*. 2011 Dec;19(12): 588-95.
5. Karthikeyan K, Thirunarayan MA, Krishnan P. Coexistence of *bla*OXA-23 with *bla*NDM-1 and *armA* in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* from India. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Oct;65 (10): 2253-4.
6. Decousser JW, Jansen C, Nordmann P, Emirian A, Bonnin RA, Anais L, et al. Outbreak of NDM-1-producing *Acinetobacter baumannii* in France, January to May 2013. *Euro Surveill*. 2013 Aug 1;18(31). pii: 20547.
7. Kaase M, Nordmann P, Wichelhaus TA, Gatermann SG, Bonnin RA, Poirel L. NDM-2 carbapenemase in *Acinetobacter baumannii* from Egypt. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Jun;66(6):1260-2.
8. Concha NO, Rasmussen BA, Bush K, Herzberg O. Crystal structure of the wide-spectrum binuclear zinc beta-lactamase from *Bacteroides fragilis*. *Structure*. 1996 Jul 15;4(7):823-36.
9. Struelens MJ, Monnet DL, Magiorakos AP, O'Connor FS, Giesecke J; the European NDM-1 Survey Participants. New Delhi metallo-beta-lactamase 1-producing Enterobacteriaceae: emergence and response in Europe. *Euro Surveill*. 2010 Nov 18; 15(46). pii: 19716.
10. Deshpande P, Rodrigues C, Shetty A, Kapadia F, Hedge A, Soman R. New Delhi Metallo-beta lactamase (NDM-1) in Enterobacteriaceae: treatment options with carbapenems compromised. *J Assoc Physicians India*. 2010 Mar;58:147-9.
11. Bush K. Metallo-beta-lactamasas: a class apart. *Clin Infect Dis*. 1998 Aug;27 Suppl 1:S48-53.
12. Carfi A, Duée E, Galleni M, Frère JM, Dideberg O. 1.1.85A resolution structure of the zinc (II) beta-lactamase from *Bacillus cereus*. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 1998 May 1;54(Pt 3):313-23.
13. Ullah JH, Walsh TR, Taylor IA, Emery DC, Verma CS, Gamblin SJ, Spencer J. The crystal structure of the L1 metallo-beta-lactamase from *Stenotrophomonas maltophilia* at 1.7 Å resolution. *J Mol Biol*. 1998 Nov 20;284(1):125-36.
14. Bonomo RA. New Delhi metallo-β-lactamase and multidrug resistance: a global SOS? *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15;52(4):485-7.
15. Muir A, Weinbren MJ. New Delhi metallo-beta-lactamase: a cautionary tale. *J Hosp Infect*. 2010 Jul;75(3):239-40.

16. Rolain JM, Parola P, Cornaglia G. New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM-1): towards a new pandemia? *Clin Microbiol Infect*. 2010 Dec;16(12):1699-701.
17. Jovcic B, Lepsanovic Z, Suljagic V, Rackov G, Begovic J, Topisirovic L, Kojic M. Emergence of NDM-1 metallo- $\beta$ -lactamase in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from Serbia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Aug;55(8):3929-31.
18. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. 2010 Sep;10(9):597-602.
19. Nordmann P, Poirel L, Toleman MA, Walsh TR. Does broad-spectrum beta-lactam resistance due to NDM-1 herald the end of the antibiotic era for treatment of infections caused by Gram-negative bacteria? *J Antimicrob Chemother*. 2011 Apr;66(4):689-92.
20. Anvisa. Atualização do Comunicado de Risco no 001/2013 - GVIMS/GGTES - Anvisa, que trata da Circulação de micro-organismos com mecanismo de resistência denominado "New Delhi Metalobetalactamase" ou NDM no Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Comunicado de risco N° 002/2013; 29/04/2013.
21. Göttig S, Hamprecht AG, Christ S, Kempf VA, Wichelhaus TA. Detection of NDM-7 in Germany, a new variant of the New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase with increased carbapenemase activity. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Aug;68(8):1737-40.
22. Nordmann P, Poirel L, Carrère A, Toleman MA, Walsh TR. How to detect NDM-1 producers. *J Clin Microbiol*. 2011 Feb;49(2):718-21.
23. Rasheed JK, Kitchel B, Zhu W, Anderson KF, Clark NC, Ferraro MJ, et al. New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae, United States. *Emerg Infect Dis*. 2013 Jun;19(6):870-8.
24. Miriagou V, Cornaglia G, Edelstein M, Galani I, Giske CG, Gniadkowski M, et al. Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Feb;16(2):112-22.
25. Doi Y, O'Hara JA, Lando JF, Query AM, Townsend BM, Pasculle AV, Muto CA. Co-production of NDM-1 and OXA-232 by *Klebsiella pneumoniae*. *Emerg Infect Dis*. 2014 Jan;20(1):163-5.
26. Anvisa. Medidas para identificação, prevenção e controle de infecções relacionadas à assistência à saúde por microrganismos multirresistentes. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica N° 001/2010; 25/10/2010.
27. Krishna BV. New Delhi metallo-beta-lactamases: a wake-up call for microbiologists. *Indian J Med Microbiol*. 2010 Jul-Sep;28(3):265-6.
28. Sidjabat H, Nimmo GR, Walsh TR, Binotto E, Htin A, Hayashi Y, et al. Carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* due to the New Delhi Metallo- $\beta$ -lactamase. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15; 52(4):481-4.

---

Correspondência

**Tamine Jandrey da Rosa**  
RS 239, 2755 – Bairro Vila Nova  
Novo Hamburgo, RS

## Biomarcadores da função renal: do que dispomos atualmente? *Biomarkers of renal function: what is currently available?*

Luci Maria SantAna Dusse<sup>1</sup>  
Danyelle Romana Alves Rios<sup>2</sup>  
Letícia Parreiras Nunes Sousa<sup>1</sup>  
Rívia Mara Moraes e Silva Moraes<sup>1</sup>  
Caroline Pereira Domingueti<sup>2</sup>  
Karina Braga Gomes<sup>1</sup>

### Resumo

A avaliação da função renal é de extrema importância na prática clínica, tanto para o diagnóstico quanto para o prognóstico e monitoração das doenças renais. Neste contexto, a participação do laboratório é de grande importância, uma vez que a maior parte das doenças renais só se manifesta clinicamente quando mais de 50% a 75% da função renal está comprometida. O desenvolvimento de novos biomarcadores para diagnóstico precoce, estratificação de risco, prognóstico de lesão renal tem sido um dos principais alvos das pesquisas envolvendo o sistema renal. Dessa forma, diversos novos biomarcadores, tais como lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL), cistatina C, molécula-1 de lesão renal (KIM-1), interleucina-18 (IL-18), enzimas urinárias tubulares e proteínas de baixo peso molecular, dentre outros, têm sido propostos para diagnosticar/monitorar as doenças renais agudas e crônicas. Este estudo visa discutir aspectos associados aos principais biomarcadores utilizados na rotina laboratorial para diagnóstico, prognóstico e acompanhamento do paciente com disfunção renal, bem como apresentar novos marcadores que se destacam na literatura recente e que podem ser promissores na prática clínica.

### Palavras-chave

Falência renal crônica; Testes laboratoriais; Técnicas de laboratório clínico; Insuficiência renal; Lesão renal aguda

## INTRODUÇÃO

Os rins apresentam importante papel nas funções de excreção, regulação e endócrina, sendo eventos que se inter-relacionam com grande complexidade. Alterações renais podem levar ao comprometimento multissistêmico, podendo acarretar distúrbios em diversos órgãos. A avaliação da função renal é de extrema importância na prática clínica, tanto para o diagnóstico quanto para o prognóstico e monitoração das doenças renais. Neste contexto, a participação do laboratório é de grande importância, uma vez que a maior parte das doenças renais só se manifesta clinicamente quando mais de 50% a 75% da função renal está comprometida.

O desenvolvimento de novos biomarcadores para diagnóstico precoce, estratificação de risco, prognóstico de lesão renal tem sido um dos principais alvos das pesquisas envolvendo o sistema renal. Dessa forma, diversos novos biomarcadores têm sido propostos para diagnosticar/monitorar as doenças renais. Este estudo visa discutir aspectos associados aos principais biomarcadores utilizados na

rotina laboratorial para diagnóstico, prognóstico e acompanhamento do paciente com disfunção renal, bem como apresentar novos marcadores que se destacam na literatura recente, e que podem ser promissores na prática clínica.

### Ureia

A ureia constitui o principal metabólito nitrogenado derivado da degradação de proteínas pelo organismo, sendo que 90% deste analito é excretado pelos rins e o restante eliminado pelo trato gastrointestinal e pela pele. Apesar de ser filtrada livremente pelo glomérulo, não ser reabsorvida nem secretada ativamente, a ureia é um preditor fraco da filtração glomerular, pois 40%-70% retornam para o plasma por um processo de difusão passiva tubular, que é dependente do fluxo urinário. Dessa forma, a estase urinária leva a um maior retorno de ureia ainda nos túbulos renais e a uma subestimação da filtração glomerular calculada pelo clareamento de ureia.<sup>(1)</sup> Outros fatores podem mudar significativamente os valores séricos da ureia sem terem relação com a função renal, como a dieta, a taxa de produção

<sup>1</sup>Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte, MG, Brasil.

<sup>2</sup>Campus Centro Oeste Dona Lindu – Universidade Federal de São João del-Rei, MG, Brasil.

Instituição: Depto de Análises Clínicas e Toxicológicas – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte, MG, Brasil.  
Apoio financeiro: CNPq e FAPEMIG.

Artigo recebido em 20/11/2015  
Artigo aprovado em 06/06/2016  
DOI: 10.21877/2448-3877.201600427

hepática, desidratação, trauma, insuficiência cardíaca congestiva, infecção, depleção de sódio e uso de corticosteroides, diuréticos ou tetraciclina. Embora apresente estas limitações, alterações nos níveis plasmáticos da ureia decorrentes de insuficiência renal surgem mais precocemente quando comparado à creatinina.<sup>(2,3)</sup>

A principal utilidade clínica da ureia consiste na determinação da razão ureia:creatinina séricas. Essa relação pode ser útil particularmente quando se avaliam pacientes com quedas abruptas da taxa de filtração glomerular (TFG), podendo apresentar-se alterada em estados patológicos diferentes, bem como na discriminação da azotemia pré e pós-renal. Em condições normais, a relação ureia:creatinina é em torno de 30, mas este valor aumenta para > 40-50 quando, por exemplo, ocorre contração do volume extracelular (desidratação, insuficiência cardíaca congestiva, estados febris prolongados e uso inadequado da terapia diurética por via intravenosa).<sup>(4)</sup>

Os métodos laboratoriais mais usados para a dosagem de ureia baseiam-se em técnicas enzimáticas colorimétricas. A grande maioria emprega a enzima urease, que degrada a ureia (em íons amônio e CO<sub>2</sub>), seguida de um processo analítico de quantificação do íon amônio. É nessa fase que há o monitoramento da variação cromática para a determinação dos valores de ureia. Os métodos de química seca também têm sido descritos utilizando a urease. De modo geral, estes métodos não sofrem interferências analíticas.<sup>(5)</sup>

### Creatinina

A creatinina é um produto residual da creatina e da fosfocreatina oriunda do metabolismo muscular e da ingestão de carne. Aproximadamente 98% da creatina é mantida no músculo e 1,6% a 1,7% desta é convertida em creatinina por dia, que é rapidamente excretada pelo rim. Dessa forma, a produção e liberação de creatinina pelo músculo são praticamente constantes. A geração é diretamente proporcional à massa muscular, que varia de acordo com a idade, sexo e etnia e é afetada por condições que causam perda muscular.<sup>(1)</sup> O consumo de carne pode elevar o nível de creatinina porque a carne contém creatina, que pode ser convertida em creatinina pelo cozimento.<sup>(6)</sup>

A creatinina é livremente filtrada pelo glomérulo e não é reabsorvida nem metabolizada pelo rim. Entretanto, aproximadamente 25% da creatinina urinária é proveniente da secreção tubular, sendo esta mais significativa quanto menor for a TFG. A quantidade secretada não é constante e depende do indivíduo, da concentração sérica de creatinina e pode ser afetada por medicamentos como a cimetidina e o trimetoprim, dificultando sobremaneira a determinação de uma constante de secreção.<sup>(1)</sup> A eliminação extrarrenal de creatinina através do trato gastrointestinal, em particular na

insuficiência renal avançada, contribui também para uma superestimação da TFG. Adicionalmente, outro problema é o fato do valor da creatinina sérica acima do normal adotado pela maioria dos laboratórios (1,3 mg/dL) só ocorrer a partir de diminuição da ordem de 50%-60% da TFG. Estas considerações são especialmente importantes quando se avalia a TFG nos pacientes idosos, particularmente os do sexo feminino, nos quais, por apresentarem menor massa muscular, é possível observar nível sanguíneo de creatinina dentro de intervalos de referência na vigência de TFG diminuída. O relativo descompasso da creatinina com o real estado funcional e sua baixa sensibilidade e especificidade se traduzem em diagnóstico e tratamento tardios.<sup>(6)</sup>

A determinação laboratorial da creatinina é feita usualmente por metodologia que utiliza o princípio da reação de Jaffé, na qual a creatinina reage com picrato em meio alcalino, formando um complexo de coloração vermelho-alaranjado.<sup>(7)</sup> Esta reação está sujeita a interferências de outros cromógenos além da creatinina, que, no soro normal, pode representar até 20% das substâncias que geram cor. No estudo de Ross et al.<sup>(8)</sup> houve uma média de 13% de superestimação da creatinina sérica em comparação com o padrão de referência. Por outro lado, o coeficiente de variação médio intralaboratorial (reprodutibilidade) de medidas de creatinina sérica foi de 8%, o que é muito melhor que para muitos outros analitos. Neste mesmo estudo, as diferenças na calibração dos ensaios de creatinina sérica em relação ao padrão de referência representaram 85% das diferenças entre laboratórios. Esses investigadores concluíram que o maior problema em relação à determinação de creatinina sérica está associado à falta de padronização da calibração do método entre os laboratórios clínicos e não da imprecisão do mesmo. A reação é inespecífica e sofre interferência positiva *in vitro* de cefalosporinas, corpos cetônicos, salicilato e metildopa; e negativa da bilirrubina.<sup>(9)</sup>

A variabilidade na calibração dos métodos existentes para dosagem da creatinina sérica pode introduzir um relevante erro sistemático na estimativa da TFG por equações baseadas nos níveis séricos de creatinina. Dessa forma, foi necessária a padronização da calibração de creatinina com método padrão de referência; isto significa que qualquer calibrador proposto por um fabricante deve ser comparável e rastreável por um método de referência comum. Este método é a espectrometria de massa por diluição isotópica (ID-MS). De acordo com este método, a quantidade exata de creatinina é determinada em material humano de referência obtida no Instituto Nacional de Padrões e Tecnologia, que está disponível para os fabricantes para a calibração dos seus ensaios. A partir dessa padronização, a equação para estimativa da TFG proposta no estudo Modificação Dietética na Doença Renal (MDRD) foi revisada para empregar a creatinina rastreável. A equação desenvolvida

mais recentemente pelo grupo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) também emprega a creatinina calibrada para o seu cálculo.<sup>(10)</sup>

### Depuração endógena da creatinina

A dosagem sérica de creatinina é o método mais usado para avaliação da função renal, embora apresente limitações, como interferências na dosagem e baixa sensibilidade na detecção de graus menos avançados de perda de função renal. Somente após a perda de aproximadamente 50% da função renal é que a creatinina sérica começa a se elevar e não há proporcionalidade entre a perda da função e seus níveis séricos.<sup>(7)</sup>

A creatinina pode ter seus valores alterados por não ser simplesmente um produto de massa muscular, mas influenciado pela função e composição muscular, atividade física, dieta e estado de saúde. Valores reduzidos são observados em distrofia muscular, paralisia, anemia e leucemia, enquanto que valores aumentados ocorrem na glomerulonefrite, insuficiência cardíaca congestiva, necrose tubular aguda, choque, doença renal policística, desidratação e hipertireoidismo.<sup>(8)</sup>

Dessa forma, para monitorar a progressão da doença renal, a avaliação da depuração endógena da creatinina (DEC), medida em urina de 24 horas, constitui uma alternativa para avaliação mais fidedigna quando comparada aos níveis de creatinina plasmática. Em indivíduos adultos, a variação intraindividual da DEC pode chegar a 25%.<sup>(10)</sup> Em pacientes com doença renal crônica (DRC) e uremia, ocorre uma redução eventual da excreção de creatinina, tanto glomerular quanto tubular.<sup>(8)</sup>

As principais limitações técnicas na determinação da DEC são a coleta inadequada da urina, que pode levar a uma subestimação do valor da depuração, e o aumento da secreção tubular de creatinina, que ocorre quando a TFG diminui, levando a uma superestimação do valor desta. Alguns pacientes com DRC avançada podem ter a DEC duas vezes maior que a TFG. Outro fator que pode afetar a acurácia da DEC é o aumento da depuração extrarrenal da creatinina na DRC avançada. Nessa situação, ocorre um aumento de bactérias intestinais com atividade de creatinase. Como resultado, a creatinina sérica diminui, elevando falsamente o valor da DEC.<sup>(9)</sup>

### Fórmulas matemáticas

Fórmulas matemáticas foram propostas para uma estimativa mais precisa da TFG, sem a necessidade de coletar urina durante 24 horas, especialmente indicado para pacientes pediátricos. Estas fórmulas matemáticas, que levam em consideração, além da creatinina sérica, outros parâmetros como a idade, sexo, raça e superfície corporal,

são recomendadas pela *National Kidney Foundation*. Elas possuem a vantagem de superar as limitações da creatinina plasmática e da DEC, sem aumento de custos e tempo para avaliar a função renal. Na prática clínica, as equações de Cockcroft-Gault e do estudo Modificação Dietética na Doença Renal (MDRD) são as mais utilizadas.<sup>(11)</sup> Na nova versão das Diretrizes para Avaliação e Manuseio da DRC na Prática Clínica (*Kidney Disease Improvement Global Outcomes – KDIGO*), publicada no início de 2013, recomenda-se a utilização da equação CKD-EPI para a estimativa da TFG.<sup>(12)</sup>

#### Equação de Cockcroft-Gault (CG)

A equação CG foi elaborada com base na creatinina estável de 249 homens, com o ajuste para as mulheres baseado teoricamente na redução de 15% da massa muscular. A fórmula proposta por Cockcroft e Gault (1976)<sup>(13)</sup> foi:

$$\text{DEC (mL/min)} = (140 - \text{idade em anos}) \times (\text{peso em kg}) \times 0,85 \text{ (se mulher)} \\ 72 \times \text{creatinina plasmática em mg/dL}$$

A equação CG estima a DEC, sendo necessário corrigir o resultado pela superfície corporal. Como a DEC é geralmente maior do que a TFG devido à secreção tubular da creatinina, a equação CG tende a superestimar a TFG, sendo esta a principal desvantagem deste método.<sup>(11)</sup> Geralmente, esta secreção contribui relativamente pouco para superestimar a DEC, mas com o agravamento da doença renal e a redução da creatinina filtrada, a secreção tubular da creatinina aumenta e se torna um componente mais significativo da DEC.<sup>(13)</sup> Além disso, a equação CG foi desenvolvida antes da padronização dos ensaios de creatinina e não foi revisada para uso com esses ensaios.<sup>(12)</sup>

#### Equação do estudo MDRD

A equação do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) foi desenvolvida usando-se dados de 1.628 pacientes com DRC e TFG média de 40 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, predominantemente brancos e sem nefropatia diabética, comparado ao padrão-ouro de medida da TFG com <sup>125</sup>I-iotalamato. Observou-se uma alta correlação da estimativa da filtração glomerular medida pelo <sup>125</sup>I-iotalamato com a fórmula MDRD (R<sup>2</sup> = 90,3%). Esta equação envolve seis variáveis: idade, sexo, raça, e concentrações séricas de creatinina, ureia e albumina. A primeira fórmula da MDRD proposta por Levey et al.<sup>(14)</sup> foi a seguinte:

$$\text{TFG (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = 170 \times \text{creatinina plasmática (mg/dL)}^{-0,999} \times \text{idade (anos)}^{-0,176} \times 0,762 \text{ (se mulher)} \\ \times 1,18 \text{ (se negro)} \times \text{ureia plasmática (mg/dL)}^{-0,17} \\ \times \text{albumina plasmática (g/dL)}^{+0,318}$$

Uma fórmula MDRD simplificada foi proposta visando facilitar a sua utilização. Nessa, foram excluídas duas variáveis, a albumina e a ureia séricas. A correlação da estimativa da filtração glomerular medida pelo <sup>125</sup>I-otalamato com a fórmula MDRD simplificada foi semelhante àquela obtida para a fórmula original ( $R_2 = 89,2\%$ ), mostrando que a exclusão dos valores de albumina e ureia não comprometeu a sensibilidade da fórmula para avaliar a filtração glomerular. A fórmula atualizada proposta por Levey et al.<sup>(15)</sup> é a seguinte:

$$\begin{aligned} \text{TFG (mL/min/1,73 m}^2\text{)} &= \text{TFG (mL/min/1,73 m}^2\text{)} \\ &= 175 \times \text{creatinina sérica}^{-1,154} \times \text{idade (anos)}^{-0,203} \\ &\quad \times 0,742 \text{ (se mulher)} \times 1,212 \text{ (se negro)} \end{aligned}$$

Esta equação foi validada em um grupo de adultos americanos caucasianos e afrodescendentes, o que torna necessária a validação em outros grupos étnicos.<sup>(2)</sup> Ma et al.<sup>(16)</sup> considerando as características da população chinesa, concluíram que o coeficiente 1,227 deveria ser incorporado à fórmula MDRD simplificada para avaliação dos pacientes com DRC. Para a população japonesa, Imai et al.<sup>(17)</sup> propuseram que o coeficiente ideal seria 0,741.

Tem sido demonstrado que a equação do estudo MDRD é mais precisa para o diagnóstico e estratificação da doença renal em pacientes com disfunção renal moderada ou grave e em pacientes com diabetes do que a equação de Cockcroft-Gault.<sup>(18)</sup> Contudo, esta equação não é muito precisa para estimar a TFG de indivíduos que apresentam a função renal normal, já que ela foi desenvolvida a partir de um estudo que incluiu apenas pacientes com DRC.<sup>(11)</sup> Portanto, uma desvantagem desta equação seria que ela tende a subestimar a TFG de pessoas com função renal normal.<sup>(19)</sup> Outra desvantagem seria a dificuldade de adequação às características da população brasileira, considerando especialmente a grande miscigenação da nossa população.<sup>(20)</sup>

*Equações do estudo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration(CKD-EPI)*

O *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) é um grupo de pesquisa estabelecido pelo *National Institutes of Diabetes, Digestive and Kidney Disease*, que desenvolveu, a partir de um estudo de coorte que incluiu 8.254 participantes com e sem DRC, uma nova equação, que é uma variação da fórmula do MDRD.<sup>(21)</sup> A equação, denominada de CKD-EPI, usa as mesmas variáveis que a equação MDRD, mas, comparativamente, apresenta melhor desempenho e previsão de desfechos adversos. As observações de menor viés e maior acurácia da equação CKD-EPI em comparação à equação do estudo MDRD, particularmente nas faixas de TFG >60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, recomendam o seu uso clínico em substituição às

equações de estimativa da TFG até então utilizadas.<sup>(21)</sup> A fórmula proposta por Levey et al.<sup>(21)</sup> é a seguinte:

$$\begin{aligned} \text{CKD-EPI baseada na creatinina: } &141 \times \min(\text{creatinina} \\ &\text{sérica}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{creatinina sérica}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{idade}} \\ &[\times 1,018 \text{ (se mulher)}] [\times 1,159 \text{ (se negro)}] \end{aligned}$$

onde,  $\kappa$  é 0,7 para mulheres e 0,9 para homens,  $\alpha$  é -0,329 para mulheres e -0,411 para homens, min é o mínimo de creatinina sérica/ $\kappa$  ou 1, e max é o máximo de creatinina sérica/ $\kappa$  ou 1.

Esta nova equação também tem algumas limitações, uma vez que ainda não tem sido extensivamente estudada em diferentes populações e não existe uma equação ideal para estimar a TFG. Além disso, mesmo com a padronização dos ensaios de creatinina sérica, a estimativa da TFG permanece relativamente imprecisa devido à variação de determinantes dos níveis de creatinina que podem ser alterados tanto na doença aguda quanto na crônica. Tal imprecisão pode potencialmente resultar em erros de classificação dos pacientes com TFG estimada com valores inferiores a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, levando a intervenções diagnósticas e terapêuticas desnecessárias.<sup>(22)</sup>

### Depuração da inulina e quelatos marcados

A inulina é um polissacarídeo de peso molecular de aproximadamente 5.000D. Em 1935, a inulina foi proposta como a substância ideal para a medida da TFG, uma vez que é filtrada pelos glomérulos, não é sintetizada ou metabolizada pelos túbulos, é fisiologicamente inerte e não é reabsorvida ou secretada pelos túbulos renais. Exceto por ser um marcador exógeno, preenche os demais critérios que um marcador ideal de filtração glomerular deveria apresentar. A partir desta época, diversos pesquisadores propuseram a depuração da inulina como método padrão da medida da TFG tanto para animais como para seres humanos.<sup>(23)</sup>

Quanto aos métodos de depuração, a inulina tem sido considerada como o "padrão-ouro". No entanto, a despeito da precisão, esse método é invasivo e demorado, requer infusão constante pela exigência de uma concentração plasmática de inulina em equilíbrio dinâmico, requer também cateterismo vesical, volume significativo de amostra de sangue e dosagem laboratorial complexa, o que torna a implementação do teste complicada. Atualmente seu uso é limitado à pesquisa experimental.<sup>(8,23)</sup>

Objetivando viabilizar o emprego de marcadores exógenos na clínica, as pesquisas se voltaram para o uso de radiofármacos, que permitem substituir as determinações químicas complexas por técnicas simples e precisas de quantificação das amostras no cintilador.<sup>(24)</sup> As vantagens de avaliar a TFG usando radioisótopos incluem a possibilidade de determinar, com grande precisão, quantidades

extremamente reduzidas desses, além de utilizar doses reduzidas e não tóxicas. Alguns deles são o  $^{125}\text{I}$ -iodotalamato, o  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA e o  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA.<sup>(7)</sup>

A depuração de  $^{125}\text{I}$ -iodotalamato é um teste simples e preciso, realizado com uma única injeção subcutânea. Essa técnica é eficiente, reproduzível, simples e prática, inclusive em crianças saudáveis e em pacientes com doença renal leve ou em estágio avançado.<sup>(8)</sup> O quelante  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA é considerado o radiofármaco de escolha para a determinação da TFG por depuração plasmática na rotina clínica, uma vez que apresenta depuração plasmática muito semelhante à da inulina e é quantificado no cintilador.<sup>(8)</sup> Esta técnica é sugerida a pacientes com suspeita de lesão renal, mesmo quando a concentração de creatinina sérica e a DEC são normais.<sup>(8)</sup> O  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA decai por transição isomérica e tem meia-vida longa, o que pode resultar em dificuldades práticas para sua utilização. No entanto, permite menor exposição à radiação, além de possuir eliminação exclusivamente renal.<sup>(11)</sup>

As desvantagens desses marcadores radioativos são a complexidade e o alto custo.<sup>(7,22)</sup> O uso de substâncias radioativas na avaliação traz as limitações impostas pela natureza dessas substâncias, como a exigência de uma licença especial para o seu manuseio, expedida por órgãos reguladores, o que só ocorre após credenciamento do usuário. Além disso, é preciso avaliar a exposição do paciente e o pessoal técnico, assim como do destino dos resíduos radiativos.<sup>(23)</sup>

### Proteinúria

As proteínas com peso molecular inferior a 60 kDa são filtradas livremente pelos glomérulos e reabsorvidas nos túbulos proximais. A proteína total excretada na urina varia de 20 mg a 150 mg/dia, da qual metade corresponde à albumina e o restante quase totalmente à proteína de Tamm-Horsfall, um constituinte dos cilindros urinários.<sup>(2,3)</sup>

Condições que aumentem a quantidade de proteínas no filtrado glomerular ou diminuam a reabsorção tubular levam à proteinúria. A proteinúria glomerular é a mais comum e caracteriza-se pela perda de albumina e proteínas de tamanho semelhante, como antitrombina, transferrina, pré-albumina,  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida e  $\alpha$ 1-antitripsina. Quando agrava a lesão glomerular, proteínas maiores, como a  $\alpha$ 2-macroglobulina e a lipoproteína  $\beta$  serão perdidas na urina. Em geral, o padrão eletroforético das proteínas urinárias na lesão glomerular é bastante semelhante ao encontrado no plasma. A proteinúria tubular é caracterizada pela perda de proteínas de baixo peso molecular, uma vez que estas são livremente filtradas pelos glomérulos, mas não são reabsorvidas nos túbulos proximais. Na proteinúria de sobrecarga, observa-se extravasamento de uma proteína normal de baixo peso molecular do plasma para a urina, como

hemoglobina, mioglobina e proteína de Bence-Jones. Já na proteinúria pós-renal, há produção de proteínas pelas vias urinárias inferiores devido à inflamação ou malignidade.<sup>(1)</sup>

Diversos métodos quantitativos estão disponíveis para se detectar a presença de proteínas na urina, como os métodos colorimétricos utilizando azul de Coomassie, Ponceau S, cloridrato de benzenônio e molibdato de pirogalol vermelho.<sup>(1)</sup> A avaliação da proteinúria pode ser realizada em amostra de urina de 24 horas ou em amostra isolada normalizada pela creatinina urinária. A relação proteínas totais/creatinina tem sido mais recomendada por ser um método menos sujeito a erros de coleta. Os valores de referência dependem do tipo de amostra utilizada, sendo < 300 mg/24 horas ou < 200 mg/g de creatinina.<sup>(25)</sup>

As fitas reagentes são frequentemente utilizadas para avaliação da proteinúria na primeira urina da manhã. Estas fitas são específicas para detecção de albumina e não de proteínas totais, podendo apresentar resultados divergentes do encontrado em análises quantitativas.<sup>(2)</sup> Além disso, podem fornecer resultados falsamente positivos se a urina estiver muito alcalina ou contaminada com amônia quaternária, clorexidina e corrimento vaginal. Dessa forma, é recomendada a confirmação quantitativa da presença de proteínas na urina em pacientes que apresentem fita reagente positiva em amostra isolada.<sup>(26)</sup>

### Albuminúria

A albuminúria ou microalbuminúria é definida como a presença de 30 mg a 300 mg de albumina em amostra de urina de 24 horas, ou 30 mg a 300 mg de albumina por g de creatinina em amostra de urina isolada, ou ainda uma taxa de excreção de 20  $\mu\text{g}$  a 200  $\mu\text{g}$  de albumina por minuto.<sup>(25)</sup> O KDIGO 2012 recomenda que o termo "microalbuminúria" não seja mais usado. Além disso, por uma série de razões, a terminologia clínica está mudando e focando albuminúria em vez de proteinúria: a) albumina é o principal componente da proteína urinária em doenças renais; recomendações recentes para medição de proteínas na urina enfatizam a quantificação de albuminúria em vez proteína total; b) dados epidemiológicos recentes de estudos em todo o mundo demonstram uma associação entre a quantidade de albumina na urina e o desenvolvimento da DRC; e c) recomendações posteriores a essas diretrizes estabelecem a classificação da doença renal por nível de albuminúria e TFG.<sup>(12)</sup>

O mecanismo fisiopatológico que explicaria a albuminúria está embasado em um processo inflamatório sistêmico que levaria a uma disfunção endotelial e um consequente aumento da permeabilidade capilar.<sup>(2)</sup> A utilização clínica da albuminúria como marcador inicial de lesão renal começou na década de 80, após o desenvolvimento de metodologias com melhor sensibilidade analítica para a dosagem de albumina.

A determinação da albuminúria tem sido utilizada para acompanhamento de pacientes com *diabetes mellitus*, hipertensão e pré-eclampsia, uma vez que a intervenção clínica precoce pode preservar a capacidade de filtração glomerular.<sup>(2)</sup> A elevação da excreção urinária de albumina nestes pacientes deve ser confirmada em pelo menos duas de três coletas, em um período de três a seis meses.<sup>(25)</sup> A Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Associação Americana de Diabetes (ADA) recomendam que a determinação da albuminúria seja feita logo após o diagnóstico de *diabetes mellitus* tipo 2 e cinco anos após diagnóstico do diabetes tipo 1, sendo posteriormente repetida a cada ano caso o paciente não apresente complicações metabólicas.<sup>(2,27)</sup>

A utilização desse marcador pode ser feita ainda em pacientes com hipertensão, pois ele está associado à morbimortalidade nesse grupo de pacientes e é marcador prognóstico na terapia clínica.<sup>(28)</sup> Estudos recentes demonstram que valores abaixo do ponto de corte para definição de albuminúria também estão associados à mortalidade por doença cardiovascular em indivíduos aparentemente saudáveis. Entretanto, nenhuma indicação de mudança foi feita pelas sociedades médicas. Acredita-se que, em breve, caso esses resultados venham a se confirmar, uma revisão sobre os valores de corte para albuminúria deverá ser feita.<sup>(28)</sup>

Outras situações clínicas podem levar à albuminúria transitória sem relevância médica. As mais comuns são a presença de processo infeccioso urinário, febre, insuficiência cardíaca, obesidade mórbida, hiperglicemia, gestação e atividade física intensa. Tais fatores devem ser levados em consideração na interpretação do resultado do exame, e um teste confirmatório deve ser realizado quando necessário.<sup>(3,27)</sup>

As metodologias mais utilizadas na prática laboratorial para a dosagem da albuminúria são nefelometria e turbidimetria. Porém, as duas tendem a subestimar o real valor da albumina, pois no ambiente urinário, ou na passagem pela membrana glomerular inflamada, podem ocorrer alterações da estrutura proteica dessa molécula, impedindo a sua interação com o anticorpo. Dessa forma, a cromatografia líquida de alta performance (HPLC) continua sendo a maneira mais eficaz de mensurar a albuminúria, embora apresente alto custo, além da complexidade do procedimento.<sup>(27)</sup>

### Dimorfismo eritrocitário

Na prática clínica, é muitas vezes difícil a discriminação entre causas glomerulares e não glomerulares de hematúria. A análise da morfologia das hemácias na urina, por microscopia de contraste de fase, tem sido utilizada para diferenciar a hematúria glomerular da extraglomerular.<sup>(28)</sup> Na hematúria extraglomerular as hemácias apresentam-se na

forma isomórfica, semelhante à forma sanguínea.<sup>(2)</sup> Na forma glomerular, as hemácias apresentam-se dismórficas devido à deformação que sofrem ao passar pela membrana glomerular lesada. A forma chamada dismórfica inclui esquizócitos, anulócitos, equinócitos, estomatócitos, codócitos, acantócitos, dentre outras.

Os mecanismos patogênicos responsáveis pelas características dismórficas são: passagem através da membrana basal glomerular, alterações contínuas na pressão osmótica e pH tubular, destruição enzimática do glicocálix e de células tubulares epiteliais que leva à degradação de proteínas de superfície renal, perda de proteínas do citoesqueleto da membrana, e hemólise, o que resulta em sangramento glomerular de eritrócitos distorcidos. Também tem sido relatado que a concentração de hemoglobina é muito reduzida em eritrócitos dismórficos. Estes parecem ser em forma de anel, como resultado de diminuição da hemoglobina no citoplasma. Portanto, saliências da membrana ou bolhas e deformidades em forma de "rosquinha" (perda de cor citoplasmática) são consideradas as mudanças mais características dos eritrócitos dismórficos glomerulares.<sup>(28)</sup>

A Associação Americana de Urologia propõe o encontro de 80% de hemácias dismórficas como diagnóstico da hematúria glomerular.<sup>(2)</sup> No início da década de 90 foi proposta uma classificação mais específica na análise do sedimento urinário: os acantócitos, as hemácias com forma anelar e as protrusões vesiculares foram associadas à forma mais específica de lesão glomerular, o que foi confirmado pela biópsia renal.<sup>(29)</sup> Lettgen e Wohlmuth<sup>(30)</sup> relataram que  $\geq 5\%$  de acantócitos na urina têm uma sensibilidade e especificidade de 100% para o diagnóstico de hematúria glomerular.

Em contrapartida, Zaman & Proesmans<sup>(31)</sup> concluíram que tanto o percentual de eritrócitos dismórficos como o percentual de acantócitos isoladamente não foram sensíveis e específicos o suficiente para permitir a diferenciação confiável entre hematúrias glomerular e não glomerular em pacientes pediátricos. Sugeriram que uma melhor abordagem seria a utilização de ambos os testes com pontos de corte de  $\geq 50\%$  para eritrócitos dismórficos e  $\leq 1\%$  para os acantócitos, que teriam uma sensibilidade e especificidade de 60% e 91%, respectivamente. Se houver  $< 50\%$  de eritrócitos dismórficos e  $< 1\%$  de acantócitos, a hematúria glomerular seria descartada. No entanto, os autores ressaltaram que, raramente, nefrologistas pediátricos decidem por uma biópsia renal unicamente com base na morfologia eritrocitária.

As vantagens da avaliação do dimorfismo eritrocitário incluem a baixa complexidade e o custo reduzido do mesmo, além de não ser invasivo. No entanto, a análise microscópica das hemácias é subjetiva e é baixa a sensibilidade para detectar lesão glomerular.<sup>(4)</sup>

### Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos

A lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin* – NGAL) é uma proteína composta por 178 aminoácidos e peso molecular de 25 kDa. Nos seres humanos, esta proteína é expressa pelos neutrófilos e células epiteliais, incluindo as células do túbulo renal proximal.<sup>(32)</sup> Admite-se que o papel fisiológico do NGAL seja reduzir a lesão das células tubulares por diminuir a apoptose e aumentar a proliferação dessas células. Esta proteína pode também contribuir para aumentar a captação de ferro e regular a síntese da hemeoxigenase 1, resultando em proteção do rim.<sup>(33)</sup>

Estudos em modelo animal, sob isquemia renal, demonstraram que a NGAL pode ser detectada precocemente em duas horas após a isquemia renal.<sup>(33)</sup> A injeção de NGAL recombinante antes, durante e após a isquemia e reperfusão renal em modelo animal resultou em significativa melhora da morfologia e função do rim, com redução do número de células tubulares apoptóticas. Mishra et al.<sup>(33)</sup> demonstraram que a NGAL é um marcador de nefrotoxicidade induzida por cisplatina. Vários estudos clínicos vêm confirmando que a NGAL é capaz de detectar precocemente a ocorrência de insuficiência renal aguda (IRA) associada a várias situações clínicas, como cirurgia cardíaca<sup>(34)</sup> e cirurgia cardiopulmonar *by pass*.<sup>(35)</sup> Além disso, foi observado que o aumento dos níveis de NGAL durante a IRA estão correlacionados com o grau de fibrose túbulo intersticial durante da fase crônica da doença renal.<sup>(36)</sup>

Uma revisão sistemática e meta-análise investigando o valor diagnóstico e prognóstico da NGAL incluiu dados de 19 estudos realizados em oito países distintos e envolvendo 2.538 pacientes com IRA. A análise da área sob a curva da NGAL para predizer IRA em pacientes que fizeram cirurgia cardíaca foi de 0,775; pacientes com internação prolongada em unidades de terapia intensiva foi de 0,728 e após uso de contraste, de 0,894. A acurácia da NGAL urinária foi similar à da NGAL plasmática. Esta proteína teve valor preditivo maior em crianças do que em adultos.<sup>(36)</sup>

Considera-se a possibilidade de que a maior acurácia da NGAL como biomarcador para IRA em crianças esteja relacionada a uma maior prevalência de comorbidades em populações adultas.<sup>(37)</sup> De fato, alguns autores sugerem que, para populações adultas heterogêneas, como pacientes gravemente enfermos, tanto NGAL plasmática quanto NGAL urinária podem refletir de maneira mais consistente a gravidade da doença.<sup>(37)</sup> No entanto, em um estudo com 138 pacientes gravemente enfermos, a NGAL foi associada à ocorrência de sepse independentemente do nível de disfunção renal aguda. Esse achado levou os autores a desaconselhar o emprego desta proteína como biomarcador de IRA.<sup>(38)</sup>

Atualmente estão disponíveis no mercado conjuntos diagnósticos para a determinação de NGAL urinário e plasmático. A concentração plasmática da NGAL inclui a produção desta proteína em outros órgãos distintos dos rins, enquanto que a dosagem urinária reflete com mais fidedignidade a produção renal desta proteína. As desvantagens da dosagem urinária incluem a dificuldade de obtenção de amostra em pacientes com oligúria, o efeito do excesso de hidratação, da desidratação e do tratamento diurético.

Apesar de ainda não haver valores de referência estabelecidos e unidade de medida amplamente aceita para a expressão de NAGL, alguns esforços vêm sendo empregados nesse campo, como demonstra o trabalho publicado por Pennemans et al.<sup>(39)</sup> Esse grupo procurou determinar valores de referência associados a idade e sexo para NGAL, KIM-1, cistatina C e NAG em uma população de 338 indivíduos saudáveis. Os resultados encontrados mostram elevação de todos os quatro marcadores com a idade e correlação positiva entre níveis de NGAL urinário e sexo feminino em crianças e adultos, efeito que se torna menos expressivo com o aumento da idade.

A determinação de NGAL pode ainda ser útil para monitorar outras doenças renais, como a nefrite lúpica e doença do rim policístico,<sup>(40)</sup> bem como em outras doenças como tumor cerebral, doença inflamatória do intestino e pré-eclâmpsia.<sup>(41)</sup>

Embora a NGAL venha emergindo como um marcador fiel da IRA, novos estudos são necessários para confirmar sua utilidade na prática clínica e definir os *cut-off* apropriados para diferentes situações clínicas e populações.

### Cistatina C

A cistatina C é uma proteína inibidora da proteinase da cisteína sintetizada por todas as células nucleadas a uma taxa de produção constante, podendo ser encontrada em vários fluidos biológicos, como soro, líquido seminal e líquido cefalorraquidiano.<sup>(27,32)</sup> Os níveis séricos de cistatina C não são afetados pela massa muscular e alteram-se muito pouco com a idade, nítidas vantagens quando comparada à creatinina.<sup>(40)</sup> Os principais atributos da cistatina C como marcador bioquímico para avaliar a função renal de filtração glomerular são o pequeno tamanho (13 kDa e 122 aminoácidos) e alto ponto isoelétrico, os quais permitem que esta proteína seja facilmente filtrada através da membrana glomerular, sendo reabsorvida no túbulo proximal em uma proporção significativa e, então, catabolizada de forma quase total neste sítio, não sendo excretada na urina.<sup>(13)</sup>

Estas características justificam o uso da cistatina C como um marcador endógeno para estimar a TFG, sem a necessidade da dosagem urinária, dispensando a coleta de urina e solucionando um dos principais problemas dos

outros marcadores endógenos da TFG. Outra vantagem da cistatina C é que não há variação significativa da faixa de referência para homens e mulheres, já que sua produção é constante em todos os tecidos do organismo, diferente da creatinina, que depende da massa muscular.<sup>(40)</sup>

Alguns estudos validaram o uso da cistatina C em indivíduos adultos saudáveis e em portadores de doenças renais com TFG alterada, bem como em populações pediátricas.<sup>(42,43)</sup> Um estudo recente, envolvendo crianças, mostrou elevação da cistatina C em 12 horas após a circulação extracorpórea naquelas que desenvolveram IRA.<sup>(44)</sup> Em comparação com NGAL, a elevação da cistatina C ocorre mais tardiamente em pacientes com IRA. Um estudo envolvendo adultos que receberam contraste mostraram um aumento precoce de NGAL urinário (4 h) e plasmático (2 h) comparado ao aumento tardio da cistatina C (8-24 h).<sup>(45)</sup> Em um estudo envolvendo 100 adultos que fizeram cirurgia cardíaca, a determinação de NGAL e cistatina C mostraram-se superiores às determinações convencionais de creatinina e ureia na predição de IRA.<sup>(46)</sup>

Os métodos baseados na cistatina C para estimar a TFG têm se mostrado iguais ou superiores aos métodos baseados na creatinina.<sup>(19)</sup> Uma meta-análise de 49 estudos e um total de 4.492 indivíduos demonstrou que a área sob a curva da cistatina C para avaliação da TFG foi maior do que a da creatinina (0,926 vs 0,837).<sup>(47)</sup> Em populações idosas e pediátricas, a avaliação da cistatina C também tem se mostrado mais precisa do que a creatinina para avaliar a função renal, já que a massa muscular reduzida presente nestes indivíduos pode resultar em níveis plasmáticos menores de creatinina, os quais não refletem a verdadeira TFG.<sup>(13)</sup>

Alguns estudos ainda têm sugerido que a cistatina C é superior à DEC quando uma disfunção renal subclínica está presente, possibilitando a detecção precoce do declínio da função renal.<sup>(13)</sup> Em um estudo envolvendo 212 pacientes com várias doenças renais, Kazama et al.<sup>(48)</sup> verificaram que a cistatina C é superior à DEC quando uma disfunção renal subclínica está presente. Nitta et al.<sup>(49)</sup> também observaram que a cistatina C identifica pacientes com pequenas reduções na TFG mais precisamente do que a creatinina plasmática.

Alguns autores têm sugerido que a cistatina C proporciona uma melhor estimativa da TFG nos pacientes diabéticos. Pucci et al.<sup>(50)</sup> avaliaram a função renal de 288 pacientes diabéticos tipo 1 e tipo 2 por meio da determinação dos níveis plasmáticos de cistatina C e creatinina, e do cálculo da TFG através das equações de Cockcroft-Gault e do estudo MDRD, e verificaram que a cistatina C plasmática consistiu em um melhor marcador para a detecção precoce do declínio da função renal do que a creatinina plasmática e as equações baseadas na creatinina quando comparadas com a depuração do

iohexol. Em um estudo envolvendo pacientes diabéticos tipo 1, Premaratne et al.<sup>(51)</sup> observaram que a estimativa da TFG baseada na cistatina C foi mais precisa do que a TFG calculada através das equações de Cockcroft-Gault e do estudo MDRD para a detecção do declínio da função renal quando estas foram comparadas com a depuração do iohexol. Além disso, a TFG estimada por meio de equação baseada na cistatina C apresentou melhor associação com a macroalbuminúria em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1.<sup>(52)</sup>

Várias equações têm sido desenvolvidas para estimar a TFG com base nos níveis plasmáticos de cistatina C. Em geral, independente da equação utilizada, a precisão é maior do que a das equações baseadas na creatinina. Contudo, a falta de padronização dos testes laboratoriais para determinação de cistatina C é um fator limitante para generalizar as conclusões dos diferentes estudos.<sup>(19)</sup> As equações propostas para estimar a TFG com base nos níveis plasmáticos de cistatina C são:

1. CKD-EPI baseada na cistatina C:  $133 \times \min(\text{cistatina C sérica}/0,8, 1)^{-0,499} \times \max(\text{cistatina C sérica}/0,8, 1)^{-1,328} \times 0,996^{\text{idade}} [ \times 0,932 \text{ (se mulher)} ] [ \times 1,159 \text{ (se negro)} ]$ ,

onde, min é o mínimo de cistatina C sérica/0,8 ou 1, e max é o máximo de cistatina C sérica/0,8 ou 1.

2. CKD-EPI baseada na cistatina C e creatinina:  $135 \times \min(\text{creatinina sérica}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\text{creatinina sérica}/\kappa, 1)^{-0,601} \times \min(\text{cistatina C sérica}/0,8, 1)^{-0,375} \times \max(\text{cistatina C sérica}/0,8, 1)^{-0,711} \times 0,995^{\text{idade}} [ \times 1,969 \text{ (se mulher)} ] [ \times 1,08 \text{ (se negro)} ]$ ,

onde,  $\kappa$  é 0,7 para mulheres e 0,9 para homens,  $\alpha$  é -0,248 para mulheres e -0,207 para homens, min (creatinina sérica/ $\kappa$ , 1) é o mínimo de creatinina sérica/ $\kappa$  ou 1, e max (creatinina sérica/ $\kappa$ , 1) é o máximo de creatinina sérica/ $\kappa$  ou 1, min (cistatina C sérica/0,8, 1) é o mínimo de cistatina C sérica/0,8 ou 1, e max (cistatina C sérica/0,8, 1) é o máximo de cistatina C sérica/0,8 ou 1.

Atualmente, o KDIGO2012 recomenda que a TFG seja estimada utilizando-se a equação CKD-EPI baseada na cistatina C ou a equação CKD-EPI baseada na cistatina C e creatinina quando a TFG estimada pelas equações baseadas na creatinina esteja compreendida entre 45 e 59 mL/min/1,73m<sup>2</sup> na ausência de outros marcadores de lesão renal, para confirmar o diagnóstico da DRC. Contudo, o custo da determinação laboratorial da cistatina C ainda é bastante elevado e sua dosagem laboratorial ainda necessita de padronização.<sup>(19)</sup>

### Molécula-1 de lesão renal

A molécula-1 de lesão renal (KIM-1) é uma glicoproteína transmembrana cuja produção é regulada pelo túbulo renal proximal na vigência de IRA.<sup>(53)</sup> A determinação de KIM-1 plasmática ou urinária pode auxiliar na identificação da etiologia da IRA. Concentrações mais elevadas são

usualmente encontradas na IRA isquêmica em comparação com outras formas e com a doença renal crônica.<sup>(54)</sup>

Uma revisão do papel fisiopatológico de KIM-1 listou essa glicoproteína como o biomarcador para toxicidade tubular proximal com maiores sensibilidade e especificidade. Além disso, KIM-1 é considerado pelas agências regulatórias para área de saúde norte-americana e europeia como um marcador urinário específico e altamente sensível para monitorar doença renal induzida por medicamentos. A expressão e o nível urinário de KIM-1 também se correlacionam ao dano renal em diversas doenças renais, como nefropatia diabética, glomeruloesclerose focal, nefropatia IgA, rejeição ao enxerto, entre outras. Acredita-se ainda que KIM-1 exerça um papel importante na capacidade de reparo e regeneração dos túbulos renais.<sup>(55)</sup>

Han et al.<sup>(56)</sup> demonstraram que a concentração urinária de KIM-1 elevou em 6 a 12 horas após cirurgia cardiopulmonar/*by-pass* em pacientes que desenvolvem subsequentemente IRA, de modo similar à elevação de NGAL. Em um estudo que avaliou KIM-1, NAG e NGAL em noventa adultos submetidos à cirurgia cardíaca, a área sob a curva para KIM-1 para prever IRA imediatamente e 3 horas após a cirurgia foi de 0,68 e 0,65; 0,61 e 0,63 para NAG, e 0,59 e 0,65 para NGAL, respectivamente. Combinando os três biomarcadores, a sensibilidade da detecção precoce do IRA pós-operatória aumentou em comparação com biomarcadores individuais: as áreas sob a curva para os três marcadores combinados foram 0,75 e 0,78. O desempenho de biomarcadores combinados foi ainda melhor entre os 16 primeiros pacientes com IRA precoce no pós-operatório, com áreas sob a curva de 0,80 e 0,84, respectivamente.<sup>(56)</sup>

### Interleucina-18

A interleucina-18 (IL-18) é uma citocina mediadora da inflamação, liberada no túbulo proximal, sendo utilizada como marcador precoce de lesão renal aguda. Os níveis de IL-18 elevaram-se após seis horas em pacientes que fizeram cirurgia cardiopulmonar/*by-pass* e desenvolveram IRA.<sup>(57)</sup> A IL-18 mostrou-se um bom marcador da gravidade da disfunção renal em pacientes com síndrome nefrótica.<sup>(58)</sup>

A comparação da relação albumina:creatinina urinária e marcadores de lesão tubular revelou que a IL-18, assim como o KIM-1, são específicos para o túbulo proximal e têm sido implicados na lesão de isquemia-reperusão renal. Os marcadores de lesão tubular são preditivos de lesão renal aguda, que é definida posteriormente pelo aumento da creatinina sérica.<sup>(59)</sup>

A IL-18 é secretada por células do sistema imune e tecidos extrarrenais em situações como sepse, traumas, após grandes cirurgias, doenças autoimunes e inflamató-

rias, o que limita a sensibilidade e a especificidade dessa citocina como biomarcador de IRA.<sup>(37)</sup>

### Enzimas urinárias tubulares e proteínas de baixo peso molecular

As enzimas urinárias tubulares são liberadas a partir de células epiteliais tubulares proximais dentro de 12 horas após a IRA e incluem a N-acetil- $\beta$ -glucosaminidase (NAG), antígeno epitelial tubular renal proximal,  $\alpha$ -glutathione S-transferase,  $\pi$ -glutathione S-transferase,  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase, alanina aminopeptidase, lactato desidrogenase e fosfatase alcalina. Outras proteínas de baixo peso molecular, tais como  $\alpha$ 1-microglobulina,  $\beta$ 2-microglobulina, proteína de ligação ao retinol e proteína de ligação a adenosina deaminase são produzidas em diferentes locais do corpo, filtradas no glomérulo e reabsorvidas no túbulo proximal. Embora algumas destas proteínas tenham sido sugeridas como marcadores promissores da IRA, as avaliações clínicas até o momento são limitadas e há poucos estudos na literatura publicados sobre a especificidade dessas proteínas para o diagnóstico da IRA.<sup>(60)</sup>

### CONCLUSÃO

Um marcador ideal para avaliar a função renal seria aquele que fornecesse resultados fidedignos da TFG e tivesse produção constante, com difusão rápida para o espaço extracelular. Além disso, deveria ser livremente filtrado, não ligar a macromoléculas, não ser reabsorvido nos rins nem secretado pelos túbulos renais. Não deveria também sofrer degradação ou ser eliminado por outra via distinta da via renal. Métodos laboratoriais precisos e reprodutíveis para sua determinação, que não sofressem interferência de outros componentes e apresentassem baixo custo seriam imprescindíveis. Dessa forma, novos marcadores candidatos têm sido propostos ultimamente e estão se tornando cada vez mais disponíveis nos laboratórios de pesquisa, sendo que alguns já migraram para os laboratórios clínicos. Estes novos testes prometem mudar o paradigma diagnóstico da IRA e certamente contribuirão para a instituição precoce do tratamento, o que deve reduzir significativamente a morbidade e a mortalidade associadas à lesão renal aguda.

Atualmente, a identificação de IRA não depende apenas de marcadores funcionais, tais como concentração de creatinina sérica. A disponibilidade de painéis de testes como NGAL, cistatina C e KIM-1 certamente irá revolucionar o diagnóstico e tratamento de pacientes nos próximos anos.

A luz do conhecimento atual, o NGAL parece ser o marcador de IRA mais promissor. No entanto, acredita-se que seja mais útil quando combinado com outros marca-

dores, como a cistatina C ou KIM-1 para completar o diagnóstico da IRA.<sup>(52,60)</sup>

### Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio financeiro concedido pelo CNPq e FAPEMIG.

### Abstract

*The assessment of renal function is very important in clinical practice, both for diagnosis and for prognosis and monitoring of renal diseases. In this context, the role of the laboratory is of great importance, since most of the kidney disease manifests itself clinically only when more than 50 to 75% of kidney function is compromised. The development of new biomarkers for early diagnosis, risk stratification, prognosis of renal injury has been a major focus of research involving the renal system. Thus, several new biomarkers, such as neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1), interleukin-18 (IL-18) and low-molecular weight proteins and enzymes, and others, have been proposed to diagnose/monitoring acute and chronic renal diseases. The aim of this study is to discuss aspects related to the main biomarkers used in routine laboratory tests for diagnosis, prognosis and monitoring of patients with renal dysfunction, as well as provide new markers that stand out in the recent literature, and that may be promising in clinical practice.*

### Keywords

*Kidney failure, Chronic; Laboratory test; Clinical laboratory techniques; Acute kidney injury; Kidney diseases*

## REFERÊNCIAS

- Johnson AM. Aminoácidos e proteínas. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Fundamentos de Química Clínica. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008. p. 295-325.
- Vidigal PG. Investigação laboratorial do paciente com disfunção renal. In: Erichsen E, Viana LG, Faria RMD, Santos SME. Medicina Laboratorial para o Clínico. Belo Horizonte: Coopmed; 2009. p. 439-468.
- Stevens LA, Levey AS. Measurement of kidney function. *Med Clin North Am.* 2005 May;89(3):457-73.
- Bastos MG, Bastos RMR, Paula RB. Avaliação da função renal. In: Barros E, Gonçalves LF. Nefrologia no consultório. Artmed: Porto Alegre; 2007. p. 49-67.
- Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate lomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2004 Dec 21;141(12):929-37.
- Pinto PA, Silva, FJ, Munch, ECSM, Chaoubah A, Bastos RV, Andrade LCF, et al. Inadequabilidade da creatinina sérica na identificação precoce da disfunção renal. *J Bras Nefrol.* 2004;26:196-201.
- Jaffe MZ. Methods determining creatinine. *Physiol Chem.* 1886;10: 39-40.
- Ross JW, Miller WG, Myers GL, Praestgaard J. The accuracy of laboratory measurements in clinical chemistry: a study of 11 routine chemistry analytes in the College of American Pathologists Chemistry Survey with fresh frozen serum, definitive methods, and reference methods. *Arch Pathol Lab Med.* 1998 Jul;122(7):587-608.
- Bowers LD. Kinetic serum creatinine assays. The role of various factors in determining specificity. *Clin Chem.* 1980Apr;26(5): 551-4.
- Delanaye P, Cavalier E, Cristol JP, Delanghe JR. Calibration and precision of serum creatinine and plasma cystatin C measurement: impact on the estimation of glomerular filtration rate. *J Nephrol.* 2014 Oct;27(5):467-75.
- Cirillo M. Evaluation of glomerular filtration rate and of albuminuria/proteinuria. *J Nephrol.* 2010 Mar-Apr;23(2):125-32.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl).* 2013; p. 1-150.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999 Mar 16;130(6):461-70.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinina values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006 Aug 15;145(4):247-54. Erratum in *Ann Intern Med.* 2008 Oct 7;149(7):519.
- Ma YC1, Zuo L, Chen JH, Luo Q, Yu XQ, Li Y, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Oct;17(10):2937-44. Erratum in *J Am Soc Nephrol.* 2006 Dec;17(12):3540.
- Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Hara S, et al. Estimation of glomerular filtration rate by the MDRD study equation modified for Japanese patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2007 Mar;11(1):41-50.
- Poggio ED, Wang X, Greene T, Van Lente F, Hall PM. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GRF in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Feb;16(2):459-66.
- Maclsaac RJ, Premaratne E, Jerums G. Estimating glomerular filtration rate in diabetes using serum cystatin C. *Clin Biochem Rev.* 2011 May;32(2):61-7.
- Parra FC, Amado RC, Lambertucci IR, Rocha J, Antunes CM, Pena SD. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Jan 7;100(1):177-82.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):604-12. Erratum in *Ann Intern Med.* 2011 Sep 20;155(6):408.
- Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al; CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med.* 2012 Jul 5;367(1):20-9. Erratum in *N Engl J Med.* 2012 Aug 16;367(7):681. *N Engl J Med.* 2012 Nov 22;367(21):2060.
- Kirsztajn GM. Avaliação de Função Renal. *J Bras Nefrol.* 2009;31: 14-20.
- Woolfson RG, Neild GH. The true clinical significance of renography in nephro-urology. *Eur J Nucl Med.* 1997 May;24(5):557-70.
- Alves MAR. Diagnóstico de doença renal crônica: avaliação de proteinúria e sedimento urinário. *J Bras Nefrol.* 2004;26:6-8.
- Strasinger SK, Lorenzo MS. Análise química da urina. In: Strasinger SK, Lorenzo MS. *Urinalise e fluidos corporais.* São Paulo: Livraria Médica Paulista Editora, 2009. p. 57-87.
- Murussi M, Murussi N, Campagnolo N, Silveiro AP. Detecção precoce da nefropatia diabética. *Arq Bras Endrocrin Metab.* 2008;53:442-51.
- Nagahama D, Yoshiko K, Watanabe M, Morita Y, Iwatani Y, Matsuo S. A useful new classification of dysmorphic urinary erythrocytes. *Clin Exp Nephrol.* 2005 Dec;9(4):304-9.
- Tomita M, Kitamoto Y, Nakayama M, Sato T. A new morphological classification of urinary erythrocytes for differential diagnosis of glomerular hematuria. *Clin Nephrol.* 1992 Feb;37(2):84-9.
- Lettgen B, Wohlmuth A. Validity of G1-cells in the differentiation between glomerular and nonglomerular haematuria in children. *Pediatr Nephrol.* 1995 Aug;9(4):435-7.

31. Zaman Z, Proesmans W. Dysmorphic erythrocytes and G1 cells as markers of glomerular hematuria. *Pediatr Nephrol.* 2000 Sep;14(10-11):980-4.
32. Hawkins R. New biomarkers of acute kidney injury and the cardio-renal syndrome. *Korean J Lab Med.* 2011 Apr;31(2):72-80.
33. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Yang J, Mitsnefes M, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Dec;15(12):3073-82.
34. Tuladhar SM, Puntmann VO, Soni M, Punjabi PP, Bogle RG. Rapid detection of acute kidney injury by plasma and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009 Mar;53(3):261-6.
35. Makris K, Markou N, Evodia E, Dimopoulou E, Drakopoulos I, Ntetsika K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47(1):79-82.
36. Hisamichi M, Kamijo-Ikemori A, Sugaya T, Ichikawa D, Hoshino S, Hirata K. Increase in urinary markers during the acute phase reflects the degree of chronic tubulointerstitial injury after ischemia-reperfusion renal injury. *Biomarkers.* 2017 Feb;22(1):5-13.
37. Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, Van Biesen W. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Feb;28(2):254-73.
38. Mårtensson J, Bell M, Xu S, Bottai M, Ravn B, Venge P, et al. Association of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) with sepsis and acute kidney dysfunction. *Biomarkers.* 2013 Jun;18(4):349-56.
39. Pennemans V, Rigo JM, Faes C, Reynders C, Penders J, Swennen Q. Establishment of reference values for novel urinary biomarkers for renal damage in the healthy population: are age and gender an issue? *Clin Chem Lab Med.* 2013 Sep;51(9):1795-802.
40. Parikh CR, Jani A, Mishra J, Ma Q, Kelly C, Barasch J, et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2006 Jul;6(7):1639-45.
41. D'Anna R, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, Buemi M. Second trimester neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a potential prediagnostic marker of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(12):1370-3.
42. Nehus EJ, Laskin BL, Kathman TI, Bissler JJ. Performance of cystatin C-based equations in a pediatric cohort at high risk of kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2013 Mar;28(3):453-61.
43. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Aug;13(8):2140-4.
44. Krawczeski CD, Vandevoorde RG, Kathman T, Bennett MR, Woo JG, Wang Y, et al. Serum cystatin C is an early predictive biomarker of acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Sep;5(9):1552-7.
45. Ling W, Zhaohui N, Ben H, Leyi G, Jianping L, Huili D, et al. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract.* 2008;108(3):c176-8.
46. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Ma Q, Bennett MR, Möckel M, et al. Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann Thorac Surg.* 2009 Jul;88(1):124-30.
47. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002 Aug;40(2):221-6.
48. Kazama JJ, Kutsuwada K, Ataka K, Maruyama H, Gejyo F. Serum cystatin C reliably detects renal dysfunction in patients with various renal diseases. *Nephron.* 2002 May;91(1):13-20.
49. Nitta K, Hayashi T, Uchida K, Honda K, Tsukada M, Sekine S, et al. Serum cystatin C concentration as a marker of glomerular filtration rate in patients with various renal diseases. *Intern Med.* 2002 Nov;41(11):931-5.
50. Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, Fotino C, Pellegrini G, Pardini E, et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. *Clin Chem.* 2007 Mar;53(3):480-8.
51. Premaratne E, MacIsaac RJ, Finch S, Panagiotopoulos S, Ekinci E, Jerums G. Serial measurements of cystatin C are more accurate than creatinine-based methods in detecting declining renal function in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2008 May;31(5):971-3.
52. Domingueti CP, Fóscolo RB, Simões e Silva AC, Dusse LM, Reis JS, Carvalho MG, et al. Evaluation of creatinine-based and cystatin C-Based equations for estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetic patients. *Arch Endocrinol Metab.* 2016 Apr;60(2):108-16.
53. Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clin Chim Acta.* 2015 Jan 1;438:350-7.
54. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* 2002 Jul;62(1):237-44.
55. Lim AI, Tang SCW, Lai KN, Leung JCK. Kidney injury molecule-1: more than just an injury marker of tubular epithelial cells? *J Cell Physiol.* 2013 May;228(5):917-24.
56. Han WK, Waikar SS, Johnson A, Betensky RA, Dent CL, Devarajan P, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2008 Apr;73(7):863-9.
57. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int.* 2006 Jul;70(1):199-203.
58. Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2008 Apr;36(4 Suppl):S159-65.
59. Matsumoto K, Kanmatsuse K. Elevated interleukin-18 levels in the urine of nephrotic patients. *Nephron.* 2001 Aug;88(4):334-9.
60. Herget-Rosenthal S, Poppen D, Hüsing J, Marggraf G, Pietruck F, Jakob HG, et al. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem.* 2004 Mar;50(3):552-8.

Correspondência

**Danyelle Romana Alves Rios**

Av. Antônio Carlos, 6627 – Sala 4104 - B3 – Campus Pampulha  
31270-901 – Belo Horizonte, MG  
Fone: 31 3409-6880 – Fax: 31 3409-6985

## Nível sérico de antígeno prostático específico em usuários de um laboratório clínico de Novo Horizonte, São Paulo

### Serum level of prostate specific antigen in users of a clinical laboratory of Novo Horizonte, São Paulo

Adriana Antônia da Cruz Furini<sup>1</sup>

Felipe Augusto da Silva<sup>2</sup>

Francine Cristina Bardelotti dos Santos<sup>2</sup>

Maiara Hara Sanches<sup>2</sup>

Ricardo Luiz Dantas Machado<sup>3</sup>

#### Resumo

O câncer de próstata (CaP) é a segunda neoplasia mais diagnosticada em homens adultos e a sexta mais frequente no mundo. O Antígeno Prostático Específico (PSA) é considerado o mais importante marcador para detectar, estagiar e monitorar o CaP. O aumento desse marcador é relacionado à idade e há recomendação da dosagem em homens acima de 40 anos. O objetivo desse estudo foi analisar dados laboratoriais do PSA e epidemiológicos de 58 pacientes. Estudo do tipo retrospectivo de prontuários do Laboratório de Análises Clínicas do Centro de Saúde da cidade de Novo Horizonte. A idade mais prevalente foi de pacientes entre 61 e 70 anos (36,4%), seguida de pacientes com idade superior a 81 anos (19,2%) entre outras faixas etárias menos frequentes. Sete pacientes apresentaram alterações nos resultados dos exames (>4,0 ng/mL), mas apenas um foi diagnosticado com CaP necessitando terapêutica em hospital especializado. A relação entre o PSA livre e total abaixo de 15% foi detectada para três pacientes, sendo sugestivo de CaP. Os resultados descritos nesse trabalho permitiram avaliar que o fator idade é importante, já que os níveis séricos de PSA aumentam conforme a idade e o CaP ser considerado um câncer de terceira idade.

#### Palavras-chave

Antígeno Prostático Específico; Câncer de próstata; Prostatite

## INTRODUÇÃO

Segundo dados oficiais do Instituto Nacional do Câncer (INCA), no Brasil, o câncer de pele não melanoma é o mais comum entre os homens, seguido pelo câncer de próstata. No ano de 2014 foram estimados para o Brasil 68.800 novos casos da doença, com 13.129 mortes entre os anos de 2011-2014.<sup>(1)</sup>

Pacientes diagnosticados precocemente possuem bom prognóstico, e o tratamento do câncer de próstata (CaP) causa redução da mortalidade. Estimativas dos últimos cinco anos retratam a sobrevida mundial em países desenvolvidos de 76% e em desenvolvimento de 45%.<sup>(2)</sup> Contudo estima-se que 400 mil pessoas acima de 45 anos possuam a doença não diagnosticada.<sup>(3)</sup> A idade é considerada um dos mais importantes marcadores de risco para o diagnóstico, pois a incidência e a mortalidade causada

pela doença aumentam após os 50 anos. Setenta e cinco por cento dos casos mundiais ocorrem em pacientes acima dos 65 anos.<sup>(4)</sup>

O CaP pode ser detectado de forma precoce nos pacientes que não apresentam sintomas por meio dos exames de triagem e diagnóstico, pelo exame de toque retal e pela dosagem do Antígeno Prostático Específico (PSA).<sup>(5)</sup> Dentre os marcadores tumorais, o PSA é o de maior utilidade. A precisão do resultado é melhor quando realizado em conjunto com o toque retal.<sup>(6-8)</sup> O aumento do PSA sérico é proporcional ao volume prostático.<sup>(9)</sup> Vários fatores podem aumentar os níveis séricos de PSA, como a prostatite, a hiperplasia prostática benigna e o câncer de próstata.<sup>(9)</sup>

Os níveis de PSA  $\leq 4,0$  ng/mL são indicadores da necessidade da biópsia prostática uma vez que são relacionados ao risco de câncer de próstata.<sup>(10)</sup> Entretanto, o CaP, com tumor restrito à próstata, pode acarretar níveis de PSA

<sup>1</sup>Docente do Centro Universitário de Rio Preto – UNIRP. Doutoranda em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP, Brasil.

<sup>2</sup>Discentes do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Rio Preto – UNIRP – São José do Rio Preto, SP, Brasil.

<sup>3</sup>Pesquisador do Instituto Evandro Chagas, Livre Docente pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP, Brasil.

Instituição: Centro Universitário de Rio Preto – UNIRP – São José do Rio Preto, SP, Brasil.

Conflito de interesse: sem conflito de interesse.

Artigo recebido em 19/07/2016

Artigo aprovado em 31/10/2016

DOI: 10.21877/2448-3877.201600526

menores que 4 ng/mL.<sup>(6)</sup> A triagem possui eficácia durante o monitoramento da terapêutica e prognóstico do CaP em análise conjunta com outros marcadores tumorais. Contudo, a análise do índice isolado não apresenta valor diagnóstico para a doença por ser uma enzima órgão específica e não doença específica.<sup>(11)</sup>

O estadiamento patológico pode ser avaliado pelo resultado do exame em casos pós-cirúrgicos e radiológicos.<sup>(12)</sup> Por causar redução do volume prostático, na radioterapia, o valor considerado como normal é bem menor do que o padrão (4 ng/mL), e muitos autores o definem como em torno de 1 ng/mL.<sup>(6,13)</sup> Contudo, um paciente submetido à prostatectomia radical, em geral, apresenta o valor do PSA próximo a zero (até 0,2 ng/mL) após o procedimento; entretanto, vários estudos demonstraram que elevações dos níveis de PSA após a prostatectomia ocorrem meses a anos antes dos sinais clínicos de recorrência, indicando persistência da doença devido a tecido prostático residual.<sup>(6)</sup> O objetivo desse estudo foi analisar dados laboratoriais do PSA e epidemiológicos de 58 pacientes atendidos em um Laboratório Clínico do Centro de Saúde da cidade de Novo Horizonte.

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudo do tipo retrospectivo com análise de 58 prontuários de usuários do Laboratório de Análises Clínicas do Centro de Saúde da cidade de Novo Horizonte, localizada na região noroeste paulista. O levantamento de dados foi realizado por formulário padronizado pela equipe multidisciplinar de saúde. Foram avaliados dados laboratoriais e epidemiológicos, como idade, resultados do PSA total e PSA livre e suas repetições.

A unidade é considerada de pequeno porte e atende a população da cidade de Novo Horizonte, realizando exames de rotina. A dosagem do PSA total e livre é terceirizada para um laboratório de apoio do Hospital Emílio Carlos, da cidade de Catanduva. Essa unidade é conveniada com o SUS por cota mensal. A dosagem do PSA foi realizada pe-

las técnicas de Quimioluminescência e ELISA e o PSA livre por Eletroquimioluminescência com resultados expressos em ng/mL. O laboratório possui controle de qualidade interno e externo, sendo integrante do Programa Nacional de Controle de Qualidade (PNCQ) da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário de Rio Preto (UNIRP), sob o CAAE número 43373015.5.0000.5604. Com objetivo de garantir sigilo e confidencialidade dos sujeitos envolvidos na pesquisa foram atribuídos códigos a cada um dos participantes.

O programa BioEstat versão 5.0 foi utilizado para análise estatística com o teste do Qui-quadrado. Os valores de  $p$  menores que 0.05 considerados estatisticamente significantes.

## RESULTADOS

Foram avaliados 58 homens. A idade prevalente foi entre 61 e 70 anos (38%), seguida de pacientes com idade superior a 81 anos (19,2%) e de 71 a 80 anos (24,2%), entre outras faixas etárias menos frequentes. Sete pacientes tiveram índices acima do valor de referência padronizado para os exames de PSA (VR: 0-4 ng/mL), sendo um deles com PSA acima de 50 ng/mL, conforme dados pormenorizados na Tabela 1.

Vinte e sete pacientes realizaram a segunda dosagem. Desses, 24 (88,89%) apresentaram resultados dentro do valor de referência. Três (11,11%) pacientes tinham valor acima do índice de referência, sendo que, para um deles, o valor era entre 4,1 ng/mL e 10 ng/mL e dois deles com valor entre 10,1 ng/mL e 20 ng/mL.

Oito pacientes realizaram a terceira dosagem, com valores dentro da faixa de referência (Tabela 2). Não foram verificadas associações significantes entre os pacientes que tinham valores acima de 4 ng/mL em relação àqueles que tinham valores dentro dos índices de referência (Qui-quadrado  $p > 0,9714$ ).

Tabela 1 - Dosagem PSA conforme faixa etária em amostragem de 58 homens atendidos no Laboratório de Análises Clínicas do Centro de Saúde de Novo Horizonte, São Paulo

Variável	PSA (ng/ml)					Total	Porcentagem (%)
	0 - 4	4,1 - 10	10,1 - 20	20,1 - 50	>50		
Faixa etária							
41 - 50	1	0	0	0	0	1	1,7
51 - 60	9	0	0	1	0	10	17,2
61 - 70	21	1	0	0	0	22	38
71 - 80	13	1	0	0	0	14	24,2
≥ 80	7	2	1	0	1	11	18,9
Total	51	4	1	1	1	58	100

Tabela 2 - Resultados de exames de primeira, segunda e terceira de dosagem de PSA para pacientes atendidos no Laboratório de Análises Clínicas do Centro de Saúde de Novo Horizonte, São Paulo.

(ng/ml)	Número (N)			Total	Porcentagem (%)
	PSA 1	PSA 2	PSA 3		
0 - 4	51	24	8	83	89,2
4,1 - 10	4	1	0	5	5,4
10,1 - 20	1	2	0	3	3,2
20,1 - 50	1	0	0	1	1
>50	1	0	0	1	1
Total	58	27	8	93	100

Dos quatro pacientes que fizeram a quarta dosagem do PSA, três (75%) tiveram resultado entre 0 ng/mL e 4 ng/mL. Um (25%) desses pacientes apresentou nessa avaliação valor entre 4,1 ng/mL e 10 ng/mL, e apresentava, na dosagem anterior, valor de 3,07 ng/mL. Apenas um paciente realizou a quinta e sexta dosagens e os resultados estavam dentro dos índices de referência.

Para os oito pacientes que apresentaram níveis de PSA total acima de 4,0 ng/mL foram considerados os valores de PSA livre na relação entre PSA livre/total. A relação PSA livre e total deve ser  $\geq 15\%$ , e, para três pacientes, o índice obtido foi abaixo do valor estabelecido (Tabela 3).

Tabela 3 - Relação dosagem PSA total e PSA livre em pacientes com aumento no PSA total

Pacientes	PSA total (ng/ml)	PSA livre (ng/ml)	Relação PSA livre / total (%)
1	57,44	3,11	5
2	17,35	2,33	13
3	11,03	1,72	16
4	9,68	3,15	33
5	21,76	0,73	3
6	4,80	0,72	15
7	9,96	2,48	25
8	5,58	0,81	15

O rastreamento do CaP possibilita terapêutica adequada com ações menos agressivas e, assim, melhor prognóstico.<sup>(14)</sup> O PSA isolado apresenta sensibilidade de 70% a 80% e valor preditivo positivo de 30% a 42%,<sup>(15,16)</sup> por se tratar de órgão específico, porém de baixo nível de especificidade para determinar a doença, o que gera limitações aos dois tipos de exames<sup>(17)</sup> para diagnóstico do câncer de próstata. Isso ocorre porque os níveis podem estar aumentados em neoplasias benignas, sendo a biópsia o exame padrão-ouro para o diagnóstico.<sup>(4-18)</sup>

Um fato de viés nos resultados descritos para os índices do PSA talvez possa ter ocorrido porque o laboratório

utiliza os métodos de Quimioluminescência e Enzimaimunoensaio. Apesar dos métodos quantitativos quimioluminescentes e eletroquimioluminescentes destacarem-se pelo custo-benefício e reação rápida, os parâmetros de sensibilidade e especificidade são distintos. Para a sensibilidade, o índice do Enzimaimunoensaio é de 95%, já para o outro método é de 99,8%. Entretanto, a especificidade é semelhante com 99% e 99,8% respectivamente. Dessa maneira, a maior probabilidade pode ter sido de resultados falso-negativos pelo teste de Elisa do que pela Quimioluminescência.<sup>(15,16)</sup>

O predomínio na faixa etária entre 61 a 70 anos (38%) entre os exames solicitados pode ser decorrente da prevalência do câncer de próstata em pacientes com idade acima dos 65 anos. Quatro pacientes com valores alterados tinham acima de 80 anos, o que corrobora dados da literatura que relatam maior incidência do CaP em pacientes com idade elevada.<sup>(18-20)</sup> Em estudo no Hospital de São Paulo, a detecção do CaP foi associada ao exame do toque retal, e a prevalência aumentou com a idade, com frequência de 72% em homens com idade acima de 65 anos.<sup>(18)</sup> Em homens mais jovens, a dosagem do PSA pode auxiliar no diagnóstico precoce da doença e ser preventiva para pacientes com idade avançada.<sup>(4)</sup> Embora seja de conhecimento público, os homens tendem a ter resistência a procurar a assistência à saúde por preconceitos e costumes.

Sete pacientes (12%) apresentaram índices de PSA acima do valor de referência, e em quatro prontuários havia relato de ultrassonografia com aumento prostático, fato que pode ter sido responsável pela positividade do exame sanguíneo.<sup>(4)</sup> É importante ressaltar que apenas 27 pacientes realizaram exames subsequentes. Os valores reportados em nossos resultados foram inferiores aos obtidos em estudo no Sul do País (Arroio do Tigre, RS), com análise de cinquenta pacientes e 22% dos pacientes com níveis de PSA acima de 4,0 ng/mL,<sup>(19)</sup> e também de São Paulo, com 83%.<sup>(18)</sup> Por outro lado, nossos dados corroboram resultados de Gonçalves et al. (2007), que descreveram em Campo Mourão (PR), em amostragem de pacientes, sendo 11,2% deles com

níveis de PSA acima de 4 ng/mL. A elevação do PSA no sangue pode ser decorrente do câncer de próstata, da Hiperplasia Prostática Benigna e da Prostatite.<sup>(9)</sup> Contudo, para o diagnóstico do câncer de próstata, o PSA deve ser associado a exames complementares, entre eles, o toque retal e biópsia de próstata.<sup>(10-18-22)</sup>

Por outro lado, existe uma zona de dúvida, considerada entre a faixa de valores de 4,1 ng/mL e 10,0 ng/mL, tendo sido verificada em quatro pacientes desse estudo. Os pacientes são considerados suspeitos para câncer de próstata, embora essa faixa tenha sido definida entre 2,6 ng/mL e 10,0 ng/mL.<sup>(18)</sup> Vários estudos mostraram que cerca de 80% dos pacientes com concentração de PSA menor do que 4 ng/mL possuem tumor restrito à próstata; entretanto, 50% dos pacientes com PSA maior do que 10 ng/mL podem apresentar extensão extracapsular. Quatro pacientes avaliados estavam nessa condição; entretanto, a condição clínica não constava nos prontuários dos pacientes, fato que não possibilitou maiores conclusões para esses casos.

A maioria dos pacientes com PSA superior a 50 ng/mL apresenta metástases para linfonodos pélvicos.<sup>(6)</sup> Um paciente apresentou valor de PSA total de 57,44 ng/mL e PSA livre 3,11 ng/mL com relação entre PSA livre/total de 5,41%. Segundo estudo realizado por Oliveira et al (2013),<sup>(23)</sup> em 15 pacientes foi relatada relação entre PSA livre/total abaixo de 15%, sendo sugestivo para CaP. Dos três pacientes com a relação menor que 15% desse estudo, dados do prontuário mostraram que apenas um dos pacientes foi diagnosticado com CaP, porém apresentou ultrassonografia de próstata normal, seguindo tratamento em uma unidade específica para casos oncológicos. Os resultados da dosagem de PSA livre desse estudo, dosados pelo método de Eletroquimioluminescência, por especificidade e sensibilidade superiores a 99,8%, podem garantir alta probabilidade de resultados verdadeiros pelo método.<sup>(15)</sup>

O PSA é encontrado em sua maioria ligado a proteínas, apenas uma pequena fração na forma livre, e estudos comprovam que há um aumento na especificidade no diagnóstico de CaP sem que haja alteração na sensibilidade quando se utiliza a relação PSA livre e total.<sup>(23)</sup> Quanto mais baixa a porcentagem de PSA-livre, maior a a probabilidade de cancro da próstata e pacientes com diagnóstico de CaP têm a porcentagem de PSA livre menor, embora não apresentem uma razão para tal fato.<sup>(24)</sup> A relação PSA livre/total é utilizada principalmente em pacientes que apresentam PSA total superior a 4,0 ng/mL, sendo associada ao CaP quando inferior a 15%.<sup>(23)</sup> A relação PSA livre/total mostra-se eficiente no diagnóstico de hiperplasia prostática benigna e CaP.<sup>(25)</sup> Contudo, o valor de 15% é considerado controverso, devido a variações nos parâmetros de sensibilidade e especificidade, quanto considerados índices de razão de 15%, 17%, 19% e 21%.<sup>(26)</sup>

Embora os pacientes do estudo não tenham realizado o exame de toque retal, o mesmo é muito importante para o auxílio no diagnóstico de tumores e sua recomendação é conjunta com as avaliações do PSA após os 40 anos de idade.<sup>(22)</sup>

## CONCLUSÃO

Com base em estudos, a melhor maneira de se detectar o CaP é pela combinação da dosagem do PSA com o toque retal. A idade é um fator relevante, entretanto, sem associações significantes em nossos resultados. Neste estudo, os exames foram realizados em laboratório de apoio, e de acordo com cota mensal do SUS; as análises por metodologias diferentes para PSA total podem ter tido diferentes índices de sensibilidade e especificidade. Entretanto, como as análises não foram realizadas pelos dois métodos para o mesmo paciente, esses parâmetros não puderam ser avaliados.

### Abstract

*The Prostate cancer (PCa) is the second cancer diagnosed in adult men and the sixth most common in the world. The Prostate Specific Antigen (PSA) is considered the most important marker to detect, monitor and interning PCa. The increase of this marker is related to age and the dosage recommendation in men over 40 years. The aim of this study was to analyze laboratory data from PSA and epidemiological of 58 patients. A retrospective study from medical record of Analysis Laboratory Health Center Clinics in the city of Novo Horizonte. The most prevalent age was between 61 and 70 years (36.4%), followed by patients aged over 81 years (19.2%) among other less frequent age groups. Seven patients had changes in test results (> 4,0ng / ml), but only one was diagnosed with PCa requiring treatment in specialized hospital. The relationship between the total and free PSA below 15% was detected in three patients, suggesting PCa. The results described in this study allowed us to evaluate the age factor is important, as serum PSA levels increase with age and PCa can be considered as a cancer from third age.*

### Keywords

*Prostate Specific Antigen; Prostate cancer; Prostatitis*

## REFERÊNCIAS

1. Estimativas e câncer de próstata: INCA. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata/definicao++/>>. Acesso em: 16 mar.2016.
2. Medeiros AP, Menezes MFB, Napoleão AA. Fatores de risco e medidas de prevenção do câncer de próstata: subsídios para a enfermagem. Rev Bras Enferm. 2011;64(2):385-88.
3. Nardozza Júnior A, Reis RB, Campos RSM. Manual de Urologia. PSA: o que realmente importa. Disponível em: <http://www.sbu-mg.org.br/usuario/downloads/OS1658-MANU-ManualdeUrologia-03-08-10.pdf>. Acesso em: 22 out.2016
4. Goncalves TN, Mella JR SE. Avaliação do nível sérico de antígeno prostático específico (PSA) em pacientes da cidade de Campo Mourão-PR. Rev Bras Anál Ciin. 2007;39(6):279-81.
5. Miranda PSC, Côrtes MCJW, Martins ME, et al. Práticas de diagnóstico precoce de câncer de próstata entre professores de faculdade de medicina - UFMG. Rev Assoc Med Bras. 2004;50(3):272-75

6. Almeida JRC, Pedrosa NL, Leite JB, et al. Marcadores Tumorais: Revisão de Literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2007;53(3):305-16.
7. Oliveira GG, Fonseca CA. Uso de Marcadores Tumorais no diagnóstico e acompanhamento do tratamento do câncer. *Revista Eletrônica de Farmácia*. 2011;8(2):60-74.
8. Guedes GA, Caldeira JR. As vantagens da utilização do exame antígeno prostático específico (PSA) no diagnóstico do câncer de próstata. *Revista de Divulgação Científica Sena Aires*. 2014; 3(1):89-96.
9. Nickel JC. Inflammation and benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 2008;35(1):109-15.
10. Nogueira L, Corradi R, Eastham JA. Prostatic Specific Antigen for Prostate Cancer Detection. *Int Braz J Urol*. 2009;35(5):521-31.
11. Corrêa NAB, Costa GFM, Massambani EM, et al. Diagnóstico precoce de carcinoma de próstata: Antígeno Prostático Específico (PSA) - um marcador quase ideal. *Rev Bras Anál Clín*. 2003;35(2):63-4.
12. Migowski A, Silva GA. Sobrevida e fatores prognósticos de pacientes com câncer de próstata clinicamente localizada. *Rev Saude Publica*. 2010;44(2):344-52.
13. Zeratti Filho M, Nardoza Júnior A, Reis RB. *Urologia Fundamental*. Sociedade Brasileira de Urologia. 2010. Disponível em: <http://www.sbu-sp.org.br/admin/upload/os1688-completo-urologiafundamental-09-09-10.pdf>. Acesso em: 22 out.2016.
14. Vieira CG, Araújo WS, Vargas DRM. O homem e o câncer de próstata: prováveis reações diante de um possível diagnóstico. *Revista Científica do ITPAC*. 2012;5(1).
15. Grazziotin T, Marques JA, Ros C.T. Rastreamento e diagnóstico de câncer de próstata. *Revista da AMRIGS*. 2009;53(2):179-83.
16. Wilson SS, Crawford ED: Screening for prostate cancer: current recommendations. *Urol Clin N Am*. 2004;31:219-26.
17. Santiago LM, Luz LL, Silva KFS, Mattos IE. Prevalência e fatores associados à realização de exames de rastreamento para câncer de próstata em idosos de Juiz de Fora, MG, Brasil. *Ciênc Saúde Col*. 2013;18(12):3535-42.
18. Castro HAS, Iared W, Shigueoka DC et al. Contribuição da densidade do PSA para predizer o câncer da próstata em pacientes com valores de PSA entre 2,6 e 10,0 ng/ml. *Rev Bras Radiol*. 2011; 44(4): 205-9.
19. Amorim VMSL, Barros MBA, César CLG et al. Fatores associados à realização dos exames de rastreamento para o câncer de próstata: um estudo de base populacional. *Cad. Saúde pública*. 2011;27(2):347-56.
20. Gonçalves IR, Padovani C, Popim RC. Caracterização epidemiológica e demográfica de homens com câncer de próstata. *Ciênc. Saúde Col*. 2008;13(4):1337-42.
21. Francesquett EM, Capelletti L, Foletto E et al. Avaliação do nível sérico de antígeno prostático específico (PSA) em pacientes do Rio Grande do Sul, Brasil. *Rev Bras Anal Clin*. 2015;47(1-2):17-21.
22. Araújo DRS, Rodrigues A, Athayde LA. Análise dos níveis de antígeno prostático específico (PSA) em pacientes atendidos em um hospital. *Revista Digital*. 2015; 204.
23. Oliveira GRC, Machado MJA, Costa SHN et al. Avaliação dos níveis de PSA livre e total em pacientes com diferentes faixas etárias atendidos no laboratório clínico PUC- Goiás em outubro de 2013. *Estudos*. 2014;41(3):507-13.
24. Louro N, Borges R, Massó PS et al. Avaliação comparativa dos valores de PSA total, PSA livre/PSA total e PSA complexado na detecção do cancro da próstata. *Acta Urológica*. 2007 24(1): 39-44.
25. Rodrigues R, Sales CA. Aspectos epidemiológicos e diagnósticos do carcinoma prostático. *Revista Saúde e Pesquisa*. 2013;6(1):131-40.
26. Schwarzschild MMAS, Ferraz MLCG, Oliveira JMA, et al. Câncer de Próstata: recursos diagnósticos atuais. *J Bras Patol*. 2001;37(1): 35-42.

Correspondência

**Adriana Antônia da Cruz Furini**  
Centro Universitário de Rio Preto, UNIRP  
R. Ivete Gabriel Atique, 45 - Boa Vista  
15025-400 – São José do Rio Preto, SP  
Telefone: 17 - 997743857  
[adriana.cruz.furini@gmail.com](mailto:adriana.cruz.furini@gmail.com)

## Perfil de alterações no hemograma de pacientes HIV+

### Changes profile in patients of HIV + blood count

Rodrigo Corrêa Carvalho<sup>1</sup>  
Erica Ripoll Hamer<sup>2</sup>

#### Resumo

O laboratório de Hematologia do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas tem um perfil de atendimento voltado especialmente para pacientes portadores do vírus HIV. O hemograma apresenta alterações frequentes, o que requer acompanhamento, visando à qualidade da interpretação da interpretação dos valores encontrados. Realizou-se um levantamento no período de 01/01/2013 a 01/01/2014 para obtenção do panorama epidemiológico da doença, do tratamento antirretroviral, buscando-se evidenciar as discrasias e suas causas. Compararam-se os dados das alterações no hemograma de pacientes HIV+, do laboratório de hematologia, com os dados da literatura, relacionando-os às alterações mais frequentes no hemograma, classificadas de acordo com ponto de corte preconizado pela DAIDS (*Division of AIDS*). Obteve-se o total de 22.419 registros de solicitações de exames com 16.582 (74%) exames hematológicos para pacientes HIV+; destes, 12.122 hemogramas. Entre as alterações selecionadas, encontrou-se anemia em 4.450 (37%) pacientes, a plaquetopenia foi um achado característico em 1.956 (16%) pacientes e a macrocitose foi predominante em 1.644 (13%) de pacientes. A linfopenia e a reatividade linfocitária com 12% de frequência, ou 1.411 e 1.420 pacientes, e a pancitopenia preocupa com 1.259 (10%) registros. Os números correspondem ao descrito na literatura, e corroboram a importância da ampliação da discussão sobre a ação dos antirretrovirais no organismo.

#### Palavras-chave

HIV; Hematologia; Antirretrovirais

## INTRODUÇÃO

O vírus HIV é membro do gênero *Lentivirus*, da família *Retroviridae*. É responsável por grande morbimortalidade, associada em grande número dos casos à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Estima-se que aproximadamente 718 mil pessoas vivam com HIV no Brasil, com notificação de 686.478 casos desde o início da epidemia. No aterrador cenário, observam-se 37.446 novos casos por ano, onde 13.781 foram descritos como novos somente no primeiro semestre de 2013.<sup>(1)</sup>

Deste montante, infelizmente apenas 80% conhecem o seu diagnóstico. A taxa de novos casos vem crescendo com números próximos aos 2%, sendo menor nas regiões sudeste e sul, e maiores nas outras regiões, principalmente no Nordeste.<sup>(2)</sup>

No mundo, mais de 7 mil pessoas são infectadas com o vírus diariamente, e uma pessoa morre a cada 20 segundos de uma doença relacionada à AIDS. A doença é atualmente a 5ª causa de morte entre adultos, sendo as mulheres as mais afetadas, na faixa etária entre 15 e 49 anos.<sup>(3)</sup>

A África subsaariana continua sendo a região mais atingida, representando 60% das pessoas vivendo com HIV no mundo, com as mulheres, como visto, mais vulneráveis, representando 58% do total. Em áreas como o Caribe, o Leste europeu e a Ásia central, observa-se uma prevalência de 1% na população em geral, sendo regiões afetadas pela epidemia.<sup>(3)</sup>

Na atualidade, avanços marcantes encontram-se disponíveis no tratamento do HIV, porém, muitas das alterações hematológicas se devem ao mesmo. Portanto, des-

<sup>1</sup>Mestre em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense/UERJ – Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Fundação Oswaldo Cruz Instituto Nacional de Infectologia – Manguinhos - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>2</sup>Professora Visitante do DHE/UERJ/IBRAG. Professora do Mestrado em Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense/UERJ, em Ensino na Saúde/UERJ Pós-Doutorado em Ensino da Saúde/UERJ – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Instituição: Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Conflito de interesse: não há conflito de interesse

Suporte financeiro: não há custo a ser mencionado

Artigo recebido em 26/01/2016

Artigo aprovado em 11/05/2016

DOI: 10.21877/2448-3877.201600464

cerram-se a seguir opções terapêuticas para a doença em questão e as consequências hematológicas encontradas.

## A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Apesar de inúmeros relatos datados de 1975, foi catalogado o primeiro caso de depressão imunológica aguda apenas em 1981 pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) nos Estados Unidos, com identificação processada em 1982, sendo seu agente etiológico o retrovírus, pertencente aos lentivírus. Neste ínterim, o vírus recebeu a denominação "Wrath of God" (WOG) ou ira de Deus em português.<sup>(4)</sup>

O novo vírus não demora a receber o nome HTLV-III pelas características de sua constituição estrutural e biologia, como o fato de ser linfotrópico, e, em 1986, a comunidade científica aceita a nomenclatura final de Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV). O HIV foi alvo de intenso preconceito pelo fato de os primeiros casos terem sido identificados em grupos homossexuais masculinos, os quais tinham seu comportamento sexual julgado e considerado, na época, promíscuo pela sociedade.<sup>(4)</sup>

Na década de 90, a terapêutica para o HIV, baseada no TARV (terapia antirretroviral), surge como opção à monoterapia centrada na Zidovudina. A morbimortalidade, após a utilização do tratamento em questão, apresentou decréscimo considerável, representando, se não a cura, uma perspectiva completamente diferente no cenário epidemiológico.<sup>(4)</sup>

Porém, nem todos os aspectos são favoráveis nesta seara, e a adesão ao tratamento tem se mostrado difícil, devido às condições de toxicidade e interação dos medicamentos. A não adesão ao tratamento poderá proporcionar o surgimento de cepas virais resistentes à terapia antirretroviral, diminuindo a sobrevida do paciente e se tornando uma preocupação extra para os organismos de saúde internacionais.<sup>(5)</sup>

Em 1996, a intervenção clínica sofreria uma revolução, com a implantação da Terapia Antirretroviral de Alta Eficácia (HAART). O HAART, é a combinação dos inibidores de protease e transcriptase reversa, perfazendo ao menos três drogas antirretrovirais (ARV), e representa na atualidade a forma mais eficaz na redução da carga viral plasmática de RNA-HIV-1 para níveis indetectáveis.<sup>(5)</sup>

Os esquemas terapêuticos utilizados seguem algoritmo baseado em condições clínicas e laboratoriais, encontrando-se normatizado pelo Ministério da Saúde e divulgado no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Adultos Vivendo com HIV.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou, em 2002, que, em todo o mundo, 6 milhões de pessoas necessitariam de Terapia Antirretroviral (TARV), sendo que somente 230.000 tiveram acesso ao coquetel.<sup>(5)</sup>

Os Antirretrovirais (ARV) dividem-se em quatro grupos:

1. *Inibidores da transcriptase reversa*: São exemplos neste grupo, fármacos pertencentes à lista de medicamentos essenciais (LME), a zidovudina (AZT), a didanosina, a estavudina, a lamivudina, o abacavir. Além destes, temos a nevirapina, o efavirenz. Este grupo de ARV se subdivide em três elementos: inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (INTR), inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa (INNTR); inibidores nucleotídicos da transcriptase reversa.<sup>(6)</sup>

2. *Inibidores da protease*: São exemplos neste grupo, o Saquinavir, o Ritonavir, a Indinavir, o Nelfinavir e o Lopinavir.

3. *Inibidores de integrase*: O único exemplar é o Raltegravir.

4. *Inibidores de fusão*: O único exemplar é o Enfuvirtida.

O mecanismo de atuação em conjunto dos antirretrovirais reside no fato de bloquearem a atuação de enzimas fundamentais na replicação, e, portanto, na propagação do vírus no interior das células do hospedeiro.<sup>(6)</sup>

O aspecto abordado neste levantamento está associado às alterações hematológicas, provocadas ou não pelos ARV's, que corroboram para alterações quantitativas e qualitativas no hemograma.

Universalmente aceitos, a normalização da contagem de linfócitos T CD4+ e a quantificação de carga viral são os principais biomarcadores de eficácia de resposta terapêutica pelo TARV, porém, independente do que se observa nos biomarcadores citados, outros elementos podem ser destacados com relevância secundária, portanto, sem apresentar importância inferior na predição do risco de evolução para a SIDA, e, talvez, neste contexto, os que mais se destaquem sejam as alterações hematológicas, e várias razões estão associadas a esta afirmação, assim como o menor custo dos exames, praticidade dos mesmos, com agilidade nos resultados.<sup>(1)</sup>

Como se apresentam as discrasias – Alterações no perfil hematológico do paciente produzido por fármacos – e alterações hematológicas no hemograma dos pacientes? Nas próximas linhas, traremos o contexto.

## ALTERAÇÕES NO HEMOGRAMA DO PACIENTE HIV+

Os exames hematológicos são rotineiramente solicitados, apresentam uma relação entre custo e benefício embutidos os quais satisfazem as necessidades do clínico assistente no tratamento e acompanhamento de pacientes em infectologia.<sup>(7)</sup>

Dentre os exames possíveis destaca-se o hemograma, exame escolhido no presente estudo, por mostrar-se relevante em todas as fases de intervenção junto aos pacientes portadores de doenças infecciosas, especialmente no paciente soropositivo, revelando-se insubstituível no controle

de anemias, na percepção do agravamento do quadro infeccioso, no monitoramento de alterações medulares, ou mesmo na observância de interações farmacológicas.<sup>(8)</sup>

As alterações hematológicas no paciente são multifatoriais e podem ser categorizadas, de acordo com a origem, em alterações proporcionadas por mecanismos associados a infecções, causadas por depleção de produção celular associada à infiltração da medula óssea por neoplasias, ou por ação mielossupressora farmacológica. A hemocaterese – processo de destruição de células sanguíneas – também ocorre devido à lise esplênica prematura, presença de autoanticorpos, síndrome hemofagocítica, púrpura trombocitopênica trombótica, ou, mais uma vez, discrasia por fármacos.<sup>(9)</sup>

A zidovudina e a lamivudina, por exemplo, segundo relatório da OMS, podem induzir comumente agranulocitose e anemia nos pacientes. Já a associação de zidovudina com sulfametoxazol-trimetoprim intensifica a discrasia, evidenciando uma anemia grave (hemoglobina < 8g/dL).<sup>(6)</sup>

Em estudo coordenado pela Universidade Federal do Estado de São Paulo, com 37 pacientes acometidos por acidentes ocupacionais, que fizeram uso de ARV, 20% apresentaram alterações hematológicas consistentes, o que nos apresenta uma boa referência do potencial indutor de discrasias pelos fármacos preconizados na terapêutica contra o vírus HIV.<sup>(10)</sup>

O uso da terapia antirretroviral de alta eficácia à base primordialmente de Zidovudina (AZT) proporciona anemia, o que, segundo a literatura, marca o início dos sintomas entre quatro e doze semanas após o início da terapêutica.<sup>(11)</sup>

A anemia no HIV possui caráter multifatorial, sendo causada por inúmeras causas, como hemorragias gástricas, deficiência dietética, anemia hemolítica, deficiência na produção de eritropoetina e aplasia de medula.<sup>(12)</sup>

Estima-se que 1.62 bilhão de pessoas, ou 1/4 da população mundial tenham anemia, sendo, portanto, considerada hoje, até na população soronegativa, causa de extrema preocupação. Este achado nos pacientes soropositivos parece ser recorrente.<sup>(13)</sup>

Como se percebe no trabalho de Jaganath et al.,<sup>(13)</sup> a prevalência na população de Uganda e Zimbábue ficou em 43% pré-terapia, diminuindo gradualmente para 13% após 96 dias de uso da terapia antirretroviral.

A anemia se apresenta nos pacientes com perfil normocítico e normocrômico inicialmente. Em crianças, observa-se um perfil de anemia idêntico ao do adulto.<sup>(14)</sup>

Dentre as anemias, estudo relevante aponta que 15% são conceituadas como megaloblásticas, 25% como ferro-pênicas, 30% como de origem clínica e 30% devido à carência mista.<sup>(15)</sup> Segundo Meidani et al.,<sup>(16)</sup> em relação à distribuição da anemia entre os gêneros, observa-se uma prevalência maior no gênero feminino, com 73% de frequência, contra 27% do gênero masculino. O mesmo perfil foi

encontrado por Takuva et al.,<sup>(17)</sup> com frequência de anemia em pacientes do sexo feminino estimada em 30% contra 18,9% de pacientes do sexo masculino.

Observa-se, na anemia, evolução para o perfil microcítico hipocrômico, associada à reticulopenia, constituindo marcador inespecífico, vinculado a aumento na taxa de mortalidade, passando por pancitopenia, ou por diminuição individualizada dos elementos celulares (oligopenia), com, em média, 40% dos pacientes apresentando plaquetopenia e 70% evoluindo para a AIDS com neutropenia, linfopenia isolada, alterações do Volume Corpuscular Médio (VCM).<sup>(13)</sup>

Estudos demonstram que as alterações medulares cursam com mielodisplasias em 32% dos pacientes com HIV, afetando a morfologia das hemácias (poiquilocitoses), além de alterar a cinética de produção, induzindo incremento da hematopoiese em 53% dos casos.<sup>(18)</sup>

Estudo realizado com crianças africanas apontaram que 33% destas tiveram anemia severa por interação do vírus HIV com a célula progenitora CD34+ e 35% apresentaram citopenia por ação intensa do vírus nas células progenitoras exclusivas da linhagem eritroide. Esta interação pode se dar pela ação direta do vírus nas células progenitoras, alterando a expressão de genes nestas células, pela ação tóxica dos ARV's e alteração da expressão de interleucinas, como a interleucina 6 (IL-6).<sup>(19)</sup>

A observância do nível de hemoglobina considerada crítica, ou < 8 g/dL, durante o início do TARV, se mostra de tamanha importância que se convencionou monitorá-la, além da quantificação dos linfócitos T CD4+, geralmente considerada preocupante em níveis < 200 células, e do Índice de Massa Corporal (IMC) inferior a 18. Os três elementos, corroboram para anemia, desnutrição associada à perda de capacidade imune, um quadro de primordial atenção.<sup>(20)</sup>

Como alternativa ao tratamento da alteração hematológica relatada, Oliveira et al.<sup>(21)</sup> recomendam o tratamento dos pacientes com eritropoetina, além do uso de outros marcadores como a beta-2-microglobulina e a neopterinina como adjuvantes à hemoglobina no controle da gravidade pela AIDS.

A anemia megaloblástica tem sua etiologia no paciente HIV positivo, baseada em dois aspectos: o primeiro referente à toxicidade do AZT, proporcionando dificuldade na absorção de cobalamina e ácido fólico, e o segundo vinculado à fase de anemia crônica, já na AIDS, onde o déficit nutricional é evidente. Outro encontro característico tem sido relatado na ação inibitória mitocondrial dos hepatócitos, provocando dislipidemias.<sup>(22)</sup>

A caracterização laboratorial desta anemia realiza-se pela presença de Volume Corpuscular Médio (VCM) acima de 100 fL, com deficiência nos valores de ácido fólico e vitamina B12, além de encontro eventual em hematoscopia de macrócitos normocorados, ou hiperacorados. Segundo estudo realizado na cidade de Maringá, no ano de 2010,

revelou-se presente com alterações relacionadas ao ácido fólico em 57% a 64% dos casos, e, quanto à deficiência de cobalamina, em 10% a 39% dos pacientes.<sup>(21)</sup>

Estudo de Gutierrez et al.<sup>(23)</sup> apontam como solução para o agravamento da anemia megaloblástica a substituição do esquema lamivudina/AZT + efavirenz, por drogas inovadoras como o Combivir® e o Stocrim®.

Em estudo recente, Araújo e Costa<sup>(12)</sup> revelam a relação direta entre a plaquetopenia e o agravamento do quadro da infecção pelo HIV. Seu mecanismo de instalação é igualmente multifatorial, tendo a entrada do vírus franqueada pelo receptor CXCR4, e, após a entrada, a mudança na conformação morfológica do fragmento celular, e a partir deste momento, a apoptose é deflagrada. A multifatorialidade reside nas seguintes premissas:

1. Indução direta de apoptose pelo vírus;
2. Dismegacariopoese, com produção anormal de plaquetas na medula;
3. Destruição de plaquetas no sangue periférico, por reação cruzada de anticorpos contra HIV.<sup>(24)</sup>

A medula é afetada gerando decréscimo na produção, ou maturação das plaquetas, geralmente por interação com os fármacos presentes no HAART, sendo alguns deles: cotrimoxazole, pentamidine, pyrimethamine, ganciclovir, fluconazole, rifabutin, alpha-interferon, clarithromycin, didanosine, amphotericin B, indinavir, ritonavir. O mecanismo indutor da discrasia farmacológica parece estar relacionado com a indução na produção de anticorpos da classe IgG contra plaquetas nos pacientes.<sup>(25)</sup>

A Púrpura Trombocitopênica Idiopática (PTI) é, segundo a literatura, a maior causa de trombocitopenia nos pacientes com HIV, majoritária do gênero masculino, e caucasiana, com média de idade em torno dos 42 anos. A hemorragia vem acompanhada de contagem de plaquetas em torno de 50.000/mm<sup>3</sup> e ocorre em 40% dos pacientes. Já a trombocitopenia causada por infecção oportunista é mais comum na coinfeção pela *M. tuberculosis* (31%), seguida do citomegalovírus (19%).<sup>(26)</sup>

A glicoproteína de envelope gp120 parece induzir a capacidade clonogênica e induzir à apoptose por mecanismo Fas-dependente – mecanismo indutor da ativação de caspases, primordial para a ocorrência do processo de apoptose, dependendo do receptor Fas.

Por outro lado, a gp160 parece induzir as células T no processo de estímulo à hiperplasticidade medular com ação direta nas células progenitoras desta linhagem.<sup>(27)</sup>

O Antígeno Grupo Específico (gag) do HIV parece induzir a fagocitose por mononucleares, dificultando a expansão das colônias de células recém-formadas. Citocinas também são descritas com função aplásica, como a TGF-beta, pois o bloqueio desta citocina provocou tanto *in vitro*, quanto *in vivo*, uma modificação completa no quadro, com desfecho totalmente favorável.<sup>(27)</sup>

## MATERIAL E MÉTODOS

O presente artigo trata de estudo descritivo, partindo de levantamentos realizados do número de atendimentos no laboratório no período de 1º de janeiro de 2013 a 1º janeiro de 2014, visando à obtenção dos resultados de pacientes HIV positivos que compõem o perfil de assistência do antigo Laboratório de Análises Clínicas, localizado no INI-Evandro Chagas.

Como alvo de obtenção de dados referentes às alterações no hemograma de pacientes HIV positivos, objetivando comparação com literatura especializada, foram utilizados os resultados dos hemogramas de pacientes ambulatoriais e internados, atendidos no INI-Evandro Chagas, alocados na seção de hematologia do Instituto Nacional de Infectologia.

Foram analisadas as solicitações médicas de exames laboratoriais (dados brutos) preenchidas e encaminhadas à Seção de Hematologia ao longo do período pré-estabelecido. O campo "indicação clínica" das solicitações foi analisado, sendo aceito, e, portanto, contabilizados no estudo os resultados que continham a informação SIDA, HIV+, B24 (sigla do Cadastro Internacional de Doenças para HIV), ou rotina. A análise teve por finalidade definir o quantitativo de pacientes que entrariam no estudo.

O levantamento do número de hemogramas realizados na Seção de Hematologia e a comparação com o restante dos exames hematológicos foram possíveis utilizando-se o banco de dados presente na rede do laboratório de hematologia, em pasta pública, intitulada "*metasdepa*", o qual contém a estatística mensal e anual de exames realizados em cada Seção.

Conclui-se o levantamento com a seleção das alterações hematológicas encontradas nos bancos de dados como o SciELO, Lilacs, Pubmed, Medline e Google Acadêmico, com o objetivo de orientar-nos acerca das alterações hematológicas mais expressivas. Como base para a pesquisa destes mecanismos foram selecionados artigos relacionados a cada alteração discutida no hemograma, usando-se como parâmetro para a seleção a relevância da informação contida.

O levantamento bibliográfico buscou alterações típicas nestes pacientes e os possíveis mecanismos indutores destas. Foram utilizadas, portanto: anemia, pancitopenia, linfopenia, leucemização, macrocitose, presença de linfócitos reativos e plaquetopenia.

Selecionadas as alterações consideradas relevantes, utilizando-se como base a literatura, foi realizado o estudo da frequência, através de porcentagem, para demonstrar o perfil das alterações encontradas nos resultados de hemograma de pacientes HIV positivos, atendidos na unidade de estudo.

Foram incluídas neste estudo somente solicitações médicas de exames contendo hemograma, corresponden-

tes ao período mencionado, que apresentaram a indicação clínica que remeta ao HIV, sendo aceitos os termos, "rotina", "B24", "AIDS" ou "controle". Os pedidos que não apresentaram a indicação clínica foram submetidos à busca no SERVLAB (Servidor do Laboratório de Análises Clínicas), para checar a existência da informação previamente ausente na solicitação do exame. As existências das alterações foram observadas, pedido a pedido, item a item e plotadas em banco de dados organizado em planilha Excel, versão 2003 da empresa Microsoft Corporation.

Para que se possa classificar um achado como sendo uma alteração, tornou-se necessária a inclusão de pontos de corte, ou valores de referência para cada alteração. Os mesmos foram delimitados utilizando a tutela da DAIDS (Division of AIDS) da OMS, e valores do POP (Procedimento Operacional Padrão) da Seção de Hematologia.

A seguir, visualizam-se as sete alterações selecionadas e os respectivos pontos de corte:

1. Anemia – hemoglobina para homens abaixo de 14 g/dL e mulheres abaixo de 12 g/dL;
2. Leucemização – presença de características leucêmicas, como leucocitose e células blásticas na hematoscopia;
3. Pancitopenia – presença de diminuição nos valores dos elementos celulares (leucócitos < 5.000 /mm<sup>3</sup>, hemácias < 4.000.000 /mm<sup>3</sup> e plaquetas < 150.000/mm<sup>3</sup>);
4. Reatividade linfocitária – presença ou ausência de características morfológicas compatíveis com a presença de linfócitos reativos;
5. Plaquetopenia – presença de plaquetas em contagens inferiores a 150.000 /mm<sup>3</sup>;
6. Linfopenia – presença de contagens absolutas de linfócitos inferiores a 1.000 /mm<sup>3</sup>;
7. Macrocitose – presença de VCM (volume corpuscular médio).

As duas alterações hematológicas mais frequentes no nosso estudo tiveram os resultados comparados a cinco artigos selecionados para cada alteração.

### Ética

O projeto que moldou o artigo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas/FIOCRUZ, sob o parecer nº 931.546.

## RESULTADOS

O levantamento realizado nos arquivos de solicitação de exames médicos (dados brutos dos exames), realizados na Seção, como se observa na Figura 1, aponta um universo total de 22.419 exames hematológicos, no período selecionado, onde observa-se que 16.582 exames, ou seja, 74% destes são solicitações para pacientes HIV positivos, contra 5.837 exames, ou seja, 26% das solicitações corres-

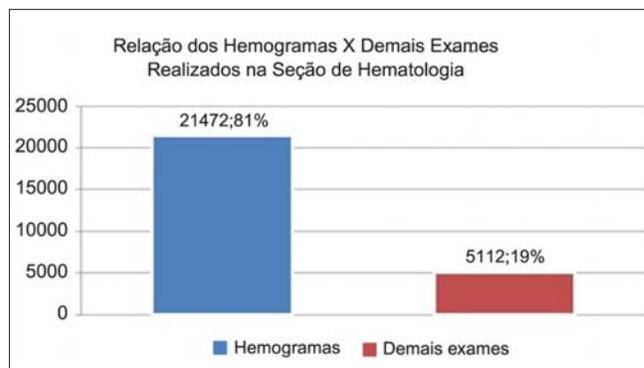


Figura 1. Gráfico representativo do número anual (1º de janeiro de 2013 a 1º de janeiro de 2014) de solicitações de hemogramas em comparação com os demais exames realizados na Seção de Hematologia.

pondentes a pacientes com outras doenças de origem infecciosas que não HIV.

Já o estudo dos arquivos de estatística da Seção demonstrou ser o hemograma o exame mais solicitado, como se observa na Figura 2, onde compreende um total de 26.583 exames, representando este total os analitos: hemograma, VHS, tempo de atividade de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativado e contagem de reticulócitos. O hemograma, como mencionado, alcançou 21.472 (81%) dos analitos solicitados.

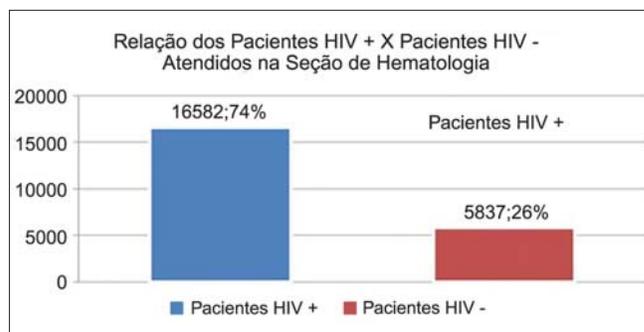


Figura 2. Gráfico representativo do número anual (1º de janeiro de 2013 a 1º de janeiro de 2014) de pacientes atendidos com HIV relatado no prontuário X total de pacientes atendidos HIV.

Após descerrarmos acerca da frequência dos pacientes infectados pelo vírus HIV atendidos e sobre o total de exames realizados na Seção, resta-nos os resultados das alterações no hemograma.

Nosso estudo incluiu neste levantamento 12.140 solicitações de hemogramas de pacientes infectados pelo vírus HIV, e como podemos observar na Figura 3, a anemia, aparece como a alteração mais recorrente, atingindo 4.450 pacientes (37%). Em seguida, os dados demonstram que a plaquetopenia é achado característico em 1.956 pacientes (16%). A macrocitose aparece em nosso estudo como uma alteração predominante em 1.644 pacientes (13%) das solicitações analisadas. Duas alterações mostraram-se

correlatas na frequência e são elas a linfopenia e a reatividade linfocitária, pois aparecem no estudo com 12% de frequência, ou 1.411 e 1.420 pacientes respectivamente. A pancitopenia surge com expressivos 1.259 casos (10%) dos atendimentos na seção.

Embora se suspeitasse, não foi possível encontrar pacientes portadores de leucemização – evolução do quadro hematológico para a leucemia.

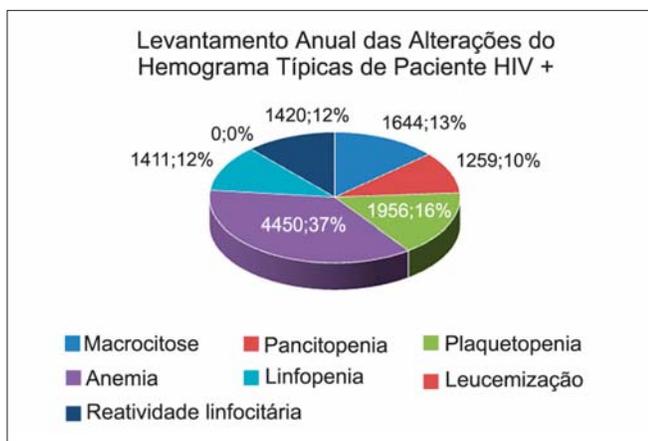


Figura 3. Gráfico representativo da frequência anual (1º de janeiro de 2013 a 1º de janeiro de 2014) das alterações do hemograma encontradas em pacientes com HIV na Seção de Hematologia

## DISCUSSÃO

Os resultados apontam, como exposto, para o predomínio do atendimento a pacientes portadores do vírus HIV, o que, por si só, suscitava-nos uma necessidade de maior atenção a este grupo. Os resultados da prevalência do hemograma no grupo em estudo corroboram com os apontamentos da literatura, que indicam a importância do hemograma frente o acompanhamento dos pacientes infectados.<sup>(27)</sup>

Tal argumento se justifica pelo melhor custo x benefício dentre todos os analitos, possibilitando monitorar a evolução da resposta do paciente à TARV, o estado pós-transfusional, estimar a contagem dos linfócitos T CD4 positivo, pela contagem absoluta dos linfócitos, informar a adesão ao tratamento pela ocorrência de macrocitose, além de discrasias e alterações na hematoscopia que, mesmo tênues, podem se mostrar relevantes.

A anemia recebe destaque nos achados em literatura com 60% a 80% de prevalência, porém, em nosso estudo, a anemia, embora igualmente prevalente, mostra 37% dos pacientes com tal característica.<sup>(12)</sup>

Esses dados demonstram como a anemia é comum nos pacientes em tratamento, ou com o quadro grave. Como a anemia está associada frequentemente à discrasia, pode-se inferir que a diminuição da frequência de anemia ao longo do tempo tenha sido provocada, dentre ou-

tros fatores, pela oferta contemporânea de ARV de menor toxicidade.

Extrapolando os nossos resultados e comparando-os com artigos de referência encontramos estudos precursores como o de Mocroft,<sup>(28)</sup> destacando, no ano de 1999, um percentual de 58%, valor muito semelhante ao encontrado por Ruiz,<sup>(15)</sup> cuja pesquisa revelou uma prevalência de anemia em pacientes com HIV positivo da ordem de 60%, um pouco maior do que nosso estudo. Já em Daminelli,<sup>(20)</sup> a frequência de anemia foi de 63%. Avançando, temos Jaganath,<sup>(13)</sup> cujo achado beira os 43%. Importante salientar que, como já foi dito, observamos uma diminuição da anemia nos estudos ao longo do tempo. (Tabela 1).

Tabela 1 - Comparação entre os valores encontrados de anemia no estudo, em relação a 5 artigos selecionados

Artigos	% Anemia Encontrada
Mocroft, 1999	58%
Ruiz, 2003	60%
Daminelli, 2010	63%
Jaganath, 2014	43%
Araújo e Costa, 2014	25%
Artigo, 2014	37%

A plaquetopenia aparece, como proposto, a segunda alteração hematológica em frequência, com 1.956 (16%) solicitações com este perfil. Observando a literatura e comparando com cinco trabalhos de referência, estima-se o perfil da plaquetopenia na população HIV positivo.

No primeiro trabalho utilizado, Sloand<sup>(29)</sup> encontrou 21,2% de frequência em estudo realizado com 1.004 pacientes e diferentes estágios da infecção pelo vírus HIV. Colebunders<sup>(30)</sup> prevê 40% em seu estudo como sendo uma marca média de plaquetopenia nestes pacientes. Em outro artigo, Alves<sup>(31)</sup> revela-nos uma prevalência de plaquetopenia de 8,1%, menor do que no nosso estudo. Já Nascimento<sup>(26)</sup> relata que 43,6% dos pacientes estudados apresentaram a alteração. O caráter variável da plaquetopenia nestes pacientes pode estar associado à multifatorialidade da causa e à gravidade do quadro. A variação é reconhecida na literatura, como apontado por Kelly,<sup>(32)</sup> que destaca a ocorrência de plaquetopenia na população em estudo de 5% a 30%. (Tabela 2).

A macrocitose, como já se esperava, surge com 1.644 solicitações (13%), e pode revelar-nos, assim como apontado em literatura, um excelente marcador de adesão e regularidade de tratamento, já que, como explicitado anteriormente, aparece como a discrasia típica do AZT, por exemplo. O atendimento do INI/Evandro Chagas, ambulatorial, atesta essa conclusão.

Tabela 2 - Comparação entre os valores encontrados de plaquetopenia no estudo, em relação a 5 artigos selecionados

Artigos	% Plaquetopenia Encontrada
Sloand, 1992	21,2%
Colebunders, 2004	40%
Alves, 2011	8,1%
Nascimento, 2012	43,6%
Araújo e Costa, 2014	20%
Artigo, 2014	16%

A contagem absoluta dos linfócitos tem se mostrado de extrema relevância no acompanhamento do tratamento antirretroviral, servindo de opção prévia à citometria de fluxo, com bom custo e benefício, alertando o clínico para as alterações quantitativas.

A reatividade linfocitária é elemento característico nos pacientes HIV+, pelo próprio mecanismo de ativação celular dos linfócitos infectados. Parece-nos interessante o fato de que tanto a linfopenia quanto a reatividade linfocitária tenham atingidos números muito semelhantes, o que mostra relação entre as duas alterações.

Já a pancitopenia, com 10% em nosso estudo, representa elemento associado à gravidade, ou agravamento do quadro clínico, determinando agressão medular possivelmente proporcionada pela ação dos antirretrovirais.

O resultado exposto corrobora com a preocupação dos pesquisadores em HIV no sentido de buscar alternativas farmacológicas de menor poder deletério à medula.

## CONCLUSÕES

Os números encontram eco na literatura e corroboram a importância de se ampliar a discussão sistemática da ação dos antirretrovirais no quadro laboratorial dos pacientes infectados, assim como o estabelecimento de novas alternativas terapêuticas que diminuam as consequências hematológicas para os pacientes.

### Agradecimentos

Ao Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas pela colaboração e atenção à pesquisa, assim como a Seção de Hematologia da mesma unidade, representada pelo seu corpo técnico.

### Abstract

*The hematology laboratory Nacional Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas, has a service profile specially dedicated to patients with HIV. The CBC has frequent changes, which requires monitoring, aiming at the quality of the interpretation results. We conducted a survey in the period from January 1st, 2013 to January 1st, 2014 for obtaining epidemiological picture of the disease, antiretroviral treatment, searching for evidence the dyscrasias and their causes. They compared the data*

*of changes in blood counts of HIV + patients, the hematology laboratory with literature data, relating them to more frequent changes in blood count classified according to cutoff recommended by the Division of AIDS (DAIDS). Obtained total of 22,419 records of test requests with 16,582 (74%) blood tests for HIV + patients, 12,140 of these blood counts. Among the selected changes, anemia was found in 4450 (37%) patients, thrombocytopenia proved finding characteristic in 1,956 (16%) patients, and macrocytosis was prevalent in 1644 (13%) patients. The lymphopenia and lymphocyte reactivity at 12% frequency, or 1,411 and 1,420 patients, respectively. The pancytopenia cares about 1,259 (10%) records. The numbers correspond to that described in the literature and confirm the importance of broadening the discussion on the action of antiretroviral drugs in the body.*

### Keywords

*HIV; Antiretroviral therapy, Highly active; Hematology*

## REFERÊNCIAS

- Moraes DCA, Oliveira RCC, Costa FSG. Adesão de homens vivendo com HIV/Aids ao tratamento antirretroviral. *Esc Anna Nery* 2014;18(4):676-681
- Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - Aids e DST. Ano II, nº1. 2013. 65 p.
- Martins TA, Kerr LRF, Kendall C. Cenário epidemiológico da infecção pelo HIV e AIDS no mundo. *Revista Fisioterapia e Saúde Funcional*. Ceará. v. 3, n. 1, p. 4-7. 2014.
- Paschoal EP, Santo CCE, Gomes AMT. Adesão à terapia antirretroviral e suas representações para pessoas vivendo com HIV/AIDS. *Esc. Anna Nery*. Rio de Janeiro, v. 18, n. 1, p. 32-40. 2014
- Bazin GR, Gaspar MCS, Silva NCXM. Terapia antirretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV: o que sabemos após 30 anos de epidemia. *Caderno de Saúde Pública*. Rio de Janeiro. v. 30, n. 4, p. 687-702. 2014.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Adultos Vivendo com HIV/AIDS. Brasília, 2013. 75 p.
- De Santis GC, Brunetta DM, Vilar FC, Brandão RA, de Albernaz Muniz RZ, de Lima GM, et al. Hematological abnormalities in HIV-infected patients. *Int J Infect Dis*. 2011 Dec;15(12):e808-11..
- Wallach J. Interpretação de exames laboratoriais. 6a. ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2013.
- Redig AJ, Berliner N. Pathogenesis and clinical implications of HIV-related anemia in 2013. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:377-81.
- Medeiros EAS, Bakowski E, Sassi SJC. Eventos adversos relacionados à profilaxia anti-retroviral em acidentes ocupacionais. *Revista de Saúde Pública*. v. 41, n. 2, p. 294-296. 2007.
- Tesfaye Z, Enawgaw B. Prevalence of anemia before and after initiation of highly active antiretroviral therapy among HIV positive patients in Northwest Ethiopia: a retrospective study. *BMC Res Notes*. 2014 Oct 22;7:745;
- Araújo MM, Costa SHN. Alterações hematológicas em pacientes portadores de infecção pelo vírus HIV. *Revista Estudos*, Universidade de Campo Grande. Goiânia. v. 41, n. 3, p. 559-565. 2014.
- Jaganath D, Walker AS, Ssali F, Musiime V, Kiweewa F, Kityo C, et al. HIV-associated anemia after 96 weeks on therapy: determinants across age ranges in Uganda and Zimbabwe. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2014 Jun;30(6):523-30.
- Bhowmik A, Benerjee P. Hematological manifestation in HIV infected children. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015 Feb;25(2):119-23.
- Ruiz O, Díaz D, Castillo O, Reyes R. Anemia carencial y SIDA. *Anales de la Facultad de Medicina*. Vol. 64, Nº 4 - 2003.
- Meidani M1, Rezaei F, Maracy MR, Avijgan M, Tayeri K. Prevalence, severity, and related factors of anemia in HIV/AIDS patients. *J Res Med Sci*. 2012 Feb;17(2):138-4.

17. Takuva S, Maskew M, Brennan AT, Sanne I, MacPhail P, Fox MP. Anemia among HIV-Infected Patients Initiating Antiretroviral Therapy in South Africa: Improvement in Hemoglobin regardless of Degree of Immunosuppression and the Initiating ART Regimen. *Journal of Tropical Medicine*. Volume 2013 (2013), Article ID 162950, 6 pages.
18. Tripathi AK, Misra R, Kalra P, Gupta N, Ahmad R. Bone marrow abnormalities in HIV disease. *J Assoc Physicians India*. 2005 Aug;53:705-10.
19. Shah I, Murthy A. Bone marrow abnormalities in HIV infected children, report of three cases and review of the literature. *J Res Med Sci*. 2014 Feb;19(2):181-3.
20. Daminelli EM, Tritinger A, Spada C. Alterações hematológicas em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana submetidos à terapia antirretroviral com e sem inibidor de protease. *Rev. Bras. Hematol Hemoter*. 2010;32(1).
21. Oliveira OC, Oliveira RA, Souza Ldo R. Impact of antiretroviral therapy on occurrences of macrocytosis in patients with HIV/AIDS in Maringá, State of Paraná. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2011 Jan-Feb;44(1):35-9. [Article in Portuguese].
22. KIM AH, Jang W, Kim Y, Park YJ, Han K, Oh EJ. Mean Corpuscular Volume (MCV) values reflect therapeutic effectiveness in zidovudine-receiving HIV patients. *J Clin Lab Anal*. 2013 Sep;27(5):373-8.
23. Gutierrez FJ, Amariles P, Galindo J, Mueses HF, Agudelo JF, Hincapie JA. Effectiveness and safety of generic lamivudine/zidovudine/efavirenz in HIV+ patients. Phase IV study and comparison with generic and innovator drugs. *Vitae, Revista de La Facultad de Química Farmacéutica*. Medellín. v. 20, n. 1, p. 30-40. 2013.
24. Vaughan J, Wiggill T, Munster M. Immature platelet fraction levels in a variety of bone marrow pathologies in South African HIV-positive patients with thrombocytopenia. *Hematology*. 2014 Oct;19(7):417-23.
25. Fan HW, Guo FP, Li YJ, Li N, Li TS. Prevalence of thrombocytopenia among Chinese adult antiretroviral-naïve HIV-positive patients. *Chin Med J (Engl)*. 2015 Feb 20;128(4):459-64.
26. Nascimento FG, Tanaka PY. Thrombocytopenia in HIV-Infected Patients. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2012 Jun;28(2):109-11.
27. Dhurve SA. Bone Marrow Abnormalities in HIV Disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013 Jun 3;5(1):e2013033.
28. Mocroft A, Kirk O, Barton SE, Dietrich M, Proenca R, Colebunders R, et al. Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. EuroSIDA study group. *AIDS*. 1999 May 28;13(8):943-50.
29. Sloand EM, Klein HG, Banks SM, Varedzlis B, Merrit S, Pierce P. Epidemiology of thrombocytopenia in HIV infection. *Eur J Haematol*. 1992 Mar;48(3):168-72.
30. Colebunders R, Schacht C, Vanwolleghem T, Callens S. Lopinavir/ritonavir- and indinavir-induced thrombocytopenia in a patient with HIV infection. *Int J Infect Dis*. 2004 Sep;8(5):315-6.
31. Alves LAGB, Silveira MF, Pinheiro CAT, Stoffel PC, Pieniz C, Rozenhal RM. Prevalência de alterações hematológicas em mulheres com HIV/ Aids assistidas em serviço especializado: relato de série de casos. *Revista da AMRIGS, Porto Alegre*, 55 (4): 324-326, out.-dez. 2011.
32. Metcalf Pate KA, Mankowski JL. HIV and SIV associated thrombocytopenia: an expanding role for platelets in the pathogenesis of HIV. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2011 Summer;8(1-2):e25-e32.

---

Correspondência

**Rodrigo Corrêa Carvalho**  
Fundação Oswaldo Cruz  
Av. Brasil, 4365 - Manguinhos  
21040-360 – Rio de Janeiro, RJ

# Lesões precursoras do câncer uterino em mulheres HIV-positivo e sua relação com linfócitos CD4<sup>+</sup> e carga viral do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle – UNIRIO

*Precursor lesions of cervical cancer in HIV-positive women and their relationship with CD4<sup>+</sup> and viral load Gaffrée and Guinle University Hospital – UNIRIO*

Maria Conceição da Silva Maia<sup>1</sup>

Yara Lucia Mendes Furtado De Melo<sup>2</sup>

Fabiano Lacerda Carvalho<sup>3</sup>

Fernando Raphael De Almeida Ferry<sup>4</sup>

Mário Lucio Cordeiro Araujo Junior<sup>5</sup>

Daniela Alves Santana<sup>6</sup>

## Resumo

**Objetivo:** Associar as alterações citológicas do colo uterino com a carga viral e a contagem de CD4<sup>+</sup> das pacientes portadoras do vírus HIV. **Métodos:** O estudo realizado foi transversal e prospectivo, sendo 112 mulheres examinadas, e o exame citológico foi colhido no HUGG e corado pela técnica de Papanicolaou na SITEC/ INCA. A carga viral e contagem de CD4<sup>+</sup> foram retiradas dos prontuários das pacientes. **Resultados:** A frequência das alterações citológicas foi de 15,2%, sendo 7,1% de LSIL, 4,5% de ASCUS e 3,6% de HSIL. Pacientes com CD4<sup>+</sup> menor que 200 células ou sem adesão ao tratamento apresentaram maior frequência de alterações citológicas; pacientes com CD4<sup>+</sup> maior que 500 células e carga viral indetectável apresentaram menor frequência de alterações citológicas. **Conclusão:** Esses resultados demonstraram que houve maior frequência de alterações citológicas nas mulheres com menor contagem de CD4<sup>+</sup> ou sem adesão ao tratamento, demonstrando uma maior associação de alterações citológicas nas mulheres com doenças que provocam imunossupressão e reforçando a importância do rastreamento do câncer de colo uterino nas mulheres HIV positivo.

## Palavras-chave

Neoplasias do colo do útero; HIV; Citodiagnóstico

## INTRODUÇÃO

O exame colpocitológico é importante no diagnóstico de lesões precursoras do câncer do colo uterino.<sup>(1)</sup> No Brasil, este teste é recomendado como estratégia de rastreamento para mulheres a partir de 25 anos, prosseguindo até os 64 anos de idade, sendo interrompidos após essa idade quando tiverem dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos.<sup>(2)</sup> O intervalo entre os exames deve ser de três anos após dois exames anuais consecutivos considerados normais.<sup>(2)</sup>

De acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), o câncer de colo de útero é uma doença definidora de AIDS (Síndrome de Imunodeficiência Adquirida) desde o início da década de 90. O Papilomavírus huma-

no (HPV) foi considerado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) o agente etiológico do câncer do colo uterino, evidenciado pelo intermédio de estudos epidemiológicos e moleculares. Entretanto, um grande percentual de mulheres infectadas pelo HPV não desenvolve doença invasiva ou mesmo precursora do colo uterino, pois elimina o vírus por um processo natural (clareamento). Provavelmente este processo de eliminação natural envolve mecanismos de imunidade celular.<sup>(3)</sup> As mulheres com o Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV positivo) são mais vulneráveis ao câncer do colo do útero<sup>(4)</sup> em função da imunossupressão induzida pelo HIV, que nesta população produz com maior grau de severidade a evolução de lesões cervicais.<sup>(5,6)</sup> Sendo assim, as Diretrizes Brasileiras recomendam que o exame em mulheres portadoras de HIV deva ser realizado semestralmente

<sup>1</sup>Mestre em infecção HIV/AIDS e hepatites virais/Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>2</sup>Doutorado em Ciências Cirúrgicas/Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>3</sup>Doutor em Doenças Parasitárias/INCA/Universidade Iguazu – Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>4</sup>Doutorado em Parasitologia Veterinária. Diretor Geral do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle – Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>5</sup>Doutor em Fisiologia Endócrina/INCA – Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>6</sup>Especialista em Citologia Clínica/INCA – Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Instituição: Instituto Nacional de Câncer – Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Artigo recebido em 17/06/2016

Artigo aprovado em 28/11/2016

DOI: 10.21877/2448-3877.201600515

após o diagnóstico da doença; se o resultado do preventivo for negativo, o exame passa a ser repetido anualmente. No entanto, em se tratando de mulheres com CD4 abaixo de 200 células por milímetro cúbico, será mantida a colheita semestral até melhorar o estado imunológico destas mulheres, visto que a prevalência aumentada das alterações citológicas está associada à baixa contagem de CD4 e carga viral positiva e confirmando o fato de que as lesões do colo do útero aliadas ao CD4 baixo (<200) e carga viral alta (>10.000 cópias por mL) sejam três vezes mais elevadas nestas mulheres quando comparadas às soronegativas.<sup>(3,7)</sup>

O objetivo do nosso estudo foi analisar as alterações citológicas de mulheres HIV positivo e associar estas alterações à contagem de CD4 e à carga viral no ambulatório de imunologia e patologia cervical do HUGG.

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudo transversal e prospectivo em pacientes HIV positivo do HUGG. Foram coletados os materiais biológicos para os exames colpocitológicos e aplicação de questionário para coleta de dados epidemiológicos.

A coleta de material para a citologia oncológica foi realizada com espátula de Ayre e escova Campos da Paz, sendo fixada em álcool absoluto e enviada ao Serviço de Anatomia Patológica do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estas amostras foram coradas pelo método de Papanicolaou, sendo analisadas por uma bióloga especialista em citologia e revisadas por um médico patologista. As pacientes estudadas foram divididas em dois grupos: Positivo (mulheres que apresentaram lesões no resultado do preventivo ginecológico, desde as atipias de significado indeterminado, segundo a classificação de Bethesda (ASCUS), lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL) e lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL) e o grupo negativo, cujas pacientes apresentaram resultados negativos em seus exames colpocitológicos, com citologia inflamatória e atrofia com inflamação.

Os resultados dos exames colpocitológicos foram emitidos segundo a classificação da Nomenclatura Brasileira para Laudos Cervicais.<sup>(8)</sup> Mulheres histerectomizadas foram excluídas do projeto, assim como as que apresentaram amostras insatisfatórias em seus exames citopatológicos.

Os dados laboratoriais foram coletados dos prontuários das pacientes em acompanhamento ambulatorial, incluindo o nível de TCD4 e Carga Viral.

Todas as mulheres receberam uma explicação do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Gafrée e Guinle, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, CAEE: 42785515.4.0000.5258.

## RESULTADOS

A média da idade das mulheres selecionadas foi de 45,6 anos (variando entre 22 e 72 anos). O percentual de positividade encontrado nas 112 amostras colpocitológicas analisadas foi de 15,2%, sendo a alteração mais frequente a lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL). Os resultados encontrados estão na Tabela 1.

Tabela 1 - Resultados dos exames colpocitológicos

Resultado da Colpocitologia	n	%
Atrofia com inflamação	8	7,1
Inflamação	87	77,7
ASC-US	5	4,5
LSIL	8	7,1
HSIL	4	3,6

Mulheres com CD4 atual abaixo de 200 células apresentaram maior frequência de resultado positivo na citologia (OR:6,18, IC:95%, 1,63-23,39, p= 0,012). As mulheres com CD4 maior que 500 apresentaram menor frequência de resultado positivo na citologia (OR:3,93, IC:95%, 1,28-12,09, p=0,016) (Tabela 2).

Mulheres com carga viral indetectável tiveram menor frequência de alterações citológicas do que as mulheres com carga viral detectável. Esta associação mostrou significância estatística (OR:0,21, IC:95%, 0,06-0,71, p=0,016) (Tabela 2).

Tabela 2 - Resultado da citologia em relação à carga viral, contagem de CD4 atual e adesão ao tratamento

Parâmetro Laboratorial	Resultado citológico			
	Negativo	Positivo	Total	
Contagem CD4* atual	(n/%)	(n/%)	(n/%)	
< 200	6 (6,3)	5 (29,4)	11 (9,8)	p=0,012
200 a 350	14 (14,7)	4 (23,5)	18 (16,1)	
351 a 500	16 (16,8)	3 (17,6)	19 (17,0)	
> 500	59 (62,1)	5 (29,4)	64 (57,1)	p=0,016
Carga Viral atual (x1000 cópias)	(n/%)	(n/%)	(n/%)	
Indetectável	85 (89,5)	11 (64,7)	96 (85,7)	p=0,016
10 e 50	5 (5,3)	2 (11,8)	7 (6,3)	
50 a 100	2 (2,1)	1 (5,9)	3 (2,7)	
100 a 500	1 (1,1)	3 (17,6)	4 (3,6)	
> 500	2 (2,1)	0 (0,0)	2 (1,80)	
Adesão	(n/%)	(n/%)	(n/%)	
Não	20 (21,05)	9 (52,94)	29 (25,89)	p=0,013
Sim	75 (78,95)	8 (47,06)	83 (74,11)	

Em relação à adesão ao uso do tratamento antirretroviral (TARV), observou-se maior frequência de alterações citológicas no grupo não aderente ao tratamento e esta associação mostrou significância estatística (OR:4,22,IC:95%, 1,44-12,33, p=0,013) (Tabela 2)

A contagem de CD4+ das mulheres que apresentaram alterações citológicas (grupo positivo) foi menor do que nas mulheres com perfil inflamatório (grupo negativo). Antes de iniciada a terapia antirretroviral, os valores de CD4+ foram praticamente iguais.

Em relação à carga viral das mulheres HIV positivo, foi observado que as mulheres do grupo positivo (com alterações citológicas), apresentaram valores médios abaixo das pacientes do grupo negativo (inflamatório), antes e após o início do tratamento, com diferença estatística significativa entre os grupos. A Tabela 3 ilustra os valores medianos de CD4 e a carga viral, antes e após a terapia antiretroviral.

Tabela 3 - Carga viral e CD4 médios antes e após terapia antirretroviral classificados por resultados da citologia

Dados	Classe Citologia		p valor
	Negativo	Positivo	
Carga viral			
Atual	122.268	83.939	<0,0001
Antes	123.858	27.377	<0,0001
CD 4			
Atual	715	509	<0,0001
Antes	392	389	0,168

## DISCUSSÃO

A colpocitologia é o principal método utilizado para o rastreamento do câncer do colo uterino e de suas lesões precursoras.<sup>(1,2)</sup>

Em nosso estudo observamos que os níveis de CD4+ e a carga viral são fatores que predispõem a lesões suspeitas de malignidade em mulheres com HIV, além da falta de adesão à terapia antirretroviral, pois aquelas que não aderiram ao tratamento apresentaram maior risco de resultado positivo em seus exames colpocitológicos.

Pacientes com CD4+ menor que 200 células apresentaram maior risco de resultado positivo na citologia, demonstrando a importância da realização do exame preventivo em períodos menores em pacientes HIV positivo com baixa imunidade e ratificando as normas do Ministério da Saúde,<sup>(9)</sup> que, em se tratando de mulheres com CD4+ abaixo de 200 células por mm<sup>3</sup> com citologia positiva, será mantida a coleta semestral até melhorar o estado imunológico destas pacientes.

Os resultados também demonstraram que pacientes com CD4+ maior que 500 células e carga viral indetectável apresentaram menor risco de resultado positivo na citologia.

Coelho et al.,<sup>(10)</sup> em estudo com 115 esfregaços citopatológicos, no qual 32 exames pertenciam a um grupo controle (sem lesões) e os 83 restantes eram citologias alteradas (com lesões de LSIL e HSIL), ao compararem os resultados citopatológicos dos dois grupos, segundo as diferentes contagens de células de CD4+, não observaram diferença de distribuição estatisticamente significativa (p=0,08), embora 25,3% das pacientes com lesões (21 casos) tenham apresentado contagem de células CD4+ abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>, em comparação a três casos (9,4%) do grupo controle (n=32). Os resultados de Coelho et al.<sup>(10)</sup> são semelhantes aos encontrados em nosso estudo, no qual não houve diferença estatisticamente significativa (p=0,09), mostrando, contudo, uma tendência do grupo positivo a apresentar contagem de CD4 mais baixas.

Em relação à carga viral dos pacientes de Coelho et al.,<sup>(10)</sup> esta mostrou-se associada às lesões (p=0,013) e foi mais elevada em 25% das pacientes cujos exames citopatológicos apresentaram neoplasia intraepitelial cervical (NIC) em grau mais elevado.

Outro estudo realizado por Zimmermann et al.,<sup>(11)</sup> em 87 mulheres soropositivas para o HIV, mostrou que a associação entre a média da contagem de linfócitos TCD4+ e a gravidade da lesão intraepitelial não foi significativa (p=0,901).

Estudo realizado por Sopracordevole et al.,<sup>(12)</sup> na Universidade da Califórnia, verificaram que o risco de neoplasia intraepitelial cervical é maior em pacientes com contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 200 células/mm<sup>3</sup>. Da Silva et al.,<sup>(13)</sup> ao estudarem 310 mulheres HIV positivo no Amazonas concluíram que aquelas que apresentaram lesões de alto grau (HSIL) e contagem de células TCD4+ <200 cels/mm<sup>3</sup> (p<0,001) apresentaram maior risco à infecção pelo HPV.

Em nosso estudo verificamos que as mulheres com CD4+ atual abaixo de 200 células apresentaram maior risco e as mulheres com CD4+ maior que 500 apresentaram menor risco de resultado positivo na citologia.

Em relação às lesões, em nosso estudo, a lesão intraepitelial de baixo grau associada ao HPV (LSIL) representou 7,1% das amostras estudadas, a lesão intraepitelial de alto grau (HSIL) com 3,6% e as atipias de grau indeterminado no epitélio escamoso (ASCUS) com 4,5%. O percentual de positividade da citologia para lesões foi de 15,2%.

Ferreira et al.,<sup>(14)</sup> em estudo de trinta mulheres portadoras do HIV encontraram 10% de lesões intraepiteliais no grupo investigado, sendo 6,6% diagnosticadas LSIL e 3,3% HSIL, valores próximos dos encontrados em nosso estudo.

Melo et al.,<sup>(15)</sup> em Belo Horizonte, realizaram citologia de trezentas mulheres, e a citologia com resultado negativo somou 84,2% das amostras negativas, semelhantes aos 84,8% encontrados em nosso estudo, e as lesões de alto

grau e baixo grau juntas somaram 15,8%, um pouco acima dos 10,7% de nosso estudo.

Os estudos de Silva et al.<sup>(13)</sup> em 310 pacientes HPV positivo e negativo, encontraram como resultados 88,1% de amostras negativas, 9,4% de LSIL e 2,6% de HSIL. Chalermchockcharoenkit et al.,<sup>(16)</sup> na Tailândia, em 821 mulheres HIV positivo encontraram 84,5% de amostras negativas, 2,8% de ASCUS, 8,5% de LSIL, 3,5% de HSIL e 0,6% de células escamosas atípicas, não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H), valores próximos dos encontrados em nosso estudo.

Getinet et al.<sup>(17)</sup> encontraram na Etiópia, em 197 pacientes HIV positivo, 82,2% de amostras negativas, 5,6% de ASCUS, 6,1% de LSIL, 5,1% de HSIL e 1,0% de carcinoma escamoso. Kreitchmann et al.,<sup>(18)</sup> em Porto Alegre, encontraram amostras negativas em 82,5%, ASCUS em 6,2%, LSIL em 8,7%, HSIL em 2,4% e carcinoma invasor em 0,1%, valores semelhantes aos encontrados em nosso estudo, apenas com a diferença de terem encontrado carcinoma epidermoide.

Brock,<sup>(19)</sup> em Manaus, em 2005, encontrou 83,9% de amostras negativas, 3,0% de ASCUS, 11,1% de LSIL e 2,0% de HSIL, resultados com lesão de baixo grau acima dos encontrados em nosso estudo, porém com amostras negativas bem próximas do nosso estudo.

Lemos et al.,<sup>(20)</sup> em Goiânia, em 125 pacientes soropositivas obtiveram resultados semelhantes aos anteriores com 87,2% de negativas, 4,8% de ASCUS, 6,4% de LSIL e 0,8% de HSIL.

Camargo et al.,<sup>(21)</sup> na Colômbia, em 2014, encontraram 68,5% de amostras negativas, 11,1% de ASCUS, 18,1% de LSIL e 2,3% de HSIL.

Em estudo de Ceccato Junior et al.,<sup>(22)</sup> com 202 mulheres HIV positivo de Belo Horizonte, a prevalência de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) foi de 15,3%, acima do resultado encontrado em nosso estudo, que foi de 10,7%.

Em nosso estudo, os resultados encontrados foram semelhantes aos encontrados por Getinet et al.,<sup>(17)</sup> Chalermchockcharoenkit et al.,<sup>(16)</sup> Silva et al.,<sup>(13)</sup> Kreitchmann et al.,<sup>(16)</sup> Brock<sup>(17)</sup> e Lemos et al.<sup>(18)</sup> Apenas Camargo et al.<sup>(21)</sup> obtiveram índices inferiores de positividade, com maior índice de LSIL e ASCUS em relação aos demais.

Apenas Getinet et al.<sup>(17)</sup> e Kreitchmann et al.<sup>(16)</sup> encontraram resultados de carcinoma escamoso invasor, diferente do encontrado no nosso estudo.

## CONCLUSÃO

O nosso estudo obteve índices de positividade nas amostras colpocitológicas semelhantes aos encontrados por diversos autores, e observamos uma associação entre a presença de alteração citológica com menor contagem de CD4 e maior carga viral. Houve também a associação en-

tre a adesão ao tratamento e menor frequência de alterações citológicas. Nossos resultados reforçam os dados da literatura que apontam que as mulheres com doenças que provocam imunossupressão, como HIV/AIDS, devem ser rigorosamente submetidas ao programa de rastreamento do câncer de colo uterino.

### Abstract

**Objective:** To associate cervical lesions with viral load and CD4+ counts of HIV positive women. **Methods:** The study was cross-sectional and descriptive involving 112 patients with HIV infection. Pap smear was collected at HUGG and stained by the Papanicolaou method. All cytology examination was done in INCA. Viral load and CD4+ count were taken from medical records. **Results:** The positivity rate of cytology lesions was 15.2%, 7.1% of LSIL, 4.5% of ASC-US and 3.6% of HSIL. Patients with CD4+ counts less than 200 cells or without adherence to treatment had higher risk of positive result and the patients with CD4 counts greater than 500 cells and an undetectable viral load were less likely to have positive cytology results. **Conclusion:** These results showed a higher frequency of cytological abnormalities in women with lower CD4+ count or without adherence to treatment demonstrating a greater association of cytological abnormalities in women with diseases that cause immunosuppression and reinforcing the importance of screening for cervical cancer in HIV positive women.

### Keywords

Uterine cervical neoplasms; HIV; Cytodiagnosis

## REFERÊNCIAS

- Melo MB, Barbosa MA, Souza PR. Satisfação no trabalho da equipe de enfermagem: revisão integrativa. Rev Latino Am Enfermagem. 2011. Jul-ago.
- Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. - 2. ed. rev. atual. - Rio de Janeiro: INCA, 2016.
- Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer - Burden and assessment of causality. J Natl Cancer Inst Monogr. 2003;(31):3-13.
- 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Recomm Rep. 1992 Dec 18;41(RR-17):1-19.
- Araújo ACL, Melo VH, Castro LPF, Guimarães MDC, Aleixo AW, Silva ML. Associação entre a carga viral e os linfócitos T CD4+ com as lesões intra-epiteliais do colo uterino em mulheres infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana. Rev Bras Ginecol Obstet. 2005;27(3):106-11.
- Azevedo VNG, Dias Junior LB, Denachki S, Lima FAS. Frequência das neoplasias intraepiteliais cervicais em mulheres portadoras do vírus imunodeficiência humana adquirida. Revista Paraense de Medicina. 2006;20(2):35-9.
- Rachid M, Schechter M. Manual de HIV/AIDS. 8ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2005.
- Brasil. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação-Geral de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede. Nomenclatura brasileira para laudos citopatológicos cervicais. - 3. ed. - Rio de Janeiro : Inca, 2012.
- Brasil. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Divisão de Apoio à Rede de Atenção Oncológica. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: INCA, 2011.

10. Coelho RA, Facundo MKF, Nogueira AL, Sakano CRSB, Ribalta JCL, Baracat EC. Relação entre diagnóstico citopatológico de neoplasia intra-epitelial cervical e índices de células CD4+ e de carga viral em pacientes HIV-soropositivas. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria*.2004; 26(2):97-102.
11. Zimmermann JB, Melo VH, Castro LPF, Alves MJM, Zimmermann SG, Castillo DMD. Associação entre a contagem de linfócitos T CD4+ e a gravidade da neoplasia intra-epitelial cervical diagnosticada pela histopatologia em mulheres infectadas pelo HIV. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria*.2006; 28(6):345-51.
12. Sopracordevole F, Campagnutta E, Parin A, Vaccher E, Volpe R, Scarabelli C. Squamous intraepithelial cervical lesions in human immunodeficiency virus-seropositive women. *J Reprod Med*. 1996;41(8):586-90.
13. Silva L, Miranda A, Batalha R, Ferreira L, Santos M, Talhari S. High-risk human papillomavirus and cervical lesions among women living and HIV/AIDS in Brazilian Amazon, Brasil. *Braz J Infect Dis*. 2015 Nov-Dec;19(6):557-62.
14. Ferreira H, Lala ERP, Borba KP. Rastreamento de neoplasia intracervical em um grupo de mulheres portadores de vírus da imunodeficiência humana. Procura por neoplasia intracervical em mulheres soropositivas. *Publ. UEPG. Ci. Biol. Saúde*. 2006;12(3):7-12.
15. Melo VH, Araujo ACL, Rio SMP, Castro LPF, Azevedo AA, Castro MM. Problemas ginecológicos mais frequentes em mulheres Soropositivas para o HIV. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria*. 2003;25(9):661-666.
16. Chalermchokcharoenkit A, Chayachinda C, Thamkhantho M, Komoltri C. Prevalence and cumulative incidence of abnormal cervical cytology among HIV-infected Thaiwomen: a 5.5-year retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2011;11(8). Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/8>. Acesso em 20 set 2015.
17. Getinet M, Gelaw B, Sisay A, Mahmoud EA, Assefa A. Prevalence and predictors of Pap smear cervical epithelial cell abnormality among HIV-positive and negative women attending gynecologicalexamination in cervical cancer screening center at Debre Markos referral hospital, East Gojjam, Northwest Ethiopia. *BMC Clinical Pathology*.2015;15(16). Disponível em: <https://bmcclinpathol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12907-015-0016-2>. Acesso em 20 set 2015.
18. Kreitchmann R, Bajotto H, da Silva DA, Fuchs SC. Squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women: prevalence, incidence, progression and regression. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Nov;288(5):1107-13.
19. Brock MF. Alterações citológicas em pacientes portadoras do vírus HIV atendidas na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas. Dissertação (Mestrado). Manaus, Universidade do Estado do Amazonas - Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, 2005.
20. Lemos PAP, García-Zapata MTA, Tavares SBN. Cervical Cytopathology in a Population of HIV-Positive and HIV-Negative Women. *Journal of Tropical Medicine*. 2012 doi:10.1155/2012/869758. Article ID 869758 4 pages. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/jtm/2012/869758/abs/>. Acesso em 20 set 2015.
21. Camargo M, Soto-De Leon SC, Munoz M, Sanchez R, Peña-Herrera D, Pineda-Peña AC, et al. Human papillomavirus detection in women with and without human immunodeficiency virus infection in Colombia. *BMC Cancer*. 2014; 14(451). Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/14/451>. Acesso em: 20 out 2015.
22. Ceccato Junior BPV, Lopes APC, Nascimento LF, Novaes LM, Melo VH. Prevalência de infecção cervical por papilomavírus humano e neoplasia intraepitelial cervical em mulheres HIV-positivas e negativas. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria*.2015; 37(4):178-85.

Correspondência

**Maria Conceição da Silva Maia**  
: Rua Cordeiro da Graça 156 - Santo Cristo  
Rio de Janeiro, RJ

# Avaliação do perfil lipídico de pacientes acima de 60 anos de idade atendidos em um laboratório-escola

## Evaluation of the lipid profile between patients over 60 years old attended in a laboratory school

Fábio Oliveira de Souza<sup>1</sup>  
Cláudio Quintino de Lima Júnior<sup>1</sup>  
Isadora Cândido Siqueira<sup>1</sup>  
Nelson Côrtes de Oliveira<sup>1</sup>  
Ricardo Silva Tavares<sup>2</sup>  
Tamires Mariana Dias Rocha<sup>1</sup>  
Amarildo Lemos Dias de Moura<sup>3</sup>

### Resumo

**Objetivo:** O objetivo deste trabalho é avaliar o perfil lipídico dos pacientes com idade entre 60 a 79 anos atendidos no Laboratório Clínico da Pontifícia Universidade Católica de Goiás em Goiânia, GO, no ano de 2013. **Métodos:** A amostragem utilizada foi de pacientes na faixa etária de 60 a 79 anos que tinham todos os exames de perfil lipídico, com um total de 158 indivíduos. Para os cálculos, os *softwares* utilizados foram: Microsoft Office Excel e o Bioestat 5.3. As análises das dislipidemias tiveram como valor de referência a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Resultados:** Dos 158 pacientes analisados, 64,6% eram do sexo feminino e 35,4% do sexo masculino. Foram encontrados neste estudo 54% dos pacientes com HDL-C baixo, 32% de hipertrigliceridemia isolada, 9% de hipercolesterolemia isolada e 5% de hiperlipemia mista. As dislipidemias foram mais frequentes no sexo feminino. **Conclusão:** Por meio deste estudo foi possível identificar que houve alterações de HDL-C em mulheres, sendo maior que nos homens, devido a fatores como o sexo, e alguns secundários, como menopausa e reposição hormonal.

### Palavras-chave

Dislipidemias; Lipídeos; Lipoproteínas; Idoso

## INTRODUÇÃO

Dislipidemias são alterações no metabolismo dos lipídeos, que desencadeiam mudanças nas concentrações das lipoproteínas plasmáticas e lipídeos circulantes, contribuindo assim com o desenvolvimento de doenças crônicas, principalmente doenças cardiovasculares, podendo ser classificadas como dislipidemias primárias ou secundárias.<sup>(1,2)</sup>

As dislipidemias primárias, ou de origem genética, incluem alterações neuroendócrinas e distúrbios metabólicos. Já as dislipidemias secundárias são desencadeadas por outras patologias como: hipotireoidismo, *diabetes mellitus*, síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica, obesidade, alcoolismo, ou pelo uso indiscriminado de medicamentos como: diuréticos, betabloqueadores, corticosteroides e anabolizantes.<sup>(3)</sup>

As dislipidemias possuem uma base multifatorial tanto genética quanto ambiental. Na classificação genotípica, pode ser causada por mutação em um só gene ou em vários. A classificação fenotípica ou ambiental considera os

valores de Colesterol Total (CT), LDL-C, Triglicérides (TG) e HDL-C e compreende quatro tipos principais bem definidos de acordo com a fração lipídica que se encontra alterada, sendo assim chamada de Hipercolesterolemia isolada (LDL-colesterol  $\geq$  160 mg/dL), Hipertrigliceridemia isolada (Triglicérides  $\geq$  150 mg/dL), Hiperlipidemia mista (LDL-colesterol  $\geq$  160 mg/dL e Triglicérides  $\geq$  150 mg/dl) e redução do HDL-C (homens  $<$  40 mg/dL e mulheres  $<$  50 mg/dL) isolada ou associada com aumento do LDL-colesterol e/ou de triglicérides. Quando o TG  $>$  400 mg/dL utilizar a seguinte fórmula Colesterol não-HDL = CT - HDL-C.<sup>(4,5)</sup>

Ao aproximar da terceira idade, no corpo humano ocorrem algumas modificações, como elevação de tecido adiposo no abdômen e percentual de gordura sanguínea, diminuição da massa muscular, perda de água e redução da elasticidade.<sup>(6)</sup> Estas alterações fazem com que aumente a chance de ter aterosclerose devido à elevação do LDL-c e colesterol total. Estudos provam que pacientes a partir dos 65 anos têm maior risco de mortalidade coronariana juntamente à hipercolesterolemia.<sup>(7)</sup>

<sup>1</sup>Universitário (a). Pontifícia Universidade Católica de Goiás – Goiânia, GO, Brasil.

<sup>2</sup>Graduação em Biomedicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás – Goiânia, GO, Brasil.

<sup>3</sup>Mestre. Professor da Pontifícia Universidade Católica de Goiás – Goiânia, GO, Brasil.

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás – Goiânia, GO, Brasil.

Artigo recebido em 08/01/2016

Artigo aprovado em 06/06/2016

DOI: 10.21877/2448-3877.201600452

Grandes elevações no perfil lipídico de idosos são raras, atributo de caráter genético, contudo observam-se discretas ou moderadas elevações de CT, TG e LDL-C. São mais constantes as dislipidemias secundárias causadas por hipotireoidismo (principalmente nas mulheres), *diabetes mellitus*, intolerância à glicose, síndrome nefrótica, obesidade, alcoolismo ou uso de medicamentos, como diuréticos tiazídicos e bloqueadores beta-adrenérgicos não seletivos.<sup>(4)</sup>

A Organização Mundial da Saúde (OMS) diz que, entre 1970 e 2025, irá ocorrer um aumento de 223% de idosos no mundo, com conseqüente elevação do risco de terem hipertensão arterial sistêmica (HAS).<sup>(8)</sup> E a hipercolesterolemia ocorre mais no sexo feminino, sendo frequente entre as idades de 65 a 74, tendo baixa a partir dos 75 anos.<sup>(9,10)</sup>

A coleta de sangue deve ser realizada após jejum de 12 horas para uma análise das concentrações de TG, como também para o cálculo do colesterol de LDL (LDL-C) pela fórmula de Friedewald<sup>(11)</sup> ( $LDL-C = CT - (HDL-C + TG/5)$ ); onde TG/5 representa o colesterol ligado à VLDL ou VLDL-C). As determinações do colesterol total (CT), apo B, apo A-I e colesterol da HDL (HDL-C) podem ser avaliadas em amostras coletadas sem jejum prévio. A determinação do perfil lipídico deve ser feita em indivíduos com dieta habitual, estado metabólico e um peso estável por pelo menos duas semanas antes da realização do exame. Além disso, devem-se evitar ingestão de álcool e principalmente atividade física vigorosa nas 72 e 24 horas que antecedem a coleta de sangue.<sup>(4)</sup> (Tabela 1)

A prevalência na população e a gravidade das conseqüências justificam os estudos sobre dislipidemias e seus fatores de risco.

Tabela 1 - Valores referenciais do perfil lipídico para adultos maiores de 20 anos<sup>(4)</sup>

Lípídeos	Valores (mg/dL)	Categoria
CT	< 200	Desejável
	200 - 239	Limítrofe
	≥ 240	Alto
LDL-C	< 100	Ótimo
	100 - 129	Desejável
	130 - 159	Limítrofe
	160 - 189	Alto
	≥ 190	Muito alto
HDL-C	> 60	Desejável
	< 40	Baixo
TG	< 150	Desejável
	150 - 200	Limítrofe
	200 - 499	Alto
	≥ 500	Muito alto
Colesterol Não HDL	< 130	Ótimo
	130 - 159	Desejável
	160 - 189	Alto
	≥ 190	Muito alto

CT: Colesterol Total. LDL-C: Lipoproteína de baixa densidade  
HDL-C: Lipoproteína de alta densidade. TG: Triglicérides

## OBJETIVO

Avaliar o perfil lipídico de pacientes acima de 60 anos atendidos no Laboratório Clínico da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC GO) no ano de 2013, na cidade de Goiânia, para diagnóstico de dislipidemias, através dos níveis de Triglicérides, Colesterol Total, HDL-c e LDL-c e VLDLc.

## MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi realizado com base na pesquisa de protocolos de pacientes da rede pública, com faixa etária de 60 a 79 anos, no período de 2013, atendidos no Laboratório Clínico da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, localizado na cidade de Goiânia, GO.

Foram analisadas 257 fichas de pacientes atendidos pela unidade de estudo, usando-se como identificação o número de protocolo. O critério de exclusão para esta análise foram pacientes com idade igual ou menor que 59 anos e maior ou igual a 80 anos e que não possuíam todos os exames de interesse (Colesterol total, Triglicérides, VLDLc, HDL-C e LDL-C), sendo excluídos 99 pacientes.

O mérito de inclusão foi ter no cadastro os exames de perfil lipídico como HDL, LDL, Triglicérides e Colesterol Total, totalizando 158 pacientes inclusos no estudo.

O método utilizado foi uma análise do banco de dados do ano de 2013 do laboratório pelo número de registro de cada paciente, todos arquivados, fazendo a contagem do número de pacientes, porcentagem e calculando-se também a média e o desvio padrão.

Os critérios usados para análise de dislipidemias e valor de referência foi de acordo com a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose.<sup>(4)</sup>

O programa utilizado para a confecção de tabelas, gráficos, médias e desvio padrão foi o Microsoft Office Excel 2007 e o Microsoft Office Excel 2010. A análise estatística foi realizada com o auxílio do software Bioestat 5.3.

## RESULTADOS

De 158 pacientes inclusos neste estudo, 64,6% (102/158) são do sexo feminino e 35,4% (56/158) do sexo masculino.

Foi observado que 52,5% (83/158) dos pacientes apresentaram colesterol total desejável, e o valor alto, 16,5% (26/158), foi observado em 19,6% (20/102) do sexo feminino e 10,7% (6/56) do sexo masculino. No LDL-C foram considerados ótimo 26,2% (38/149) do total de pacientes, no LDL-C alto observaram-se 15,4% (23/149), sendo 18,1% (17/95) no sexo feminino e 11,1% (6/54) no sexo masculino. O HDL-C desejável teve um total de 1,3% (2/158), e o HDL-C baixo obteve um total de 61,4% (97/158), sen-

do 52,9% (54/102) no sexo feminino e 76,8% (43/56) no sexo masculino. O TG obteve como desejável 47,5% (75/158), e alto 33,5% (53/158), com 36,3% (37/102) no sexo feminino e 28,6% (16/56) no sexo masculino. Já no VLDLc com o valor desejável de 49,7% (76/149), foram considerados alto 50,3% (73/149), sendo 49,5% (47/95) do sexo feminino e 48,1% (26/54) do sexo masculino. Na Tabela 2, abaixo, a classificação do perfil lipídico de acordo com o sexo.

Tabela 2 - Classificação do perfil lipídico de acordo com o sexo

CT	Pacientes		Feminino		Masculino	
	n	%	n	%	n	%
Desejável < 200 mg/dL	83	52,5	51	50	32	57,1
Limítrofe 200-239 mg/dL	49	31,0	31	30,4	18	32,1
Alto ≥ 240 mg/dL	26	16,5	20	19,6	6	10,7
Total	158	100,0	102	100,0	56	100,0
<i>p** = 0,3457</i>						
LDL-C*	Pacientes		Feminino		Masculino	
	n	%	n	%	n	%
Ótimo < 100 mg/dL	38	26,2	28	27,6	12	24,1
Desejável 100-129 mg/dL	50	32,9	29	29,8	21	37,0
Limítrofe 130-159 mg/dL	38	25,5	23	24,5	15	27,8
Alto ≥ 160 mg/dL	23	15,4	17	18,1	6	11,1
Total	149	100,0	95	100,0	54	100,0
<i>p** = 0.5177</i>						
HDL-C	Pacientes		Feminino		Masculino	
	n	%	n	%	n	%
Desejável > 60 mg/dL	2	1,3	2	2,0	0	0
Baixo < 40 mg/dL	97	61,4	54	52,9	43	76,8
Entre 40-60 mg/dL	59	37,3	46	45,1	13	23,2
Total	158	100,0	102	100,0	56	100,0
<i>p*** = 0.0067</i>						
TG	Pacientes		Feminino		Masculino	
	n	%	n	%	n	%
Desejável < 150 mg/dL	75	47,5	47	46,1	28	50
Limítrofe 150-200 mg/dL	30	19,0	18	17,6	12	21,4
Alto > 200 mg/dL	53	33,5	37	36,3	16	28,6
Total	158	100,0	102	100,0	56	100,0
<i>p** = 0.5978</i>						
VLDLc*	Pacientes		Feminino		Masculino	
	n	%	n	%	n	%
Desejável ≥ 30 mg/dL	76	49,7	48	50,5	28	51,9
Alto > 30 mg/dL	73	50,3	47	49,5	26	48,1
Total	149	100,0	95	100,0	54	100,0
<i>p** = 0.8764</i>						

Valores de referência segundo XAVIER et al. 2013 (V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2013)(4). CT - Colesterol Total; LDL-c - Lipoproteína de baixa densidade; HDL-c - Lipoproteína de alta densidade; TG - Triglicérides; VLDLc - Lipoproteína de muito baixa densidade. \* Pacientes com nível de TG > 400 mg/dL não calculam-se o LDL-C e VLDLc. \*\* Teste Qui-quadrado, \*\*\* Teste G.

A Tabela 3 mostra a distribuição de pacientes com cálculo do Colesterol não HDL com Triglicérides > 400 mg/dL segundo a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose.<sup>(4)</sup>

Tabela 3 - Distribuição de pacientes com cálculo do Colesterol não-HDL com Triglicérides > 400 mg/dL segundo a V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose<sup>(4)</sup>

Colesterol não HDL	Pacientes		Feminino		Masculino	
	n	%	n	%	n	%
Ótimo < 130 mg/dL	0	0	0	0	0	0
Desejável 130-159 mg/dL	3	33,3	2	28,6	1	50
Alto 160-189 mg/dL	1	11,1	1	14,3	0	0
Muito alto ≥ 190 mg/dL	5	55,6	4	57,1	1	50
Total	9	100,0	7	100,0	2	100,0
<i>p*** = 0.8705</i>						

Redução do HDL-C (homens < 40 mg/dL e mulheres < 50 mg/dL) com o aumento de TG  
\*\*\* Teste G.

A seguir, a Tabela 4 mostra a distribuição fenotípica das quatro classificações de dislipidemias onde foram encontrados maiores índices no sexo feminino, como na hipercolesterolemia isolada (elevação isolada do LDL-c > 160 mg/dL) foi de 73,9% (17/23), na hipertrigliceridemia isolada (elevação isolada dos TGs > 150 mg/dL) com 66,3% (55/83), hiperlipidemia mista (valores aumentados de LDL-C > 160 mg/dL e TG > 150 mg/dL) respectivamente 64,3% (9/14) e HDL-C baixo (redução do HDL-C < 50 mg/dL) com 68,3% (95/139).

O Gráfico 1 representa as dislipidemias em porcentagens, demonstrando que 54% do HDL-C baixo teve maior percentual seguido da hipertrigliceridemia isolada em segundo lugar com 32%, em terceiro hipercolesterolemia isolada apresentando 9% e, por último, a hiperlipemia mista com 5%.

A Tabela 5 mostra a distribuição do perfil lipídico de acordo com grupos etários com média e desvio padrão dos resultados.

Foram distribuídas as médias de concentrações obtidas pelas dosagens do perfil lipídico, cujos resultados seguiram as faixas etárias entre 60-69 e 70-79 anos com objetivo de demonstrar as diferenças que podem haver de acordo com as divisões entre as idades. Observou-se que a maior média encontrada foi entre 60-69 anos no TG, CT, HDL e LDL, com TG de 185 e desvio padrão de 104,2, pois no estudo foram encontrados pacientes com valores ≥ 400 mg/dL e o número de pacientes foi maior, no CT, com 202 HDL, seguindo com média 39 e o LDL com média de 118. Já no VLDL, a média foi igual nas duas faixas etárias, com 33, e no colesterol não HDL o valor maior foi na faixa etária de 70-79 com 270.

Tabela 4 - Distribuição fenotípica das dislipidemias encontradas nos pacientes do LAC-PUCGO

Sexo	Hipercolesterolemia isolada		Hipertrigliceridemia isolada		Hiperlipidemia mista		HDL-C baixo	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Feminino	17	73,9	55	66,3	9	64,3	95	68,3
Masculino	6	26,1	28	33,7	5	37,7	44	31,7
Total	23	100,0	83	100,0	14	100,0	139	100,0

Teste G:  $p^{***} = 0.8984$

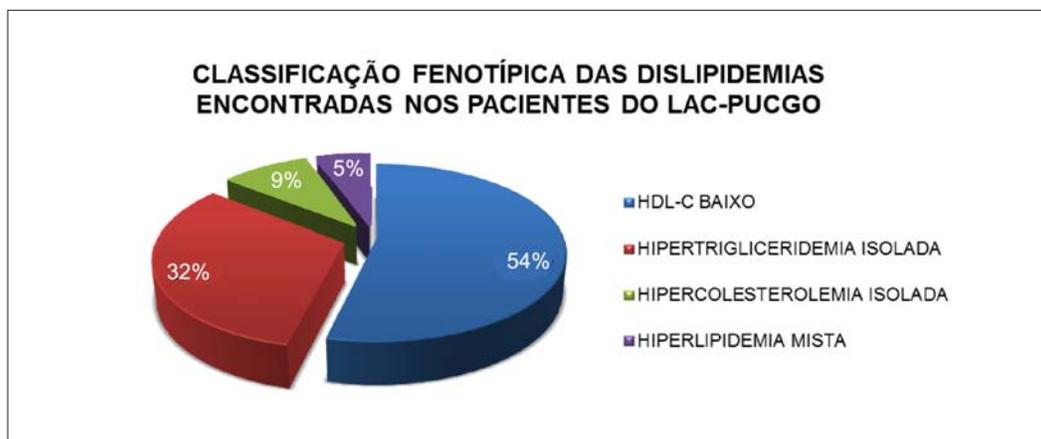


Gráfico 1. Hipercolesterolemia isolada (elevação isolada do LDL-c > 160 mg/dL). Hipertrigliceridemia isolada (elevação isolada dos TGs > 150 mg/dL). Hiperlipidemia mista (valores aumentados de LDL-C > 160 mg/dL e TG > 150 mg/dL). HDL-C baixo (redução do HDL-C < 50 mg/dL). Segundo Xavier, et al. 2013 (V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2013)<sup>(4)</sup>.

Tabela 5 - Distribuição do perfil lipídico de acordo com grupos etários com média e desvio padrão dos resultados

	60-69	70-79	60-79
	X ± DP	X ± DP	X ± DP
Triglicérides	185 ± 104,2	179 ± 91,3	179 ± 91,2
Colesterol total	202 ± 45,9	193 ± 45,0	193 ± 45,0
HDL	39 ± 7,6	36 ± 6,0	36 ± 6,0
LDL	118 ± 47,4	114 ± 39,1	114 ± 39,1
VLDL	33 ± 14,4	33 ± 12,2	33 ± 13,7
Colesterol não HDL	205 ± 67,0	270 ± 62	219 ± 71,2

X=média e DP= desvio padrão. O valor da média está em mg/dL.

## DISCUSSÃO

De todas as causas de óbitos, as relacionadas às doenças do aparelho circulatório, nas quais, 31,3% são responsáveis pela dislipidemia, causando com isso um grande gasto da saúde pública, uma vez que 80% dos indivíduos estão com 60 anos ou acima desta faixa etária.<sup>(12,13)</sup> Alguns fatores para o desencadeamento dos níveis lipídicos são: sedentarismo, obesidade, idade e sexo.<sup>(14)</sup>

Em todos os índices lipídicos encontrados neste estudo foram observados aumentos de colesterol e triglicérides no sexo feminino, assim como no estudo de Santos et al.,<sup>(15)</sup>

no qual observaram que o aumento sérico dos lípidos está ligado à obesidade em mulheres com obesidade tipo II.

Moretti et al.<sup>(16)</sup> realizaram um estudo com pacientes idosos no município de Criciúma, SC, revelando um maior índice de dislipidemias entre idosos obesos e do sexo feminino.

Marques et al.<sup>(17)</sup> analisaram as mesmas variáveis e obtiveram os seguintes resultados: 19,1% apresentaram valores superiores para triglicérides, 73,4% para colesterol, 93,1% para HDL e 53,7% para LDL. Verifica-se que os valores encontrados para triglicérides se assemelham, enquanto que os de colesterol, HDL e LDL apresentaram-se significativamente inferiores.

Este estudo assemelha-se também ao de Krause et al.<sup>(18)</sup> no qual analisaram o perfil lipídico de mulheres idosas em Curitiba, Paraná e encontraram níveis insatisfatórios dos componentes do perfil lipídico em mulheres que não faziam uso de terapia hipolipemiante, sendo 74,2% das pacientes portadoras de doenças cardiovasculares, apresentando valores superiores aos recomendados para LDL-C (<100,0 mg/dL) e, mesmo em mulheres que faziam uso de tal terapia, os níveis lipídicos de quase metade das pacientes não atingiram as metas recomendadas.

Há algumas explicações para este acontecimento, como no trabalho de Isotton et al.,<sup>(19)</sup> que defendem a hipó-

tese de ser a causa do aumento dos triglicerídeos pela administração de hormônios nos tratamentos da menopausa como uma consequência; já Lucena,<sup>(20)</sup> em Juazeirinho, PB, em cujo trabalho participaram pacientes entre 50 e 69 anos, demonstram que até antes dos 60 anos a mulher apresenta uma maior prevalência que o homem, observando assim que o distúrbio do níveis lipídicos no sexo feminino é alto.

## CONCLUSÃO

O resultado obtido neste estudo se assemelha aos trabalhos de outros autores, onde se observa um aumento dos níveis de colesterol e triglicérides em pacientes do sexo feminino. Este estudo também indicou um distúrbio acentuado nos níveis de HDL-C, demonstrado por maior significância estatística, observando a prevalência de dislipidemias em pacientes acima de 60 anos e obesos, principalmente do sexo feminino na bibliografia encontrada.

O distúrbio no perfil lipídico assemelha-se estar relacionado à idade e sexo. Os fatores observados são o metabolismo diminuído e doenças comuns na idade causando dislipidemias secundárias. Já em relação ao sexo, estudos mostram que reposição hormonal e menopausa são fatores que influenciam na desordem dos níveis lipídicos em mulheres.

Aconselha-se que sejam realizados mais estudos de pesquisas voltados ao público acima de 60 anos, uma vez que a Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Aterosclerose de 2013 é mais ampla, pois os valores de referência estão voltados mais para a população adulta a partir dos 20 anos, mas sem ter um limite de faixa etária; com isso mostra-se uma deficiência de dados para este público alvo tendo em vista que a população mundial adulta e idosa está aumentando bastante, com ritmo acelerado no Brasil, onde a expectativa de vida tem crescido.

Precisa-se fazer uma estimativa do perfil lipídico de forma continuada e inserir programas de orientação nutricional e a prática de exercícios físicos acompanhadas por profissionais da saúde para assim melhorar a qualidade de vida e os parâmetros utilizados para as pessoas com essa faixa etária, que estão em um grupo de risco.

## Agradecimentos

Agradecemos todos os professores que ajudaram nas orientações deste estudo, à Liga Acadêmica de Bioquímica Clínica (LABiC), aos orientadores da LABiC, colegas e todos que ajudaram indiretamente

## Abstract

**Objective:** The objective of this study is to evaluate the lipid profile in patients aged between 60 to 79 years treated at the Clinical Laboratory of the Pontifícia Universidade Católica de Goiás, located in Goiânia - GO, in 2013. **Methods:** The samples used were patients aged between

60-79 years that had complete lipid profile analysis, with a total of 158 individuals. The data were collected to the software Microsoft Office Excel and the BioStat 5.3. Analyses of dyslipidemias had as a benchmark the V Brazilian Guidelines on Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. **Results:** Among the 158 patients analyzed, 64.6% were female and 35.4% male. We found in this study that 54% of patients had low HDL-C, 32% isolated hypertriglyceridemia, 9% isolated hypercholesterolemia and 5% mixed hyperlipidemia. Lipid disorders were more frequent in females. **Conclusion:** Through this study, we observed that there was HDL-C changes in women, higher than in men due to many factors such as sex and some secondary factors as menopause and hormone replacement.

## Keywords

Lipids; Lipoproteins; Dyslipidemias; Aged

## REFERÊNCIAS

- Dâmaso A. Nutrição e Exercício na Prevenção de Doenças. Medsi. 2001.
- Cardiologia SB de. III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2001.
- Coutinho MSSA, Cunha GP. Exercício Físico e Lipídios Séricos. Arq Bras Cardiol. 1989;52(6):319-22.
- Xavier HT, Izar MC, Neto JRF, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq Bras Cardiol. 2013;
- Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Neto AA, Souza AD. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq Bras Cardiol. 2007;88:1-18.
- Campos M de S, Monteiro J, Ornelas A de C. Fatores que afetam o consumo alimentar e a nutrição do idoso. Rev Nutr. 2000;13(3):157-65.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med. 2005 Apr 7;352(14):1425-35.
- Saúde OM da. Envelhecimento ativo: uma política de saúde. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2005.
- U.S. department of health and human services. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2013; 42 (6):1206-52.
- Kronmal R, Cain K, Omenn G. Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age: a report based on the Framingham data. Arch Intern Med. 1993 May 10;153(9):1065-73.
- Friedewald WT, Levi RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972 Jun; 18(6):499-502.
- Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. Lancet. 2011 Jun 4;377 (9781):1949-61.
- Brasil M da S. Hipertensão arterial sistêmica (HAS) e Diabetes mellitus (DM). Cadernos de Atenção Básica, nº 7. Brasília 2001.
- Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, et al; INTERHEART Investigators in Latin America. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. Circulation. 2007 Mar 6;115(9):1067-74.
- Santos AR, Almeida N V., Gomes CM, Costa SHN, Penna KGBD. Estudo comparativo entre os parâmetros do perfil lipídico e IMC em pacientes atendidos no Laboratório Clínico da PUC Goiás. Estudos. 2014;41(3):515-23.

16. Moretti T, Moretti MP, Moretti M, Mamôru TS, Yae DS, Araújo D. Estado nutricional e dislipidemias em idosos. *Arquivos Catarinenses de Medicina*. 2009;38(3):12-6.
17. Marques APO, Arruda IKG, Santo ACGE, Raposo MCF, Guerra MD, Sales TF. Prevalência de obesidade e fatores associados em mulheres idosas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005;49(3):441-8.
18. Krause MP, Hallage T, Miculis CP, Gama MPR, Silva SG. Análise do Perfil Lipídico de Mulheres Idosas em Curitiba-Paraná. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(5):327-32.
19. Isotton AL, Wender MCO, Czepielewski MA. Influências da reposição de estrógenos e progestágenos na ação do hormônio de crescimento em mulheres com hipopituitarismo. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(5):901-16.
20. Lucena MM de. Análise do perfil lipídico e glicídico de pacientes do município de Juazeirinho – PB. 2014. 22f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande.

---

Correspondência  
**Fábio Oliveira de Souza**  
Av. Universitária 1.440 – Setor Universitário  
74605-010 – Goiânia, GO

# Avaliação dos níveis séricos de colesterol total em indivíduos atendidos em um laboratório universitário

## Assessment of total cholesterol levels in individuals attended in a university laboratory

Christine Lisiane Bonissoni Biasus<sup>1</sup>

Luiz Carlos Cichota<sup>2</sup>

Neiva Aparecida Grazziotin<sup>2</sup>

Eloisa Maria Urban<sup>3</sup>

Itamar Luís Gonçalves<sup>3</sup>

Estela Mari Faé<sup>4</sup>

Estela Carla Tyburski<sup>3</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar os níveis séricos de colesterol total em indivíduos atendidos em um laboratório universitário de análises clínicas, localizado em Erechim, RS. **Métodos:** Níveis de colesterol total foram obtidos a partir de uma análise retrospectiva transversal com indivíduos de ambos os sexos e idade entre 20-79 anos, entre 2010 a 2013. **Resultados:** Os níveis de colesterol total de 1.475 pacientes, incluindo 479 homens e 996 mulheres, foram analisados. Na população feminina, 46,89% das participantes apresentaram valores normais de colesterol total, e este índice para a população masculina correspondeu a 50,31%. Foi encontrada uma correlação significativa entre a idade e o colesterol total nos participantes do sexo feminino ( $p=0,019$ ). Em ambos os sexos foi observado um aumento nos níveis de colesterol total durante as primeiras décadas de vida, seguido por estabilização a partir da quinta e sexta décadas de vida, respectivamente para homens e mulheres. **Conclusão:** A prevalência de hipercolesterolemia foi elevada na população do estudo, o que indica a necessidade de apropriadas estratégias de intervenção para profilaxia de risco cardiovascular.

### Palavras-chave

Prevalência; Estudos epidemiológicos; Dislipidemias

## INTRODUÇÃO

Alterações dos níveis de lipídeos plasmáticos representam um fator de risco ao desenvolvimento de aterosclerose e demais doenças, como coronariopatia, doença vascular encefálica isquêmica e doença vascular periférica.<sup>(1-3)</sup>

Essas afecções estão relacionadas com altos índices de morbidade e mortalidade, sendo responsáveis por 10,7% do total de mortes entre mulheres e 12,8% entre homens.<sup>(4)</sup> A tendência para a próxima década é que aumente o número de eventos relacionados às alterações dos níveis de colesterol devido ao envelhecimento da população e à epidemia de obesidade presente em escala mundial.<sup>(5,6)</sup> Recentemente, estudos epidemiológicos têm levantado dados do perfil lipídico em diferentes populações.<sup>(7,8)</sup>

Neste contexto, este trabalho teve como objetivo avaliar os níveis séricos de colesterol total em indivíduos atendidos em um laboratório universitário de análises clínicas, localizado em Erechim, RS.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados laudos de pacientes de ambos os sexos, com idade entre 20 e 79 anos, que realizaram o exame de colesterol total no Laboratório Universitário de Análises Clínicas da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI – Erechim, entre 2010 e 2013. O delineamento utilizado no presente estudo consistiu em uma análise retrospectiva transversal.

As determinações analíticas foram efetuadas em duplicata, com amostras de soro, através de ensaio enzimático. Todos os pacientes receberam orientação quanto ao cumprimento de jejum de 12 horas.

Para classificação dos níveis séricos de colesterol total, considerou-se os valores preconizados pela V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose,<sup>(3)</sup> a qual define como valores desejáveis de colesterol total até 199 mg/dL, limitrofes entre 200 e 239 mg/dL e altos acima de 240 mg/dL.

<sup>1</sup>Especialista. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI – Erechim, RS, Brasil.

<sup>2</sup>Mestre. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI – Erechim, RS, Brasil.

<sup>3</sup>Acadêmica do curso de Farmácia. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI – Erechim, RS, Brasil.

<sup>4</sup>Acadêmica do curso de Ciências Biológicas. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI – Erechim, RS, Brasil.

Instituição: Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI – Erechim, RS, Brasil.

Suporte Financeiro: URI – Erechim

Artigo recebido em 24/11/2014

Artigo aprovado em 01/02/2016

DOI: 10.21877/2448-3877.201600327

Os valores médios de colesterol total em diferentes faixas etárias e gêneros foram comparados por meio do teste t, ou análise de variância seguida pelo teste de Tukey, adotando-se 5% como nível de significância. Para os testes de comparação de médias foi utilizado o *software* GraphPad Prism 6.0. O protocolo da pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética da URI, Erechim, sobre o registro CAAE 30903514.7.0000.53.51.

## RESULTADOS

Foram analisados os laudos de 1.475 indivíduos, entre os quais 479 homens e 996 mulheres com idade entre 20 e 79 anos. Entre os participantes do sexo feminino, o colesterol total correspondeu a  $206,34 \pm 44,46$  mg/dL, e na população masculina este valor foi de  $205,15 \pm 48,23$  mg/dL ( $p=0,6384$ ).

Em relação à prevalência de valores normais, limítrofes e altos, a distribuição dos níveis de colesterol total não foi diferente entre homens e mulheres. A média de idade dos participantes com colesterol total alto foi diferente em relação aos que apresentaram nível normal de colesterol total. Na Tabela 1 estão expressas, em percentuais, as categorias segundo os valores de referências para o colesterol total.

Foi encontrada uma correlação positiva entre a idade dos participantes da pesquisa e os níveis de colesterol total, sendo esta mais pronunciada nas mulheres ( $r^2=0,0657$ ,  $p<0,0001$ ) em relação aos homens ( $r^2=0,0125$ ,  $p=0,0119$ ) (Figura 1). Entre as mulheres com idade inferior a 40 anos, 36,40% apresentaram colesterol total alterado (quadrante superior esquerdo da Figura 1-a). Em relação aos participantes do sexo feminino com idade superior a 40 anos, valores elevados de colesterol total estiveram presentes em 58,52% (Figura 1-b). Nas mulheres com idade inferior a 40 anos, a média de colesterol total foi de  $188,80 \pm 38,05$  mg/dL, enquanto que nas participantes com idade superior a 40 anos este valor correspondeu a  $211,90 \pm 44,65$  mg/dL ( $p<0,0001$ ).

Valores médios de colesterol total em diferentes grupos etários estão descritos na Figura 2, sendo que, na faixa etária de 50-59 anos, a população feminina apresentou colesterol total mais elevado ( $p=0,0196$ ). Pode ser observada uma tendência de aumento nos valores de colesterol total, com estabilização a partir da quinta e sexta décadas de vida, respectivamente para homens e mulheres. A partir deste instante níveis mais elevados de colesterol total foram constatados na população feminina (Figura 2).

Tabela 1- Percentual e média de idade dos participantes da pesquisa segundo categorias classificatórias para os valores de colesterol total

	Feminino		Masculino		Total	
	%	Idade	%	Idade	%	Idade
Normal	46,89	47,37 $\pm$ 14,56 <sup>a</sup>	50,31	47,04 $\pm$ 14,60 <sup>a</sup>	47,93	47,26 $\pm$ 14,57 <sup>a</sup>
Limítrofe	32,02	52,33 $\pm$ 12,64 <sup>b</sup>	27,35	50,78 $\pm$ 12,21 <sup>ab</sup>	31,38	51,86 $\pm$ 12,48 <sup>b</sup>
Alto	21,09	54,85 $\pm$ 11,29 <sup>b</sup>	22,34	48,63 $\pm$ 12,96 <sup>ab</sup>	20,67	52,85 $\pm$ 12,31 <sup>b</sup>

Letras iguais na mesma coluna indicam médias iguais segundo a análise de variância seguida pelo teste de Tukey

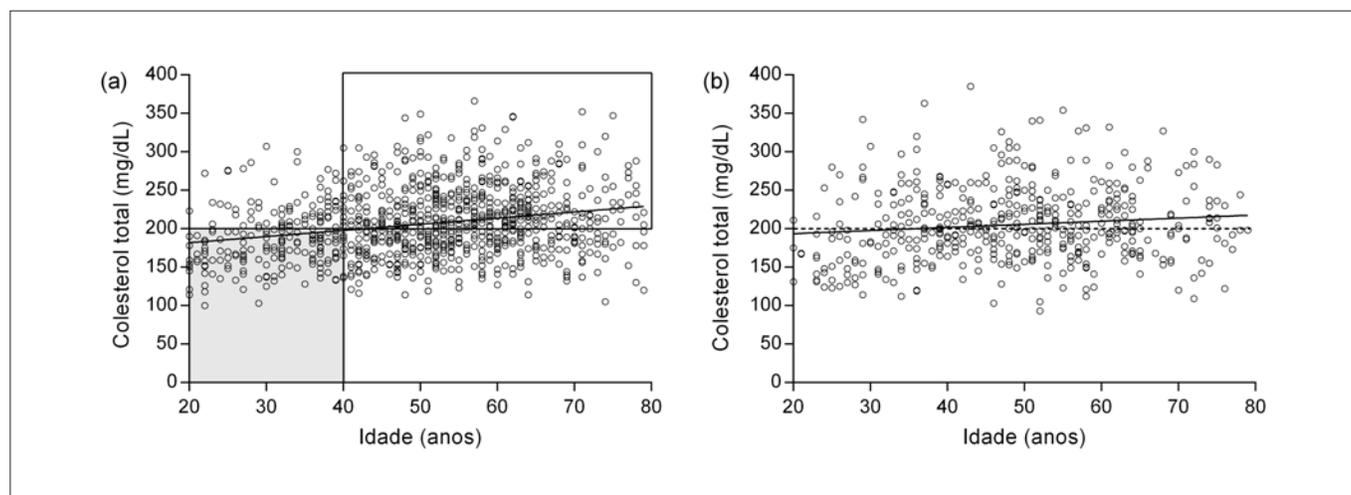


Figura 1. Correlação entre níveis de colesterol total e idade, em (a) na população feminina e em (b) na população masculina.

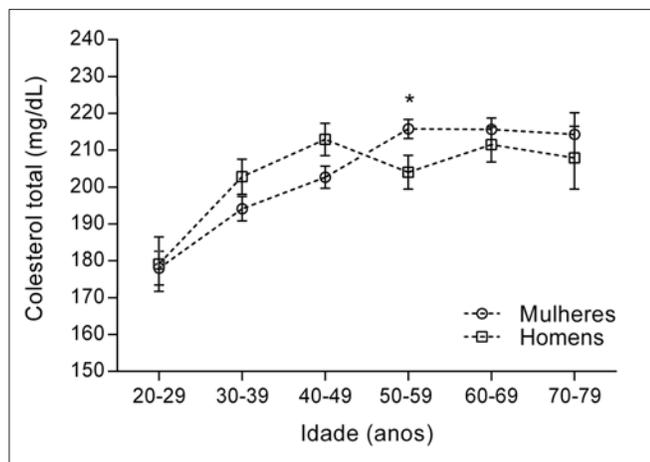


Figura 2. Alterações nos níveis séricos de colesterol total em função da idade em homens e mulheres. (\*)  $p < 0,05$ .

## DISCUSSÃO

Alguns estudos sobre prevalência de dislipidemias em adultos são descritos na literatura nacional e internacional utilizando-se o termo hipercolesterolemia para descrever concentrações de colesterol total sérico superiores a 200 mg/dL,<sup>(9)</sup> 240 mg/dL<sup>(10)</sup> ou 250 mg/dL.<sup>(11)</sup> A presente análise considerou como valores de referência para o colesterol total os definidos pela V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose.<sup>(3)</sup>

De forma semelhante à presente investigação, em um levantamento efetuado na Espanha, 21,1% dos participantes do estudo apresentaram níveis de colesterol total acima de 250 mg/dL.<sup>(11)</sup> Análise dos níveis de colesterol total realizada na China também não identificou diferença significativa entre homens e mulheres, tendo sido encontrada tendência de aumento nos valores de colesterol total em função da idade para ambos os sexos.<sup>(12)</sup>

Prevalência menor de hipercolesterolemia (15,2%) foi reportada em população afrodescendente a partir de um levantamento epidemiológico realizado nos Estados Unidos.<sup>(13)</sup> Em estudo transversal realizado em sete cidades da América Latina, a prevalência de hipercolesterolemia encontrada se mostrou menor em relação ao presente levantamento, variando entre 5,7% e 20,2% em regiões da Venezuela e do Equador, respectivamente.<sup>(10)</sup>

Em Goiânia, um estudo revelou que, respectivamente, 14,5% e 19,7% de homens e mulheres apresentaram níveis altos de colesterol total.<sup>(9)</sup> Na cidade de Guarani das Missões, RS, a prevalência de colesterol total alto foi de 27,3%. Nessa análise, a prevalência de colesterol total alto, quando classificada por sexo, foi de 22,1% nos homens e 30,6% nas mulheres.<sup>(14)</sup> Ainda no estado do Rio Grande do Sul, um estudo realizado com homens obesos residentes na cidade de Flores da Cunha constatou que a prevalência de colesterol total nos

níveis limítrofe e alto foi, respectivamente, de 32,3% e 22,5%,<sup>(15)</sup> percentuais semelhantes aos reportados nesta pesquisa.

Os resultados da presente investigação mostraram diferenças significativas entre os valores médios de colesterol total para mulheres com idade superior e inferior a 40 anos. A diferença encontrada pode estar relacionada ao fato de esta idade caracterizar o início do período denominado climatério. O climatério corresponde à fase da vida da mulher onde ocorre a transição do período reprodutivo para o período não reprodutivo. Especialmente neste período, ocorrem alterações endócrinas devido ao declínio da atividade ovariana, além de ser um período propenso ao desencadeamento de doenças cardiovasculares e osteoporose.<sup>(16)</sup> Em população com esta característica e residente na cidade de Erechim, RS, o valor encontrado para o colesterol total foi de 223,9 mg/dL.<sup>(17)</sup>

## CONCLUSÃO

Alterações nos níveis de colesterol total estiveram presentes em mais de metade da população de estudo. Levantamentos epidemiológicos podem consistir em uma importante ferramenta, capaz de direcionar ações relacionadas a promoção da saúde em diferentes populações.

### Abstract

**Objective:** To estimate the prevalence of hypercholesterolemia among adults attended in a university laboratory, localized in Erechim/RS. **Methods:** Cholesterol total levels were obtained from a transversal retrospective analysis with individuals of both genders and age between 20-79 years, from 2010 to 2013. **Results:** The total cholesterol levels of 1.475 patients, including 479 men and 996 women were analyzed. In female gender 46.89% of participants showed normal total cholesterol levels, and this value in masculine population corresponded to 50.31%. Was found a significantly correlation between age and total cholesterol in female participants ( $p=0.019$ ). In both genders was observed an increase in total cholesterol levels during the first life decades, followed by stabilization from fifth and sixth life decade, respectively for men and women. **Conclusion:** The prevalence hypercholesterolemia was high in study population, which necessitates appropriate intervention strategies to prevent cardiovascular risk.

### Keywords

Prevalence; Epidemiology; Dyslipidemias

## REFERÊNCIAS

- Djoussé L, Gaziano JM. Dietary cholesterol and coronary artery disease: a systematic review. *Curr Atheroscler Rep.* 2009 Nov;11(6):418-22.
- Filippidis FT, Gerovasili V, Majeed A. Association between cardiovascular risk factors and measurements of blood pressure and cholesterol in 27 European countries in 2009. *Prev Med.* 2014 Oct;67:71-4.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. V diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2013; 101(4):1-22.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman Kyle, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012 Dec 15;380(9859):2095-128. Erratum in *Lancet.* 2013 Feb 23;381(9867):628. AIMazroa, Mohammad A [added]; Memish, Ziad A.

5. Mahley RW, Bersot TP. Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemia. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill; 2005. p. 933-966.
6. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US Adults, 1999-2008. JAMA 2010; 303(3):235-241.
7. Guptha S, Gupta R, Deedwania P, Bhansali A, Maheshwari A, Gupta A, et al. Cholesterol lipoproteins and prevalence of dyslipidemias in urban Asian Indians: a cross sectional study.. Indian Heart J. 2014 May-Jun;66(3):280-8.
8. Brayam F, Kocer D, Gundogan K, Kaya A, Demir O, Coskun R, et al. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors in Turkish adults. JJ Clin Lipidol. 2014 Mar-Apr;8(2):206-16.
9. Canelosso ML, Barbosa MA, Porto CC, Silva AS, Carvalho MM, Oliveira AL. Prevalence of risk factors for cardiovascular diseases in the east region of Goiânia, Goiás State. Cien Saude Colet. 2010 Jun;15 Suppl 1:1073-80. [Article in Portuguese].
10. Vinueza R, Boissonnet CP, Acevedo M, Uriza F, Benitez FJ, Silva H, et al; CARMELA Study Investigators. Dyslipidemia in seven Latin American cities: CARMELA study. Prev Med. 2010 Mar; 50(3):106-11.
11. Martínez IP, Campo JMC, Sánchez-Villacañas RM, Ferrer AV, Rayo SM, Felipe NG, et al. Comorbidity and cardiovascular risk in subjects with initial diagnosis of hypercholesterolemia. Rev Esp Salud Publica. 2011 Jun;85(3):305-13. [Article in Spanish].
12. Wu JY, Duan XY, Li L, Dai F, Li YY, Li XJ, Fan JG. Dyslipidemia in Shanghai, China. Prev Med. 2010 Nov;51(5):412-5.
13. Taylor HA, Akyzbekova EL, Garrison RJ, Sarpong D, Joe J, Walker E, et al. Dyslipidemia and the treatment of lipid disorders in African Americans. Am J Med. 2009 May;122(5):454-63.
14. Kolankiewicz F, Giovelli FMH, Bellinaso ML. Estudo do perfil lipídico e da prevalência de dislipidemias em adultos. Rev Bras de Anal Clin 2008;40(4):317-20.
15. Borba E, Philipi A, Nascimento F, Guimarães A, Boff R, Spada P, Funchal C, Dani C. Perfil lipídico e obesidade em homens de um município da Região Sul do Brasil. Sci Med 2012; 22(1):18-24.
16. Brasil. Promoção da saúde e prevenção de riscos e doenças na saúde suplementar: Manual técnico. 2ª Edição. Rio de Janeiro: ANS; 2007.
17. Martinazzo J, Zemolin GP, Spinelli RB, Zanardo VPS, Ceni GC. Nutritional evaluation of postmenopausal women treated at a nutrition clinic in the north of the State of Rio Grande do Sul, Brazil. Cien Saude Colet. 2013 Nov;18(11):3349-56.

Correspondência

**Christine Lisiane Bonissoni Biasus**  
 Avenida 7 de Setembro, nº 1621 – Bairro Fátima  
 99700-000 – Erechim, RS  
 Fone: 054 3520-9000

# Prevalência de uropatógenos no laboratório de saúde pública de Macapá – AP entre 2009 e 2012

## *Uropathogens prevalence in public health laboratory Macapá – AP between 2009 and 2012*

Rubens Alex de Oliveira Menezes<sup>1</sup>

Margarete do Socorro Mendonça Gomes<sup>2</sup>

Flávio Henrique Ferreira Barbosa<sup>3</sup>

Marlice Learte Maréco<sup>4</sup>

Álvaro Augusto Ribeiro D'Almeida Couto<sup>5</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Investigar a prevalência de uropatógenos de usuários atendidos no Laboratório Central de Saúde Pública de Macapá no período de 2009 a 2012. **Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo de corte transversal, realizado no Laboratório Central de Saúde Pública de Macapá no período de 2009 a 2012, identificando os principais microrganismos responsáveis por infecções do trato urinário. O universo amostral foi composto pela população ambulatorial e hospitalar atendida no laboratório, sendo realizado o teste qui-quadrado. Os resultados foram expressos em números absolutos e em porcentagens utilizando-se o Programa Bioestat (5.0) e Excel Windows (2010). **Resultados:** Os resultados foram avaliados pela frequência das variáveis e analisados pelo teste qui-quadrado, destacando-se como critérios: ocorrência, gênero, idade e o tipo de microrganismo causador e apresentados por meio de tabelas e gráficos. Das 10.026 (100%) uroculturas, observaram-se 7.758 (77,38%) com resultado negativo e 2.268 (22,62%) com resultado positivo. Os casos positivos foram separados em quatro grandes grupos: Enterobactérias – 1.422 (62,70%); Cocos Gram positivos – 663 (29,23%); Bacilo Gram negativo não fermentador – 102 (4,50%) e Fungo – 81 (3,57%). Os patógenos isolados mais prevalentes foram: *Escherichia coli* – 67,09%, *Staphylococcus coagulase negativa* – 20,8%, *Acinetobacter baumannii* – 38,23% e *Candida albicans* – 44,45%. **Conclusão:** O perfil epidemiológico de microrganismos e suas variáveis torna-se uma ferramenta imprescindível às investigações direcionadas à população suscetível. Tal conhecimento é relevante para a Saúde prestar maior assistência aos pacientes contribuindo para o planejamento, execução e avaliação das ações de prevenção, controle e tratamento.

### Palavras-chave

Epidemiologia; Infecção hospitalar; Cultura; Bactérias

## INTRODUÇÃO

O bom funcionamento do sistema urinário é de importância primordial para a manutenção dos processos de excreção e da homeostase do corpo humano. Quando o sistema urinário não executa com precisão a sua função, ele pode estar acometido por algum tipo de infecção, doença ou lesão. A infecção do trato urinário (ITU) caracteriza-se por invasão e multiplicação de bactérias ou fungos nos órgãos do sistema urinário, podendo acometer os rins e/ou as vias urinárias.<sup>(1)</sup>

A via ascendente é a forma mais comum para o desenvolvimento de patógenos; os microrganismos começam a colonização da uretra justamente por ser um órgão em contato direto com o ambiente. Com o progresso da infecção, o microrganismo pode chegar a colonizar a bexiga e até mesmo os rins. Qualquer microrganismo que colonize a uretra e atinja a bexiga ou os rins pode causar infecção. Em condições normais, todo o trato urinário é estéril, pois diversos mecanismos de defesa impedem a colonização do tecido. A exceção é a uretra anterior devido ao seu contato íntimo com meio externo, propiciando

<sup>1</sup>Técnico em Laboratório. Enfermeiro pela Universidade Federal do Amapá (Unifap), Especialista em Microbiologia pela Universidade de Fortaleza (Unifor) e Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Saúde da Universidade Federal do Amapá – Unifap – Macapá, AP, Brasil.

<sup>2</sup>Farmacêutica e Mestre em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários pela Universidade Federal do Pará, UFPA – Belém, PA, Brasil.

<sup>3</sup>Professor Doutor Adjunto I. Biólogo Colegiado de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amapá – Unifap – Macapá, AP, Brasil.

<sup>4</sup>Farmacêutica-bioquímica e Mestre em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários pela Universidade Federal do Pará – UFPA – Belém, PA, Brasil.

<sup>5</sup>Biomédico e Doutor em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários pela Universidade Federal do Pará – UFPA – Belém, PA, Brasil.

Instituição: Trabalho realizado no Laboratório Central de Saúde Pública do Amapá, Lacen-AP, Macapá, AP, Brasil.

Suporte Financeiro: Financiado pelos proponentes da pesquisa. O Laboratório Central de Saúde Pública de Macapá colaborou disponibilizando espaço físico e informações pertinentes para a realização da pesquisa.

Artigo recebido em 03/02/2013

Artigo aprovado em 29/01/2016

DOI: 10.21877/2448-3877.201600127

frequentemente a presença de microrganismos nessa região.<sup>(2)</sup>

Um dos mecanismos que contribuem para a esterilidade do trato urinário é o fluxo de urina. O volume e a presença da urina estéril quando passa pelo trato urinário serve para remover possíveis microrganismos que estejam colonizando a parede do mesmo. É considerado o meio de defesa mais importante, podendo eliminar até 99% de microrganismos presentes na bexiga. A urina possui características químicas que desfavorecem o crescimento de bactérias, o seu pH ácido pode reduzir ou até mesmo inibir o crescimento bacteriano, haja vista que as bactérias apresentam tempo de geração menor em meio cujo pH esteja mais próximo da neutralidade. A baixa osmolaridade, a presença de ureia e ácidos orgânicos fracos na urina são outros fatores que colaboram na inibição do desenvolvimento bacteriano.<sup>(3)</sup>

A incidência de ITU varia de acordo com o gênero e faixa etária, a susceptibilidade é maior no sexo feminino devido às condições anatômicas, como uretra mais curta e sua maior proximidade da vagina com o ânus. A ITU pode ocorrer em todas as idades, havendo, porém, uma manifestação acentuada em faixas etárias, como crianças até 6 anos de idade, mulheres jovens que possuam vida sexual ativa, e idosos com mais de 60 anos. Outros fatores que aumentam o risco nas mulheres incluem: episódios prévios de cistite, ato sexual, uso de certas geleias espermicidas, número de gestações, diabetes e a higiene deficiente, observada com maior frequência em pacientes com piores condições socioeconômicas.<sup>(4)</sup>

No homem, o maior comprimento uretral, maior fluxo urinário e o fator antibacteriano prostático devido à eliminação de zinco pela próstata são alguns dos fatores que contribuem para a diminuição de incidência de ITU. Homens com mais de 50 anos tornam-se mais susceptíveis devido ao prostatismo, que é a compressão e obstrução da uretra pela próstata, causada por hiperplasia prostática benigna ou câncer de próstata.<sup>(5)</sup> As doenças renais e do trato urinário são um problema mundial de saúde pública, contribuindo com aproximadamente 850 mil mortes a cada ano e 15 milhões por incapacidade, constituindo-se na 12ª causa de morte e na 17ª causa de incapacidade.<sup>(6)</sup>

Diferentes espécies de bactérias estão associadas às ITU's. Os maiores responsáveis são microrganismos Gram negativos, com significativo destaque para a *Escherichia coli*, porém outros membros das enterobactérias também estão envolvidos, como a *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*, entre outros.<sup>(7)</sup> Entre as bactérias Gram positivas, o *Staphylococcus* sp. e *Enterococcus* sp. destacam-se como principais causadores de infecções urinárias de pacientes hospitalizados. Estes organismos, tanto Gram negativos, como Gram positivos, frequentemente apresentam resistência a múltiplos antimicrobianos e, as-

sim, multiplicam-se.<sup>(8)</sup> O diagnóstico clínico é dado de acordo com os sintomas, enquanto que o diagnóstico laboratorial é dado de acordo com diferentes parâmetros laboratoriais. O exame de urina fornece ao quadro clínico os dados que praticamente confirmam o diagnóstico de infecção no sedimento urinário com presença de piúria (leucocitúria), de hematúria e de bacteriúria. Os valores encontrados são habitualmente proporcionais à intensidade da infecção.<sup>(9)</sup>

O tratamento visa principalmente à erradicação da bactéria no trato urinário, com conseqüente desaparecimento dos sintomas. As orientações gerais buscam o aporte hídrico adequado, correções dos hábitos miccional e intestinal, aumento da eficácia do tratamento medicamentoso.<sup>(10)</sup> A terapêutica medicamentosa deve ser escolhida criteriosamente, levando-se em consideração a repercussão que pode advir sobre a microbiota intestinal normal, uma vez que esse é o principal reservatório das bactérias uropatogênicas. O antibiograma atua de maneira complementar à cultura de urina e informa o antibiótico mais adequado ao combate do uropatógeno.<sup>(11)</sup>

Considerando a relevância desse problema no País, o objetivo geral deste estudo foi investigar a prevalência de uropatógenos de usuários que são atendidos no Laboratório de Saúde Pública de Macapá (Lacen-AP). Apresenta como objetivos específicos identificar o índice de casos segundo o gênero e faixa etária da população analisada; demonstrar dados de prevalência quanto à procedência ambulatorial e hospitalar dos casos e quantificar a prevalência de microrganismos mais frequentes. A importância deste trabalho consiste no fato de que por meio dele será feita a caracterização das infecções do trato urinário no laboratório de saúde pública de Macapá, ressaltando alguns fatores predisponentes como idade, gênero, procedência e microrganismo causador.

## MATERIAL E MÉTODOS

O estudo desenvolvido foi do tipo transversal por meio da análise do livro de registros dos resultados e fichas epidemiológicas de exames de uroculturas arquivados no Laboratório de Saúde Pública de Macapá (Lacen-AP). O local da pesquisa sucedeu-se em Macapá, capital do estado do Amapá no Lacen-AP, situado na Rua Tancredo Neves, 1118, no Bairro São Lázaro, no período de janeiro de 2009 ao início de dezembro de 2012 (especificamente até o dia 5).

A população estudada foi composta por pacientes ambulatoriais e hospitalares atendidos no laboratório, tendo como técnica de coleta de dados a análise do livro de registros dos resultados das uroculturas e fichas epidemiológicas de exames dos pacientes preenchidas no período de estudo. Foram incluídas no estudo a população ambulatorial e a hospitalar, com ou sem queixa urinária, que

entregaram as fichas com a solicitação médica e as amostras urinárias para realização do exame de uroculturas. Excluíram-se do estudo aqueles cujos resultados das uroculturas indicavam contaminação da amostra durante a coleta.

A significância estatística foi determinada pelo teste qui-quadrado. Para análise, os resultados foram expressos em números absolutos e em porcentagens utilizando-se o Programa Bioestat (5.0)<sup>(12)</sup> e Excel for Windows (2010). Os resultados foram apresentados de forma descritiva e analítica por meio de tabelas e figuras, indicando-se frequências e prevalências respectivas e correspondentes aos patógenos detectados, destacando-se como critérios: ocorrência, gênero, idade e o tipo de microrganismo causador.

Para realizar a coleta de dados, primeiramente foi solicitada autorização da Instituição (Lacen-AP) para a realização da pesquisa, feita por meio de um termo de solicitação de consentimento, que explicou de forma geral os objetivos do estudo, os procedimentos e a metodologia utilizada. Posteriormente, o projeto foi apresentado para apreciação do comitê de ética de pesquisa da Universidade Federal do Amapá (Unifap) para obtenção de isenção, sendo este cumprido integralmente segundo os princípios éticos estabelecidos pela resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – Conep.<sup>(13)</sup>

## RESULTADOS

Foram analisadas 10.026 (100%) amostras de uroculturas no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2012. Observou-se um quantitativo de 7.758 (77,38%) amostras biológicas (urina), que apresentaram resultado negativo, e 2.268 (22,62%), que apresentaram resultado positivo. Em relação ao gênero, observou-se que o gênero feminino apresentou um quantitativo total de 7.197 (100%) amostras, sendo que 5.586 (77,61%) foram negativas e 1.611 (22,39) positivas. No gênero masculino, o quantitativo total foi de 2.829 (100%), sendo que os casos negativos foram 2.172 (76,78%) e os casos positivos 657 (23,22%).

Os resultados observados em relação aos indivíduos que apresentaram negatividade e/ou positividade, segundo o intervalo de idade considerada nessa pesquisa, com maior prevalência de microrganismo, foi a faixa etária de 0-5 anos, com um total de 1.563 (100%) amostras, sendo que 621 (39,73%) eram do gênero masculino com positividade de 150 (22,83%) e negatividade de 471 (21,69%). No gênero feminino somaram um total de 942 (60,27%) com positividade de 180 (11,18%) e negatividade de 762 (13,64%) (Tabela 1).

Tabela 1 - Prevalência de casos negativos e positivos com relação ao gênero e faixa etária de janeiro de 2009 a dezembro de 2012

Faixa etária	Gênero Masculino <sup>a</sup>						Gênero Feminino <sup>b</sup>					
	Negativo		Positivo		Total		Negativo		Positivo		Total	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
0-5	471	21.69	150	22.83	621	21.95	762	13.64	180	11.18	942	13.09
6-10	174	8.01	15	2.29	189	6.69	306	5.48	69	4.29	375	5.21
11-15	90	4.14	15	2.29	105	3.71	249	4.46	63	3.92	312	4.33
16-20	33	1.51	15	2.29	48	1.70	426	7.63	153	9.50	579	8.04
21-25	81	3.72	15	2.29	96	3.40	588	10.53	165	10.24	753	10.47
26-30	132	6.08	33	5.02	165	5.83	648	11.60	174	10.80	822	11.42
31-35	162	7.45	30	4.57	192	6.79	621	11.12	129	8.0	750	10.42
36-40	162	7.45	27	4.10	189	6.69	372	6.66	87	54.0	459	6.38
41-45	120	5.52	27	4.10	147	5.20	291	5.21	72	4.47	363	5.04
46-50	114	5.24	15	2.29	129	4.55	282	5.04	66	4.1	348	4.83
51-55	84	3.87	39	5.93	123	4.34	201	3.60	39	2.42	240	3.33
56-60	87	4.06	30	4.57	117	4.13	186	3.32	48	2.98	234	3.26
61-65	63	2.9	39	5.93	102	3.60	129	2.31	36	2.23	165	2.3
≥ 65	240	1.04	138	2	378	13.37	216	3.87	162	10.05	378	5.26
INI*	159	7.32	69	10.5	228	8.05	309	5.53	168	10.42	477	6.62
Total	2172	100	657	100	2829	100	5586	100	1611	100	7197	100

<sup>a,b</sup> Valores expressos em números absolutos (n) e em porcentagem (%) indicando a frequência dos casos negativos e positivos do gênero masculino e feminino relacionando a cada faixa etária.

\*INI - Idade Não Informada

Os casos positivos provenientes da rede ambulatorial e hospitalar totalizaram um quantitativo de 2.268 (100%) de uroculturas positivas, sendo 842 (37,30%) da rede ambulatorial e 1.422 (62,70%) da rede hospitalar. Com relação à procedência ambulatorial dos casos positivos e negativos, do período de janeiro de 2009 a dezembro de 2012, verificou-se um quantitativo total de 4.263 (100%) amostras biológicas de uroculturas, sendo 3.417 negativas (80,16%) e

846 (19,84%) positivas. Com relação à procedência hospitalar verificou-se um quantitativo total de 5.763 (100%) amostras biológicas de uroculturas, sendo 4.341 (75,32%) negativas e 1.422 (24,67%) positivas (Tabela 2).

Os agentes responsáveis pela positividade das uroculturas foram separados em quatro grandes grupos: Enterobactérias, com um total de 1.422 (62,70%) casos; Cocos Gram positivos, com 663 (29,23%) casos; Bacilos

Tabela 2 - Procedência ambulatorial e hospitalar de janeiro de 2009 a dezembro de 2012

Procedências	Casos negativos		Casos positivos		Total de casos	
	Negativo		Positivo		Total	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
<b>Ambulatorial*</b>						
Outrosa	1.953	57.16	381	45.03	2.334	54.75
UBS Santa Inês	132	3.87	60	7.10	192	4.5
UBS Álvaro Corrêa	210	6.14	54	6.39	264	6.2
LACEN	216	6.32	39	4.61	255	5.99
UBS Marcelo Cândia	36	1.06	39	4.61	75	1.75
UBS Rubim Aronovitch	129	3.78	36	4.26	165	3.87
UBS Lélio Silva	102	2.99	36	4.26	138	3.23
UBS Infraero II	102	2.99	33	3.90	135	3.17
UBS Rosa Moita	42	1.22	30	3.54	72	1.69
UBS Perpetuo Socorro	99	2.90	24	2.83	123	2.89
UBS Cabralzinho	63	1.84	24	2.83	87	2.04
UBS Congos	102	2.99	21	2.49	123	2.89
UBS Νοπο Ηοπιζοvτε	111	3.24	18	2.12	129	3.02
UBS Pedrinhas	15	0.43	18	2.12	33	0.78
Clinicas Particular	45	1.31	09	1.07	54	1.26
UBS Brasil Novo	39	1.14	09	1.07	48	1.12
UBS Cidade Nova	03	0.08	06	0.71	09	0.21
UBS São Pedro	0	0	06	0.71	06	0.14
UBS Raimundo Rozanan	0	0	03	0.35	03	0.08
UBS Fazendinha	09	0.27	0	0	09	0.21
UBS Zerão	09	0.27	0	0	09	0.21
<b>Total</b>	<b>3.417</b>	<b>100</b>	<b>846</b>	<b>100</b>	<b>4.263</b>	<b>100</b>
<b>Hospitalar*</b>						
Hospital da Mulher Mãe Luzia	1.458	33.59	477	33.54	1.935	33.58
Hospital da Criança e Adolescente	1.113	25.63	243	17.09	1.356	23.52
Hospital São Camilo	192	4.42	45	3.16	237	4.1
Pronto Atendimento Infantil	210	4.83	36	2.53	246	4.27
Centro de Doenças Transmissíveis	48	1.11	09	0.63	57	0.99
Hospital de Emergência	42	0.97	09	0.63	51	0.89
Hospital Unimed	03	0.07	06	0.43	09	0.16
<b>TOTAL</b>	<b>4.341</b>	<b>100</b>	<b>1.422</b>	<b>100</b>	<b>5.763</b>	<b>100</b>

\*"Outros" refere-se ao fato da procedência não se encaixar em nenhuma das procedências sistematizadas e descritas pelo laboratório. Dentro desta classificação estão incluídos os casos oriundos de todos os municípios do Estado do Amapá.

\*Prevalência de casos negativos e positivos com relação à procedência ambulatorial e hospitalar especificando cada localidade.

Gram negativos não fermentadores apresentando um quantitativo de 102 (4,50%) casos e Fungo com um total de positividade de 81 (3,57%) casos, somando-se um total de 2.268 (100%) amostras positivas de urocultura. O grupo das enterobactérias apresentou maior prevalência com um quantitativo total de 1.422 casos (62,70%), sendo que a bactéria isolada, *Escherichia coli*, foi a grande representante deste grupo, com um total de 954 casos (67,09%), posteriormente a *Klebsiella pneumoniae* apresentando-se com um quantitativo de 165 casos (11,60%) e o *Proteus mirabilis* com 57 casos (4,01%) – Tabela 3, Grupo A.

Tabela 3 (Grupo A) - Prevalência de microrganismos de janeiro de 2009 a dezembro de 2012

Microrganismos por Grupo	Casos (n)	Percentual (%)
Enterobactérias (Grupo A)*		
<i>Escherichia coli</i>	954	67.09
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	165	11.60
<i>Proteus mirabilis</i>	57	4.01
<i>Enterobacter aerogenes</i>	48	3.38
<i>Klebsiella sp.</i>	42	2.96
<i>Enterobacter cloacae</i>	42	2.96
<i>Morganella morganii</i>	33	2.32
<i>Citrobacter freundii</i>	15	1.06
<i>Serratia sp.</i>	09	0.63
<i>Citrobacter sp.</i>	09	0.63
<i>Enterobacter gergoviae</i>	09	0.63
<i>Proteus sp.</i>	06	0.42
<i>Citrobacter Koseri</i>	06	0.42
<i>Providência steartii</i>	06	0.42
<i>Enterobacter sp.</i>	03	0.21
<i>Proteus penneni</i>	03	0.21
<i>Proteus vulgaris</i>	03	0.21
<i>Citrobacter amalonaticus</i>	03	0.21
<i>Hafnia alvei</i>	03	0.21
<i>Salmonella group</i>	03	0.21
<i>Yersinia enterocolitica group</i>	03	0.21
Total	1.422	100

\*Uropatógenos representado por grupo: Grupo (A) - Enterobactérias; Grupo (B) - Cocos Gram positivos; Grupo (C) - BGN-Bacilo Gram negativos não fermentadores e Grupo (D) Fungos. Seus respectivos valores estão expressos em números absolutos (n) e em porcentagem (%) indicando-se frequências e prevalências respectivas e correspondentes aos patógenos detectados

O grupo dos Cocos Gram positivos apresentou-se com um quantitativo total de 663 casos (29,23%), sendo que a bactéria isolada *Staphylococcus coagulase* negativa foi o microrganismo de maior frequência, com 138 casos (20,8%), posteriormente o *Strephytoccoccus*, do grupo viridans, apresentando-se com um quantitativo de 126 (19%) e o *Strephytoccoccus agalactiae* com 99 (14,93%) – Tabela 3, Grupo B.

O grupo dos Bacilos Gram negativos não fermentadores apresentou-se com um quantitativo total de 102 ca-

Tabela 3 (Grupo B) - Prevalência de microrganismos de janeiro de 2009 a dezembro de 2012

Microrganismos por Grupo	Casos (n)	Percentual (%)
Cocos Gram Positivo (Grupo B)*		
<i>Staphylococcus Coagulase</i> negativa	138	20.8
<i>Streptococcus</i> do grupo viridans	126	19
<i>Streptococcus agalactiae</i>	99	14.93
<i>Staphylococcus haemoliticus</i>	54	8.14
<i>Enterococcus faecalis</i>	42	6.33
<i>Staphylococcus aureus</i>	42	6.33
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	39	5.89
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	39	5.89
<i>Strephytoccoccus sp.</i>	21	3.17
<i>Kocuria kristinae</i>	15	2.27
<i>Streptococcus</i> do grupo D não enterococcus	12	1.81
<i>Streptococcus oralis/mitis</i>	09	1.35
<i>Streptococcus</i> do grupo D enterococcus	09	1.35
<i>Staphylococcus hominis</i>	06	0.90
<i>Staphylococcus lentis</i>	03	0.46
<i>Staphylococcus colinirii sp.</i>	03	0.46
<i>Enterococcus auriculares</i>	03	0.46
<i>Streptococcus</i> do grupo D não fermentador	03	0.46
Total	663	100

\*Uropatógenos representado por grupo: Grupo (A) - Enterobactérias; Grupo (B) - Cocos Gram positivos; Grupo (C) - BGN-Bacilo Gram negativos não fermentadores e Grupo (D) Fungos. Seus respectivos valores estão expressos em números absolutos (n) e em porcentagem (%) indicando-se frequências e prevalências respectivas e correspondentes aos patógenos detectados

os (4,50%), sendo que a bactéria isolada, *Acinetobacter baumannii*, foi o patógeno predominante, com um quantitativo total de 39 casos (38,23%), posteriormente a *Pseudomonas aeruginosa* apresentando-se com um quantitativo de 36 casos (35,3%) – Tabela 3, Grupo C.

Tabela 3 (Grupo c) - Prevalência de microrganismos de janeiro de 2009 a dezembro de 2012

Microrganismos por Grupo	Casos (n)	Percentual (%)
BGN não fermentador (grupo c)*		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	39	38.23
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	36	35.3
<i>Moraxella sp.</i>	09	8.82
<i>Bulkholderia cepacia</i>	06	5.89
<i>Sphingomonas pacimobilis</i>	03	2.94
<i>Acinetobacter junii</i>	03	2.94
<i>Pseudomonas sp.</i>	03	2.94
<i>Pseudomonas putida</i>	03	2.94
Total	102	100

\*Uropatógenos representado por grupo: Grupo (A) - Enterobactérias; Grupo (B) - Cocos Gram positivos; Grupo (C) - BGN-Bacilo Gram negativos não fermentadores e Grupo (D) Fungos. Seus respectivos valores estão expressos em números absolutos (n) e em porcentagem (%) indicando-se frequências e prevalências respectivas e correspondentes aos patógenos detectados

O grupo representado pelos Fungos apresentou-se com um quantitativo total de 81 casos (3,57%), sendo que o fungo isolado, *Candida albicans*, foi o grande representante deste grupo, com um total de 36 casos (44,45%), posteriormente a *Candida tropicalis* apresentando-se com um quantitativo de 21 casos (25,92%) – Tabela 3, Grupo D.

Tabela 3 (Grupo D) - Prevalência de microrganismos de janeiro de 2009 a dezembro de 2012

Microrganismos por Grupo	Casos (n)	Percentual (%)
Fungo (Grupo D)*		
<i>Candida albicans</i>	36	44.45
<i>Candida tropicalis</i>	21	25.92
<i>Candida sp.</i>	09	11.12
<i>Candida famata</i>	06	7.41
<i>Candida lipolytica</i>	03	3.70
<i>Criptococcus laurentii</i>	03	3.70
<i>Rhodotorula glutins</i>	03	3.70
Total	81	100
Total de Patógenos (Grupos A, B, C e D)	2268	100

\*Uropatógenos representado por grupo: Grupo (A) - Enterobactérias; Grupo (B) - Cocos Gram positivos; Grupo (C) - BGN-Bacilo Gram negativos não fermentadores e Grupo (D) Fungos. Seus respectivos valores estão expressos em números absolutos (n) e em porcentagem (%) indicando-se frequências e prevalências respectivas e correspondentes aos patógenos detectados

O total de Patógenos (Grupos A, B, C e D) foi de 2.268 casos com percentual de 100%

## DISCUSSÃO

A infecção do trato urinário é uma patologia frequente na clínica médica e constitui um grave problema de saúde que afeta milhões de pessoas a cada ano, sendo uma das principais responsáveis pelas consultas médicas que acometem principalmente as mulheres.<sup>(14)</sup> Pela análise das 10.026 (100%) amostras de uroculturas no período de janeiro de 2009 a início de dezembro de 2012 (especificamente no dia 5) observou-se uma prevalência de casos negativos de 7.758 (77,38%), sendo 5.586 (77,61%) do sexo feminino e 2.172 (76,78%) do sexo masculino. Com relação aos casos positivos do estudo observou-se um quantitativo de 2.268 (22,62%) casos, sendo 657 (23,22%) do sexo masculino e 1.611 (22,39) do sexo feminino (Tabela 1).

Neste estudo foi evidenciado, pelo teste qui-quadrado das 10.026 amostras para ambos os sexos, um resultado equivalente a 0,6017, demonstrando que não há diferença estatisticamente significativa no percentual de positividade entre os sexos. Em contrapartida, ao analisarmos individualmente cada sexo, é perceptível que o feminino apresentou uma prevalência maior do que o masculino. Esta ocorrência tornou-se similar na maioria dos estudos relacionados à temática, na qual há predomínio de infecção

urinária em pacientes do sexo feminino, devido às mulheres serem mais susceptíveis a este tipo de infecção por fatores fisiológicos e anatômicos, como a proximidade da uretra com a vagina e o reto, o que contribui para bactérias aeróbicas e anaeróbicas na instalação de infecções.<sup>(15)</sup>

Nos homens, verificou-se que as infecções urinárias são menos frequentes. Isto se explica pelo fato de que, no homem, o comprimento uretral maior, o fluxo urinário maior e o fator antibacteriano prostático são protetores, diminuindo consequentemente as infecções urinárias.<sup>(16)</sup> Com relação à faixa etária, um dos fatores que justifica a maior prevalência em crianças menores de 5 anos contraírem infecção urinária está no fato dos pais e/ou responsáveis realizarem uma higienização inadequada, contribuindo para a ascendência de germes no trato urinário. Quanto à procedência, os pacientes internados têm uma maior incidência em relação aos pacientes externos por infecções adquiridas em ambiente hospitalar ou por infecções que não receberam tratamento adequado.

Na procedência ambulatorial verificou-se um quantitativo total de 4.263 (100%) amostras biológicas de uroculturas, sendo 3.417 negativas (80,16%) e 846 (19,84%) positivas. Nos resultados observados verificou-se que a procedência denominada de "Outros" se apresentou com a maior prevalência com um quantitativo total de 2.334 (100%) casos, sendo 1.953 negativos (57,16%) e 381 positivos (45,03%) – Tabela 2.

A denominação "Outros" refere-se ao fato da procedência não se encaixar em nenhuma das procedências sistematizadas e descritas pelo laboratório. Dentro desta classificação estão incluídos os casos oriundos de todos os municípios do estado do Amapá. Posteriormente, verificou-se que as unidades básicas de saúde (UBS) representaram um quantitativo total significativo de 1.620 (100%) casos, sendo que 1.203 (74,26%) foram negativos e 417 (25,74%) positivos. Dentre as unidades básicas de saúde, Álvaro Correia foi a unidade que apresentou um quantitativo maior se comparadas às demais UBS (Tabela 2).

Na procedência hospitalar verificou-se um quantitativo total de 5.763 (100%) amostras biológicas de uroculturas, sendo 4.341 (75,32%) negativas e 1.422 (24,67%) positivas. Ao se analisarem os resultados verificou-se que a procedência denominada de HMML (Hospital da Mulher Mãe Luzia) apresentou prevalência total de 1.935 casos (33,58%), sendo 1.458 (33,59%) negativos e 477 (33,54%) positivos. Posteriormente, o HCAL (Hospital das Clínicas Alberto Lima), representando um quantitativo total de 1.872 casos (32,49%), sendo 1.275 (29,38%) negativos e 597 (41,99%) positivos. Apesar do HCAL apresentar valores absolutos inferiores ao do HMML, o percentual de positividade é consideravelmente maior (Tabela 2).

Nos resultados observados verificou-se que o número de pacientes atendidos externamente (ambulatorial) con-

têm uma incidência menor que o de ambiente hospitalar. Nesse contexto, ao se analisar a frequência dos casos, é relevante relacionarmos gênero, faixa etária e procedência do estudo para o conhecimento do perfil epidemiológico dos patógenos, contribuindo para o tratamento mais adequado.<sup>(17)</sup>

Os agentes responsáveis pela positividade das uroculturas foram separados em quatro grandes grupos: Enterobactérias, com um total de casos de 1.422 (62,70%); Cocos Gram positivos com 663 casos (29,23%); Bacilos Gram negativos não fermentadores com 102 (4,50%) e Fungo com um quantitativo total de positividade de 81 (3,57%) casos, somando-se um total de 2.268 (100%) amostras positivas de urocultura.

A distribuição dos microrganismos obtidos neste estudo reflete a mesma distribuição descrita por alguns autores, sendo a *Escherichia coli* como o microrganismo mais prevalente. A *Escherichia coli* é um microrganismo pertencente à microbiota normal do intestino humano, podendo contaminar e, subsequentemente, causar infecções extra-intestinais, sendo um dos principais agentes etiológicos de infecção no trato urinário, tanto para os indivíduos da comunidade quanto para os pacientes hospitalares, mostrando que se trata de um patógeno muito comum e de grande relevância.<sup>(18)</sup>

Outro dado encontrado no estudo é a infecção causada pela *Klebsiella pneumoniae*, classificada como o segundo patógeno mais encontrado do grupo das enterobactérias. Este dado é muito importante, pois observa-se em outros trabalhos que as bactérias Gram negativas são as que mais estão associadas às infecções do trato urinário. Um dos fatores que favorecem a colonização do trato urinário feminino por enterobactérias é a proximidade da uretra com a região anal, na qual existe uma prevalência dessas bactérias; portanto, boas práticas de higienização têm sido propostas como uma das formas de prevenção de ITU em mulheres.<sup>(19)</sup>

Entre as bactérias Gram positivas, o *Staphylococcus coagulase* positivo se destacou como o microrganismo mais frequente, seguido pelo *Streptococcus*, do grupo viridans. A presença de *Staphylococcus* demonstra a importância desse gênero e o risco do desenvolvimento de ITU. Esse gênero faz parte da microbiota normal da pele e de mucosas de humanos e outros animais de sangue quente. Nesse sentido, torna-se necessária uma avaliação clínica criteriosa do paciente antes de se iniciar a antibioticoterapia.<sup>(20)</sup>

Os bacilos Gram negativos não fermentadores foram identificados como o terceiro grupo que causa infecção do trato urinário. O microrganismo *Acinetobacter baumannii* destacou-se como o mais frequente, seguido pela *Pseudomonas aeruginosa*. Estas espécies são frequentemente encontradas na microbiota intestinal normal e na pele dos seres humanos. É distribuída amplamente na natureza, sen-

do comum seu achado em ambiente úmido dos hospitais, principalmente quando introduzida em áreas desprovidas de defesas normais, como a utilização de cateteres urinários.<sup>(21)</sup>

No quarto grupo evidenciaram-se fungos, uma classe de patógenos de grande interesse na clínica médica, na qual o gênero *Candida* é incluído. Esse é um dos gêneros mais relacionados com infecção do trato urinário causada por fungo. A *Candida* spp. vem sendo largamente estudada, uma vez que é causa de morbidade e mortalidade, principalmente em paciente imunodeprimido. Dentre as doenças fúngicas mais comuns, as ITU apresentam um crescente aumento, originadas de contaminação, colonização ou infecção, associadas a fatores de risco como anormalidades no trato urinário, prematuridade, doenças subjacentes, *Diabetes mellitus*, dentre outros fatores.<sup>(22)</sup>

Vimos com esta abordagem que diversas terapias buscam proporcionar ao paciente o melhor tratamento, mas o avanço tecnológico muitas vezes não evita o uso de métodos terapêuticos invasivos, aumentando o risco de infecções. A ocorrência das espécies varia de acordo com o local de estudo. Faz-se necessário também um bom conhecimento dos fatores de risco e da epidemiologia das infecções do trato urinário, associados à correta identificação das espécies de microrganismos e testes de concentração inibitória mínima (CIM) e/ou antibiograma de cada patógeno para utilização medicamentosa adequada.

Podemos concluir que estudos que avaliam as ITUs podem variar bastante de acordo com a localidade, idade e sexo dos pacientes. Assim, apesar da patogênese e as formas de tratamento das ITU terem sido extensivamente estudadas nas duas últimas décadas, é importante o conhecimento da prevalência e perfil dos patógenos locais, pois a prevalência dos microrganismos oscila de acordo com inúmeras variáveis. É notória a relevância da pesquisa, pois os resultados obtidos permitem conhecer a distribuição e frequência dos casos, além de fornecer indicadores de prevalência como suporte às ações dos órgãos de controle (Vigilância Epidemiológica) e fomentos de dados e/ou subsídios aos profissionais de saúde para o planejamento, execução e avaliação das ações de prevenção, controle e tratamento mais adequados.

#### Abstract

**Objective:** To investigate the prevalence of uropathogens of users served at the Central Laboratory of Public Health Macapá the period 2009 to 2012. **Methods:** This is a retrospective cross-sectional study, carried out at the Central Laboratory of Public Health Macapá the period 2009 to 2012, identifying key microorganisms responsible for urinary tract infections. The sample was composed of the Universe outpatient population treated at the hospital and laboratory, which performed the chi-square test. Results were expressed in absolute numbers and in percentage using the Program Bioestat (5.0) and Windows Excel (2010). **Results:** The results were evaluated by variable frequency and analyzed by chi-square test, especially as criteria: occurrence, gender, age and

type of causative microorganism and were presented descriptively and analytically through tables and graphs. Of 10.026 (100%) urine culture, there was 7.758 (77.38%) with negative and 2.268 (22.62%) with positive results. Positive cases were separated into four groups: Enterobacteria 1.422 (62.70%); Cocos Gram positive 663 (29.23%), Gram negative bacillus not fermentor 102 (4.50%) and Fungus 81 (3, 57%). The most prevalent pathogens isolated were Escherichia coli – 67.09%, 20.8% coagulase-negative Staphylococcus, Acinetobacter baumannii – 38.23% and 44.45% Candida albicans. **Conclusion:** The epidemiological profile of microorganisms and their variables becomes an indispensable tool for investigations directed at susceptible population. Such knowledge is relevant to health provide greater patient care by contributing to the planning, implementation and evaluation of prevention, control and treatment.

### Keywords

Epidemiology; Cross infection; Culture; Bacterial load

## REFERÊNCIAS

- Guidoni EBM, Toporovski J. Infecção urinária na adolescência. *Jornal de pediatria*, Rio de Janeiro, v. 77: p. 165-169, 2001.
- Coutinho HDM. Infecções urinárias por enterobactérias. *Rev. Médica Hospital Ana Maria Costa*. 2005. [citado em 2005 jan./mar. 10]; Disponível em <http://www.anacosta.com.br>. Acesso em 10 de Janeiro/2011.
- Tortora GJ, Grabowski SR. *Corpo Humano: Fundamentos de Anatomia e Fisiologia*. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2003. P. 486-507.
- Carvalho M, Guimarães CM, Júnior JRM, Bordignon GPF, Telles FQ. Hospital-associated funguria: analysis of risk factors, clinical presentation and outcome. *Braz J Infect Dis*. 2001 Dec;5(6):313-8.
- Heilberg IP, Schor N. Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato Urinário (ITU). *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(1):109-16.
- Dalbosco V, Srougi M, Dall'Oglio M. Infecções do trato urinário. *Rev. Bras. Méd.* 2003;60(6):320-8.
- Stamm AMNF, Coutinho MSSA. Infecção do trato urinário relacionada ao cateter vesical de demora: incidência e fatores de risco. *Rev Assoc Med Bras*. 1999;45(2):115-20.
- Duarte G, Marcolin AC, Gonçalves CV, Quintana SM, Berezowski AT, Nogueira AA, et al. Infecção urinária na gravidez: análise dos métodos para diagnóstico e do tratamento. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2002;24(7):471-7.
- Febré N, Silva V, Medeiros EA, Wey SB, Colombo AL, Fischman O. Microbiological characteristics of yeasts isolated from urinary tracts of intensive care unit patients undergoing urinary catheterization. *J Clin Microbiol*. 1999 May;37(5):1584-6.
- World Health Organization. Global burden of disease study. 2003. Disponível em: <http://www3.who.int/whosis/menu.cfm?path=evidence,burden&language=english> Acesso em 18 de Dezembro /2011.
- Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*. *Clin Infect Dis*. 1999 Oct; 29(4):745-58.
- Ayres M, Ayres JM, Ayres DL, Santos AAS. *BioEstat 5.0.: aplicações estatísticas nas áreas das Ciências Biomédicas*. Sociedade Civil Mamirauá: Belém, Pará-Brasil. 2007. 324p. *Aplicações estatísticas nas áreas das ciências biomédicas*. Ong Mamiraua. Belém, PA.
- Brasil, MS. Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/MS Sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União*, 10 de outubro de 1996.
- Bail L, Ito CAS, Esmerino LA. Infecção do trato urinário: comparação entre o perfil de susceptibilidade e a terapia empírica com antimicrobianos. *Rev. Bras. de Anál. Clín.* Rio de Janeiro. 2006;38(1):51-6.
- Menezes EA, Carneiro HM, Cunha FA, Oliveira IRM, Ângelo MRF, Salviano MNC. Frequência de microrganismos causadores de infecções urinárias hospitalares em pacientes do Hospital Geral de Fortaleza. *RBAC*. 2005;37(4):243-6.
- Miranda ET, Silva RAM, Fuscoalmeida AM, Melhem MCS, Pukinskas SRBS, Mendes-Giannini MJS. Epidemiology of nosocomial candidiasis: the importance of specific identification. *Rev. Ciênc. Farm.* 2003;24(1):39-45.
- Muller EV, Santos DF, Corrêa NAB. Prevalência de microrganismos em infecções do trato urinário de pacientes atendidos no laboratório de análises clínicas da Universidade Paranaense - Umuarama - PR. *RBAC*. 2008;40(1):35-7.
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Microbiologia Médica*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. 978p
- Lopes HV, Tavares W. Diagnóstico das infecções do trato urinário. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2005 Dec;51(6):306-08.
- Kazmirczak AGH, Goulart LS. Caracterização das infecções do trato urinário diagnosticadas no município de Guarani das Missões - RS. *Rev. Bras. de Anál. Clín.* 2005;37(4):205-7.
- Menezes EA, Brasil JS, Rocha MVAP, Andrade MSS, Monteiro MNR, Cavalcante MS, et al. Infecções urinárias por Pseudomonas aeruginosa em pacientes cateterizados na clínica urológica da Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza - Ceará. *Rev. Bras. de Anál. Clín.* 2003;35:77-9.
- Souto CAV, Dias BS. Infecção do Trato Urinário por Fungos. *International braz j urol*. 2003;29(3):56-9.

Correspondência

**Rubens Alex de Oliveira Menezes**

Laboratório Central de Saúde Pública do Amapá

Divisão de Biologia Médica - Setor de Bacteriologia

Rua Tancredo Neves nº 1118 – Bairro São Lázaro

Macapá, AP

Telefone: (96) 32235534 / Fax: 3212-6165

Celular: (96) 81174175 / 91515267

# Avaliação da aplicabilidade do método descrito por Murdoch e Greenleens para identificação presuntiva de *Staphylococcus aureus* utilizando garrafas de hemocultura com carvão em garrafas FAN Plus® com esferas poliméricas adsorventes

**Aplicability evaluation of the method described by Murdoch and Greenleens for *Staphylococcus aureus* presumptive identification in blood culture bottles with vegetable coal in bottles FAN Plus® with polymer spheres adsorbents**

Bianca Sampaio Araújo<sup>1</sup>

Caroline Tieppo<sup>2</sup>

Andyane Freitas Tetila<sup>3</sup>

## Resumo

**Objetivo:** Avaliar se o método de identificação rápida descrito por Murdoch e Greenleens (2004) utilizando garrafas de cultura de sangue FAN com carvão vegetal se aplica às novas garrafas FAN Plus® com esferas poliméricas adsorventes. **Métodos:** Foi realizado um estudo analítico retrospectivo a fim de identificar presuntivamente *Staphylococcus aureus* em garrafas de hemocultura a partir da análise da bacterioscopia direta por coloração de Gram. **Resultados:** Um total de 291 lâminas de bacterioscopia que evidenciaram cocos Gram positivos agrupados semelhantes à *Staphylococcus* foram analisadas; o teste aplicado revelou 51,75% de sensibilidade, 86,15% de especificidade e valores preditivos positivo e negativo de 66,85% e 76,8% respectivamente. **Conclusão:** Com base nos resultados, propomos que mais estudos como estes sejam realizados para verificar se existe um novo padrão morfológico diferente do descrito por Murdoch para os frascos de hemocultura FAN Plus®, o que auxiliaria em um diagnóstico mais rápido em casos de bacteremias verdadeiras por *S. aureus*.

## Palavras-chave

Bacteremia; *Staphylococcus aureus*; Infecção

## INTRODUÇÃO

O termo bacteremia designa a presença de microrganismos viáveis na corrente sanguínea e é comprovado laboratorialmente pela hemocultura, que possui um importante valor preditivo de infecção de corrente sanguínea (ICS).<sup>(1)</sup> O laboratório de microbiologia tem um papel importante na análise de amostras de sangue dos pacientes com bacteremia, principalmente quando o patógeno e/ou a susceptibilidade aos antimicrobianos desviam-se do previsto pelo clínico.<sup>(2)</sup> O termo bacteremia designa a presença de microrganismos viáveis na corrente sanguínea e é comprovado laboratorialmente pelo exame hemocultura, o qual pos-

sui um importante valor preditivo de infecção de corrente sanguínea (ICS).<sup>(1)</sup> O laboratório de microbiologia tem um papel importante na análise de amostras de sangue dos pacientes com bacteremia, principalmente quando o patógeno e/ou a susceptibilidade aos antimicrobianos desviam-se do previsto pelo clínico.<sup>(2)</sup>

As ICS possuem duas classificações, as primárias, que são aquelas em que a fonte de infecção não é conhecida, associada normalmente a dispositivos intravasculares, particularmente os cateteres venosos centrais, e as secundárias, que ocorrem devido a infecções em outros sistemas que migram para a corrente sanguínea, sendo os principais focos primários o pulmão, o trato urinário e a cirurgia abdominal.<sup>(3)</sup>

<sup>1</sup>Farmacêutica residente em análises clínicas. Universidade Católica Dom Bosco – Campo Grande, MS, Brasil.

<sup>2</sup>Farmacêutica-bioquímica do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul. Experiência na área de Microbiologia Clínica. Habilitação em Análises Clínicas pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – Campo Grande, MS, Brasil.

<sup>3</sup>Médica Infectologista, Mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Coordenadora dos Serviços de Controle de Infecção Hospitalar do HUMAP/EBSEH e HRMS – Campo Grande, MS, Brasil.

Instituição: Hospital Regional de Mato Grosso do Sul Rosa Pedrossian – Campo Grande, MS, Brasil.

Conflito de interesse: Não há conflito de interesse.

Financiamento: financiamento próprio.

Artigo recebido em 21/03/2016

Artigo aprovado em 11/08/2016

DOI: 10.21877/2448-3877.201600490

Estas infecções estão entre as mais frequentes no ambiente hospitalar, representando uma grave complicação em pacientes críticos, neonatos e imunocomprometidos, com letalidade atribuída em torno de 35%, além de ocasionar prolongamento da internação hospitalar e custos adicionais elevados por sobreviventes.<sup>(4,5)</sup>

A hemocultura, apesar dos problemas inerentes às técnicas e aos resultados, é um dos mais importantes testes laboratoriais realizados para o diagnóstico de infecções agudas, principalmente em pacientes hospitalizados, auxiliando na terapia antimicrobiana ao permitir a identificação do microrganismo e a realização do antibiograma.<sup>(6,7)</sup>

Alguns microrganismos têm alto valor preditivo positivo para bacteremia verdadeira (> 90%), mesmo quando isolado em somente uma amostra, como, por exemplo, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Escherichia coli* e outras *Enterobacteriaceae*, como *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, entre outras. Em contrapartida, microrganismos como *Staphylococcus coagulase* negativa (SCN), *Corynebacterium* spp., *Micrococcus* spp., *Bacillus* spp. e *Propionibacterium acnes* são frequentemente associados com contaminação (< 5% de chance de bacteremia verdadeira).<sup>(1,8)</sup>

Do ponto de vista epidemiológico, o *S. aureus* é o principal agente encontrado em amostras de hemoculturas nas bacteremias consideradas verdadeiras – cerca de 32%, seguido pelas enterobactérias – 11,22%, bacilos Gram negativos não fermentadores – 10,20% e os *Staphylococcus coagulase* negativa, que são isolados em apenas 6,46%.<sup>(6)</sup>

Atualmente, o gênero *Staphylococcus* possui 33 espécies, sendo que em torno de 17 destas podem ser isoladas de amostras biológicas humanas. Geralmente, esse gênero faz parte da microbiota da pele humana normal e de outros sítios anatômicos, como intestino, cavidade nasal e orofaringe.<sup>(9,10)</sup>

O *S. aureus*, a espécie mais virulenta do gênero *Staphylococcus*, é agente de doenças que vão desde simples infecções a doenças mais graves. Sua patogenicidade consiste na combinação da virulência mediada por suas toxinas, seu caráter invasivo e seu perfil de resistência aos antibióticos.<sup>(11)</sup>

A bacteremia por este microrganismo pode causar infecções em sítios anatômicos distantes, como endocardite, osteomielite, piartrite, formação de abscessos metastáticos, em particular em pele, tecidos subcutâneos, pulmões, fígado, rins e cérebro.<sup>(10)</sup>

Este microrganismo está entre os principais causadores de infecções adquiridas em hospitais, causando grande mortalidade e morbidade em todo o mundo; além disso, o crescimento do número de pacientes com *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) tem aumentado nas últimas décadas, o que agrava ainda mais o prognóstico.<sup>(12)</sup>

O grupo de SCN que compõe a microbiota normal da pele mantém uma relação simbiótica ou comensal com os seus hospedeiros, podendo, em sua grande maioria, quando isolados em hemocultura, representar contaminação, sendo o principal fator a coleta inadequada da amostra.<sup>(13)</sup> Segundo Guilarde et al.,<sup>(5)</sup> em seu trabalho publicado em 2007, este grupo representa aproximadamente 70% dos contaminantes mais comumente isolados em culturas de sangue. Em alguns casos, os SCN agem como patógenos oportunistas de pacientes imunocomprometidos ou submetidos a procedimentos invasivos em ambientes hospitalares.<sup>(14)</sup>

A presença de *Staphylococcus* em hemocultura é sugerida inicialmente por meio da observação de cocos Gram positivos agrupados (CGPA) na coloração de Gram, realizada a partir dos frascos de hemocultura detectados como positivos por equipamentos automatizados com monitoramento contínuo. A demonstração de cocos Gram positivos agrupados na bacterioscopia, realizada a partir do frasco de hemocultura positiva, constitui um dilema clínico comum. Como a maioria dos casos acabará por revelar ser SCN, a iniciação sistemática de tratamento antibacteriano empírico precoce não seria justificada por causa da toxicidade, custo e pressão seletiva. Por outro lado, mesmo o atraso mínimo no início do tratamento apropriado poderia ser prejudicial em caso de bacteremia verdadeira causada por *S. aureus*.<sup>(15)</sup>

Os métodos fenotípicos convencionais para identificação de cocos Gram positivos são relativamente demorados, pois requerem um mínimo de 18-24 horas devido à necessidade de aguardar o crescimento do microrganismo após a inoculação em meios de cultura convencionais; ocorrendo o crescimento de colônias, a identificação é então realizada por meio de provas bioquímicas manuais ou sistema de automação.<sup>(16-18)</sup>

Segundo Murdoch e Greenlees,<sup>(18)</sup> é possível diferenciar *S. aureus* de SCN a partir das garrafas de hemocultura FAN® com carvão vegetal – bioMerrieux® (BMX) (aparelho automatizado Bact/Alert®) – por meio da morfologia microscópica apresentada na bacterioscopia, que é realizada a partir do caldo contido no frasco. As principais características analisadas são o tamanho das células bacterianas e o número de células em um agrupamento típico; deve-se conhecer previamente se o frasco de hemocultura utilizado para realizar a bacterioscopia é aeróbico ou anaeróbico.

Em 2012, a BMX® alterou a composição dos frascos de hemocultura para o aparelho Bact/Alert®. Este novo meio de hemocultura passou a ser formulado com Esferas Poliméricas Adsorventes (FAN Plus®) e substituiu o meio até então utilizado, o FAN® com carvão vegetal.

Diante da relevância do tema abordado, o objetivo deste trabalho foi verificar se a metodologia descrita por

Murdoch e Greenlees<sup>(19)</sup> para identificação de *S. aureus* em frascos de hemocultura FAN® com carvão vegetal se aplica aos novos frascos FAN Plus® e observar a concordância entre os resultados obtidos, calculando a sensibilidade, especificidade e os valores preditivos positivo e negativo do método por meio da análise de dados estatísticos.

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de estudo analítico e retrospectivo por meio da análise da bacterioscopia de lâminas feitas a partir de frasco de hemocultura positiva com visualização de cocos Gram positivos agrupados, armazenadas no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul – LAC/HRMS no período de janeiro a outubro de 2015.

De acordo com a rotina do setor de microbiologia do LAC/HRMS, após a coleta de hemocultura, os frascos (aeróbios e anaeróbios) foram incubados em sistema de monitoramento contínuo automatizado Bact/Alert® (BMX®). A partir dos frascos sinalizados pelo equipamento como positivos, lâminas para bacterioscopia por coloração de Gram foram confeccionadas e armazenadas para posterior análise. Foram incluídas na pesquisa todas as lâminas que evidenciaram cocos Gram positivos agrupados (sugestivo de *Staphylococcus*).

As hemoculturas sinalizadas como positivas foram também semeadas em meio sólido e, após incubação apropriada e crescimento do microrganismo, foi realizada a identificação por meios de provas manuais e/ou equipamento automatizado Vitek 2® (BMX®).

Com base nas características descritas por Murdoch e Greenlees<sup>(19)</sup> foi então realizada a análise da bacterioscopia para a identificação presuntiva de *S. aureus* ou SCN. As características observadas que direcionaram a identificação presuntiva encontram-se em: Figuras 1 e 2 (Frasco Anaeróbio) e Figuras 3, 4 e 5 (Frasco Aeróbio).

Todas as lâminas foram avaliadas e tiveram os seus resultados descritos antes da verificação da identificação realizada por métodos convencionais no sistema de intranet utilizado no Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, Soul Produção®. Posteriormente os dados foram comparados para verificar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo da técnica de identificação presuntiva.

A pesquisa foi autorizada pela Diretoria de Ensino, Pesquisa e Qualidade Institucional do Hospital Regional de Mato Grosso do Sul, telefone(067) 3378-2909, situado na Avenida Engenheiro Lutherio Lopes,36, Aero Rancho - Setor 5, CEP 79084-180 e também pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Anhanguera Uniderp. Número de autorização: 062968/2015.

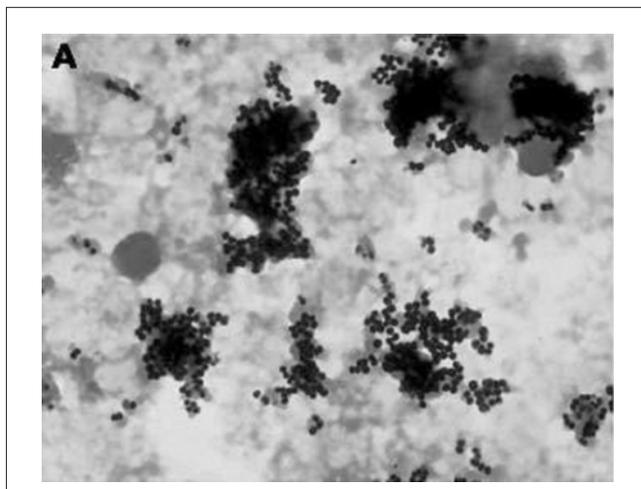


Figura 1. *Staphylococcus aureus* (Célula <math><1 \mu\text{m}</math>): Cocos pequenos em grandes agrupamentos dispostos de maneira irregular. (200-300 células).<sup>(19)</sup>

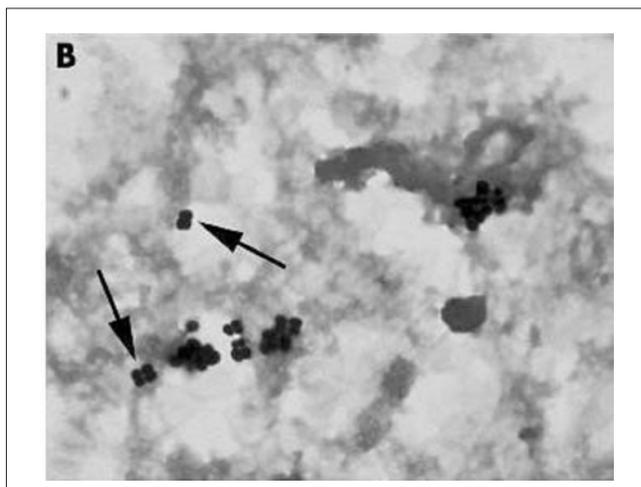


Figura 2. *Staphylococcus coagulase negativo* (Células <math><1 \mu\text{m}</math>): Cocos grandes, em tétrades e pequenos aglomerados de até 16 cocos.<sup>(19)</sup>

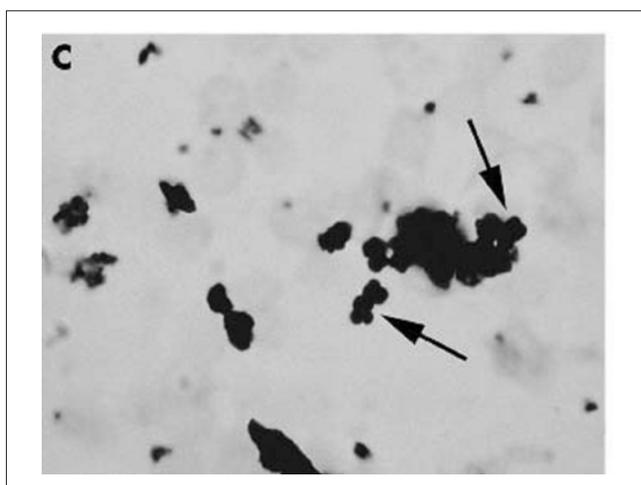


Figura 3. *Staphylococcus aureus* (Célula <math>1 \mu\text{m}</math>): Cocos grandes, em aglomerados apertados, onde células individuais não podem ser visualizadas.<sup>(19)</sup>

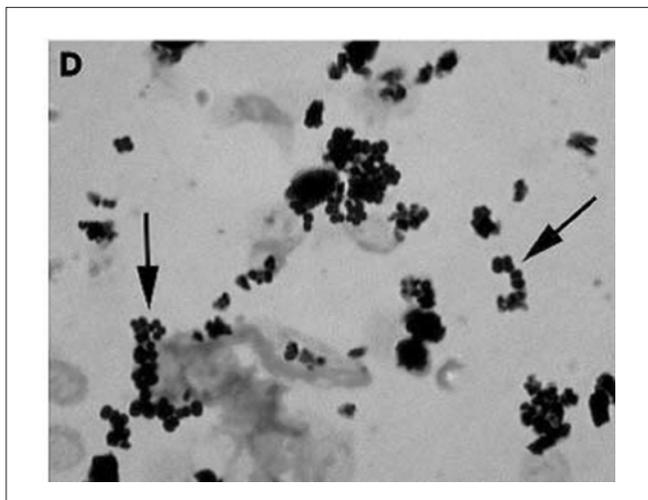


Figura 4. *Staphylococcus coagulase negativo* (Normalmente células <math>< 1 \mu\text{m}</math>): Cocos de tamanhos variados, em tétrades ou aglomerados pequenos de até 16 células.<sup>(19)</sup>

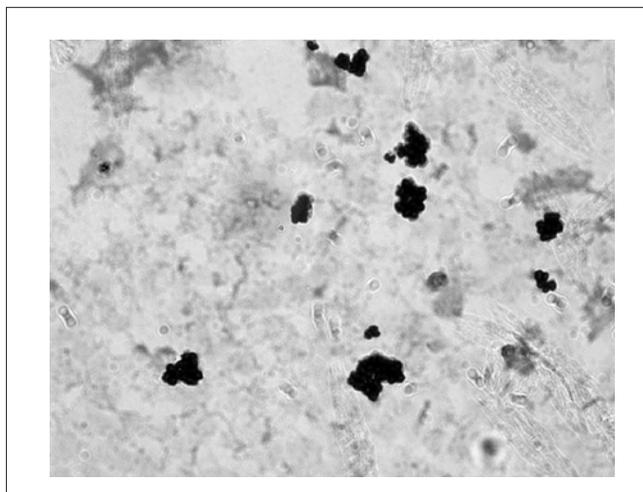


Figura 6. *Staphylococcus aureus* na garrafa anaeróbia: Cocos grandes em agrupamentos apertados onde não se observam células individuais.

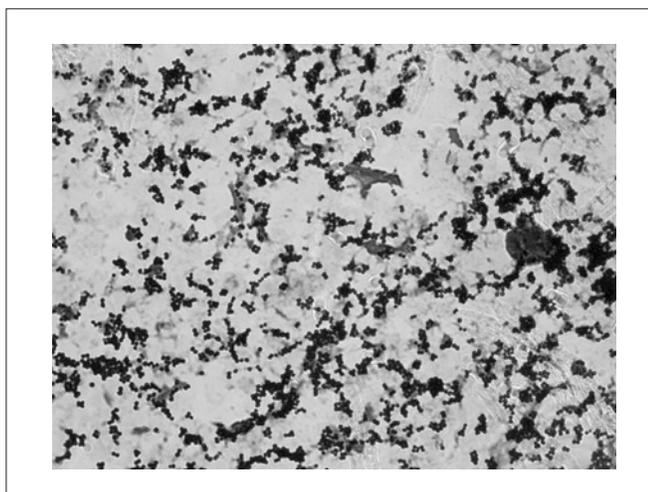


Figura 5. *Staphylococcus aureus* na garrafa aeróbica: Coco de tamanhos variados, presença de tétrades e cocos individuais distribuídos de maneira espalhada ou pequenos agrupamentos de cocos sobrepostos.

## RESULTADOS

Um total de 291 lâminas de bacterioscopia por coloração de Gram realizadas a partir das hemoculturas positivas evidenciando CGPA semelhantes à *Staphylococcus* foram analisadas. A identificação convencional revelou 86 amostras positivas para *S. aureus* e 159 para SCN. Foram excluídas dos resultados um total de 46 lâminas, as quais, após identificação convencional e por apresentarem resultado misto de *S. aureus* e SCN, não viessem a interferir no resultado final.

A Tabela 1 mostra os resultados obtidos por meio da identificação presuntiva para dois analistas.

Os resultados obtidos neste estudo a partir da identificação presuntiva, utilizando as características descritas por Murdoch e Greenlees,<sup>(19)</sup> apresentaram uma média de sensibilidade de 51,75% especificidade de 86,15% e valores preditivos positivo e negativo de 66,85% e 76,8% respecti-

Tabela 1. Identificação presuntiva (IP) pela coloração de Gram comparada à identificação convencional (IC) de *Staphylococcus aureus* em garrafas de hemocultura para Bact/Alert®

Analista	Tipo de fracos para hemocultura	IP positiva para <i>S. aureus</i> / IC positiva para <i>S. aureus</i> (% Sensibilidade)	IP negativa para <i>S. aureus</i> - Sugestivo de SCN/ IC negativa para <i>S. aureus</i> - Sugestiva de SCN	VPP *(%)	VPP *(%)
A1	Todos	47/86 (54,7%)	138/159 (86,8%)	47/68 (69,1%)	47/68 (69,1%)
	Aeróbica	16/40 (40%)	69/82 (84,1%)	16/29 (55,2%)	16/29 (55,2%)
	Anaeróbica	31/46 (67,4%)	69/77 (89,6%)	31/39 (79,5%)	31/39 (79,5%)
A2	Todos	42/86 (48,8%)	136/159 (85,5%)	42/65 (64,6%)	136/180 (75,6%)
	Aeróbica	13/40 (32,5%)	69/82 (84,1%)	13/26 (50%)	69/96 (71,9%)
	Anaeróbica	29/46 (63%)	67/77 (87%)	29/39 (74,4%)	67/84 (79,8%)

\*Valor Preditivo Positivo; \*\* Valor Preditivo Negativo

vamente, diferentemente dos resultados obtidos no artigo usado como base – sensibilidade e especificidade de 89% e 98% e valores preditivos positivo e negativo de 93% e 91,5% respectivamente.

## DISCUSSÃO

Existem poucos trabalhos na literatura referentes à identificação rápida de *S. aureus* e SCN pelas características apresentadas por estes microrganismos na bacterioscopia por coloração de Gram realizada a partir do caldo da garrafa de hemocultura.

Murdoch e Greenlees<sup>(19)</sup> descreveram que obtiveram desempenho semelhante ou melhor do que alguns outros métodos rápidos, tais como o teste de coagulase em tubo (CT) de duas horas, a detecção de endonuclease termoestável, e testes imunológicos, e, ainda, com a vantagem de serem capazes de fornecer um resultado imediatamente após a detecção de uma cultura de sangue positiva e sem nenhum custo extra.

Dadas as expressivas diferenças encontradas nos valores de sensibilidade e especificidade entre o descrito por Murdoch e Greenlees<sup>(19)</sup> e o presente trabalho, pode-se sugerir que a alteração realizada pela BMX® na composição do meio utilizado nos frascos de hemocultura de FAN® com carvão vegetal para FAN Plus® com esferas poliméricas adsorventes tenha causado a alteração nas características apresentadas pelo *S. aureus*.

Deve-se levar em consideração que as identificações realizadas pelos dois analistas apresentaram uma alta precisão – o que revela bom entendimento dos critérios estabelecidos pelos autores referenciados. Assim, a baixa capacidade discriminatória da metodologia avaliada para distinguir *S. aureus* de SCN indica que os critérios morfológicos desenvolvidos por Murdoch<sup>(19)</sup> para o meio FAN® não foram aplicáveis ao meio FAN Plus® em nosso estudo.

Após o término das análises, todas as lâminas em que os dois analistas afirmaram que a identificação presuntiva era compatível com SCN, embora a identificação convencional tenha revelado ser *S. aureus*, foram revistas e constatou-se a existência de novos padrões para o *S. aureus* tanto para frasco aeróbio como anaeróbio (Figuras 5 e 6), fato que justifica a baixa sensibilidade encontrada em nosso estudo. Porém, esses padrões apresentaram similaridades com os padrões apresentados para SCN na descrição estabelecida por Murdoch e Greenlees<sup>(19)</sup> dificultando a diferenciação entre eles. Além disso, a existência de mais de um tipo de padrão para o *S. aureus* acaba por tornar a análise complexa, requerendo grande experiência por parte do analista para obter resultados fidedignos.

Além da metodologia utilizada neste estudo, outros trabalhos têm sido publicados abordando a relevância desse tema e descrevendo métodos rápidos já disponíveis no mer-

cado que auxiliam na diferenciação de *S. aureus* e *Staphylococcus coagulase* negativa em questão de horas, reduzindo o tempo de identificação em mais de 24 horas em relação ao tradicional ensaio.<sup>(19,20)</sup> Estes métodos, que podem levar de duas a seis horas, vão desde testes acessíveis à rotina de um laboratório pequeno como o teste de coagulase em tubo (CT) e endonuclease Termoestável, até a tecnologia mais avançada disponível no mercado, o *Matrix-assisted Laser Desorption Ionization Time-Of-Flight Mass Spectrometry* (MALDI-TOF MS).

O teste de CT é um teste simples e considerado padrão-ouro para distinção das espécies de *S. aureus* e SCN. A coagulase detectada por esse método é secretada extracelularmente e reage com uma substância presente no plasma para formar um complexo que, por sua vez, reage com o fibrinogênio, formando fibrina.<sup>(21)</sup> Segundo Chapin e Musgnug,<sup>(20)</sup> este método apresenta sensibilidade de 84,1% e especificidade de 100%.

O teste DNase Termoestável é realizado pelo método de difusão em agar e, apesar de possuir uma metodologia mais complexa, demonstra sensibilidade de 96,7% e especificidade de 100%.<sup>(22)</sup>

O MALD-TOF MS tem emergido como uma rápida alternativa de identificação bacteriana, seu princípio é baseado no peso de proteínas específicas, bastante similar a um método de identificação molecular, como o sequenciamento do rDNA. Esta técnica tem demonstrado 97,8% de acurácia, sendo necessário de quatro a seis horas após a positividade do frasco de hemocultura para a liberação final do resultado;<sup>(16,23)</sup> porém, por ser um aparelho de alto custo, essa tecnologia no Brasil é restrita a poucos laboratórios.

Uma técnica de identificação de bactérias clinicamente relevantes deve ser rápida, acurada e confiável. Este trabalho, entretanto, na tentativa de reproduzir uma técnica que seria de grande relevância para a prática médica com agilidade e baixo custo para o laboratório, não obteve sucesso. Portanto, devido à baixa sensibilidade e baixo valor preditivo positivo encontrado, não aconselhamos o uso desta metodologia na prática laboratorial para identificação presuntiva de *S. aureus*.

## CONCLUSÃO

Os dados obtidos revelam que essa metodologia para identificação presuntiva de *S. aureus* não se aplica aos novos frascos FAN Plus®, devido à baixa sensibilidade encontrada. A expressiva quantidade de resultados falsos negativos pode prejudicar o paciente devido à possibilidade de falta de tratamento adequado. Além disso, o baixo valor preditivo positivo implica a existência de resultados falsos positivos, podendo acarretar a instituição de antibioticoterapia desnecessária com prolongamento do tempo de internação hospitalar.

Acreditamos que a baixa sensibilidade do teste possa ser devida à alteração na composição do meio contido nos frascos de hemocultura uma vez que o estudo apresentou baixo poder discriminatório entre *S. aureus* e SCN quando comparado ao artigo de referência.

É inegável que um método rápido de diferenciação precisa entre *S. aureus* e SCN seria de grande relevância clínica, pois forneceria importante informação diagnóstica que auxiliaria na introdução de antibioticoterapia em tempo hábil e, no caso de falsa bacteremia por SCN, reduziria o risco de toxicidade para o paciente, pressão seletiva bacteriana e evitaria custos desnecessários para a instituição.<sup>(15,24,25)</sup>

Com base nos resultados relatados e nos dados da literatura apresentada, propomos que mais estudos como estes sejam realizados a fim de verificar se existe um novo padrão morfológico diferente do descrito por Murdoch e Greenleens<sup>(19)</sup> para os frascos de hemocultura FAN Plus®. Este achado contribuiria grandemente com a rotina laboratorial e auxiliaria de maneira assertiva no diagnóstico rápido das bacteremias verdadeiras por *S. aureus*.

#### Agradecimento

- Hospital Regional de Mato Grosso do Sul Rosa Pedrossiam;
- Universidade Anhanguera – UNIDERP;
- FUNSAU – Fundação Serviços de Saúde de Mato Grosso do Sul.

#### Abstract

**Objective:** To assess whether rapid identification method described by Murdoch and Greenleens (2004) using blood culture bottles FAN with charcoal applies the new Plus® FAN bottles adsorbent polymer beads.

**Methods:** A retrospective analytical study was performed to identify presumptive *Staphylococcus aureus* in blood culture bottles from the analysis of the direct Gram stain Gram staining. **Results:** A total of 291 Gram stain slides that showed positive cocci grouped similar to *Staphylococcus* were analyzed; the applied test showed 51.75% sensitivity, 86.15% specificity and positive and negative predictive values of 66.85% and 76.8% respectively. **Conclusion:** Based on the results, we propose that more studies like these are carried out to check if there is a new different morphological pattern described by Murdoch for bottles FAN Plus® blood culture which would help in faster diagnosis in true bacteremia cases by *S. aureus*.

#### Keywords

Bacteremia; *Staphylococcus aureus*; Infection

#### REFERÊNCIAS

1. Araujo MRE. Hemocultura: Recomendações de coleta, processamento e interpretação dos resultados. *J Infect Control*. 2012;1(1):08-19.
2. Klein NM. Estudo genômico e fenotípico, que inclui a abordagem de perfis proteômicos por MALDI-TOF MS, de isolados de hemoculturas para o estabelecimento de uma coleção de bactérias de referência. Tese [Doutorado em Engenharia Química e Biológica] - Universidade do Minho Escola de Engenharia; 2015.
3. Cunha NM, Linardi VR. Incidência de bacteremia em um hospital terciário do leste de Minas Gerais. *Rev Med Minas Gerais*. 2013; 23(2):149-153.
4. Rigatti F, Tizotti MK, Horner R, Domingues VO, Martini 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. Available from: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822010000600017&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822010000600017&lng=en&nrm=iso)>
5. Guilarde AO, Turchi MD, Martelli CMT, Primo MGB, Batista LJA. Bacteremias em pacientes internado em hospital universitário. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(1):34-8.
6. Neto JARA. Características das hemoculturas em pacientes internados em um hospital universitário da cidade de Salvador, Bahia, de 2007 a 2011. Salvador BA. Monografia [Graduação em Medicina] - Faculdade de Medicina da Bahia; 2013.
7. Largura A, Passadore LF, Rodrigues AC, Sousa MG, Saladino RS, Carbone PH, et al. Análise crítica da pseudosepticemia e falso negativo: valor diagnóstico das hemoculturas. *RBAC*. 2005; 37(1):11-14.
8. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G, Reller LB. 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.
9. Moura JP, Pimenta FC, Hayashida M, Cruz EDA, Canini SRMS, Gir E. A colonização dos profissionais de enfermagem por *Staphylococcus aureus*. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* [Internet]. mar-abr 2011;19(2):[07 telas].
10. Santos AL, Santos DO, Freitas CC, Ferreira BLA, Afonso IF, Rodrigues CR, Castro HC. *Staphylococcus aureus*: Visitando uma cepa de importância hospitalar. *J Bras Patol Med. Lab*. Rio de Janeiro Dec. 2007;43(6):413-23.
11. Almeida LC, Pimenta-Rodrigues MV, Moris DV, Fortaleza CMCB, Cunha MLS. Avaliação fenotípica e genotípica do perfil de resistência de amostras de *staphylococcus aureus* isoladas de culturas clínicas e de vigilância de um hospital de ensino brasileiro. *Colloquium Vitae*. 2012 jul/dez;4(2):68-78.
12. Bello AF, Araújo VRC, Araújo RLCC. Prevalência, desfecho e fatores associados aos casos de bacteremia por *Staphylococcus aureus* sensíveis a metilina e resistentes a metilina no HGCR entre janeiro de 2010 e dezembro de 2011. *Arq Catarin Med*. 2014 jan/mar;43(1):27-37.
13. Shrestha NK, Tuohy MJ, Hall GS, Isada CM, Procop GW. Rapid identification of *Staphylococcus aureus* and the *mecA* gene from BacT/ALERT blood culture bottles by using the LightCycler system. *J Clin Microbiol*. 2002 Jul;40(7):2659-61.
14. Bonesso MS. Determinação da Virulência e da Resistência Antimicrobiana em *Staphylococcus* spp. Isolados de Pacientes do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, SP. São Paulo. Dissertação [Mestrado em Doenças Tropicais] - Faculdade de Medicina de Botucatu, 2011.
15. Zimerman RA, Machado DP, Constante CC, Barth AL, Goldani LZ. Over 18 h to positivity in the BacT/ALERT system with clustered Gram-positive cocci is highly predictive of coagulase-negative staphylococci. *J Clin Pathol*. 2007 Jun;60(6):733-4.
16. Paim TG, Reiter KC, Oliveira CF, d'Azevedo PA. Desempenho da metodologia por MALDI-TOF MS na identificação de cocos gram-positivos isolados na cidade de Porto Alegre/RS, Brasil. *J Infect Control* 2013;2(2):112-6.
17. Oliveira K, Procop GW, Wilson D, Coul IJ, Stender H. Rapid identification of *Staphylococcus aureus* directly from blood cultures by fluorescence in situ hybridization with peptide nucleic acid probes. *J Clin Microbiol*. 2002 Jan;40(1):247-51.
18. Mussi-Pinhata MM, Nascimento SD. Infecções neonatais hospitalares. *Jornal de Pediatria* - Vol. 77, Supl.1, 2001.

19. Murdoch DR, Greenlees RL. Rapid identification of *Staphylococcus aureus* from BacT/ALERT blood culture bottles by direct Gram stain characteristics. *J Clin Pathol*. 2004 Feb;57(2):199-201.
20. Chapin K, Musgnug M. Evaluation of three rapid methods for the direct identification of *Staphylococcus aureus* from positive blood cultures. *J Clin Microbiol*. 2003 Sep;41(9):4324-7.
21. Ferreira AM Avaliação de métodos de identificação e determinação do perfil de sensibilidade aos antimicrobianos em *staphylococcus spp.* isolados de pacientes com infecção do trato urinário (ITU). Botucatu. Dissertação [Mestrado em Doenças Tropicais] - Faculdade de Medicina de Botucatu, 2011.
22. Karlowsky JA, Lagacé-Wiens PR, Simner PJ, DeCorby MR, Adam HJ, Walkty A, et al. Antimicrobial resistance in urinary tract pathogens in Canada from 2007/2009: CANWARD surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Jul;55(7):3169-75.
23. Idelevich EA, Schüle I, Grünastel B, Wüllenweber J, Peters G, Becker K. Rapid identification of microorganisms from positive blood cultures by MALDI-TOF mass spectrometry subsequent to very short-term incubation on solid medium. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Oct;20(10):1001-6.
24. Cuartas MC, Molina OL, Restrepo AC, Marin GP, Donado JH, Zuleta JJ, López JÁ. Identificación rápida de *Staphylococcus aureus* en hemocultivos por medio de la prueba directa de la coagulasa. *latreia* 2009 Mar;22(1):05-10.
25. Oliveira K, Brecher SM, Durbin A, Shapiro DS, Schwartz DR, De Girolami PC, et al. Direct identification of *Staphylococcus aureus* from positive blood culture bottles. *J Clin Microbiol*. 2003 Feb;41(2):889-91.

---

Correspondência

**Bianca Sampaio Araújo**  
: Avenida Engenheiro Lutero Lopes, 36 - Conj. Aero Rancho  
79084-180 – Campo Grande, MS  
Telefone: (67) 3378-2500

# Ocorrência de protozoários intestinais em crianças do Ensino Fundamental de Sete Lagoas, Minas Gerais: um enfoque sobre a prevenção de enteroparasitoses

*Occurrence of intestinal protozoa in children from elementary school in Sete Lagoas, Minas Gerais: a focus on the prevention of intestinal parasites*

Laiane Silva Maciel<sup>1</sup>

Rosângela Maria Fernandes Azevedo de Souza<sup>2</sup>

Ney Vasconcellos de Mattos<sup>3</sup>

Paulo de Tarso Reis Araújo<sup>4</sup>

Cleyton Oliveira de Pádua<sup>5</sup>

Michele de Oliveira Fraga<sup>5</sup>

Adriana de Melo Ferreira<sup>6</sup>

## Resumo

**Objetivo:** Estimar a prevalência de parasitos intestinais em alunos do Ensino Fundamental de Sete Lagoas, Minas Gerais, e instruí-los sobre medidas para prevenção de enteroparasitoses. **Métodos:** A análise coproparasitológica foi realizada pelo método de Lutz. Um questionário foi aplicado para obter informações sobre o conhecimento das crianças acerca dos parasitos intestinais antes e depois de uma intervenção educativa. **Resultados:** Foram analisadas amostras fecais de 83 crianças, sendo que 28 (33,7%) apresentaram cistos de protozoários: 27 (32,5%) continham protozoários comensais e apenas uma continha *Giardia intestinalis* (1,2%). Com relação aos hábitos de higiene, 81,4% das crianças afirmaram ingerir água filtrada; 75,4% lavavam as mãos antes de ingerir alimentos e 93,2% depois de ir ao banheiro; 86,5% afirmaram sempre lavar frutas e verduras antes de ingeri-las e apenas 21,2% tinham o hábito de andar sem calçados. Foi observado, ainda, que a intervenção educativa alcançou satisfatoriamente os objetivos propostos. **Conclusão:** Foi constatada uma baixa prevalência de parasitos na população avaliada, o que pode ser explicado, em parte, pelas medidas de higiene adotadas pela maioria das crianças. Contudo, a presença de amostras com protozoários comensais, também transmitidos pela via fecal-oral, reflete a necessidade de intervenções na área de saúde para prevenção de enteroparasitoses na região estudada.

## Palavras-chave

Doenças parasitárias; Estudantes; Diagnóstico; Educação em Saúde

## INTRODUÇÃO

As enteroparasitoses representam um grave problema de saúde pública, especialmente nos países em desenvolvimento.<sup>(1)</sup> São consideradas doenças negligenciadas porque não causam números alarmantes de morte. Entretanto, causam altas taxas de morbidade, principalmente em localidades com estruturas sanitárias inadequadas e inexistência de cuidados de higiene pessoal, onde crianças e adolescentes são os mais acometidos por estarem constantemente expostos à reinfecção.<sup>(2)</sup>

Estima-se que as infecções causadas por protozoários e helmintos intestinais afetam mais de 3,5 bilhões e causam doença em mais de 450 milhões de pessoas em todo o mundo, atingindo principalmente as crianças, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS).<sup>(3)</sup> No Brasil, vários estudos têm sido realizados com o objetivo de avaliar a prevalência das enteroparasitoses na população infantil, com estimativas de infecções variando nas diversas regiões do País.<sup>(2,4-9)</sup> de acordo com as diferenças climáticas, socioeconômicas, educacionais e condições sanitárias de cada área.<sup>(6)</sup>

<sup>1</sup>Bióloga. Centro Universitário de Sete Lagoas – Sete Lagoas, Minas Gerais, Brasil.

<sup>2</sup>Nutricionista. Centro Universitário de Sete Lagoas – Sete Lagoas, Minas Gerais, Brasil.

<sup>3</sup>Médico e Especialista em Medicina do Esporte. Laboratório de Análises Clínicas, PMGu/BH, Comando da 4ª Região Militar, Exército Brasileiro Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

<sup>4</sup>Farmacêutico e Especialista em Citologia Clínica. Laboratório de Análises Clínicas, PMGu/BH, Comando da 4ª Região Militar, Exército Brasileiro Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

<sup>5</sup>Farmacêutico (a). Laboratório de Análises Clínicas, PMGu/BH, Comando da 4ª Região Militar, Exército Brasileiro - Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

<sup>6</sup>Bióloga. Professora. Mestre em Parasitologia e Doutora em Ciências. Centro Universitário de Sete Lagoas – Sete Lagoas, Minas Gerais, Brasil.

Instituição: Unidade de Ensino de Filosofia, Ciências e Letras - Centro Universitário de Sete Lagoas – Sete Lagoas, Minas Gerais, Brasil.

Suporte financeiro: UNIFEMM

Artigo recebido em 17/01/2013

Artigo aprovado em 05/01/2015

DOI: 10.21877/2448-3877.201500122

O fator mais importante para a dispersão dos parasitos intestinais é a contaminação fecal de alimentos e água destinados ao consumo humano. Em muitas regiões menos favorecidas economicamente, as condições de saneamento são precárias. A defecação é feita no solo, contribuindo para a contaminação da água e da terra, que se tornam fontes de helmintos e protozoários patogênicos.<sup>(7)</sup> Além disso, a densidade da população humana e a disseminação dos parasitos por fatores ambientais, como chuva e vento, contribuem para a proliferação das doenças parasitárias.

O controle das infecções causadas por parasitos requer do poder público investimento em orientação educacional e em estruturas sanitárias, com resultados a longo prazo, sendo o fornecimento de vermífugos recomendado como uma alternativa ao controle das enteroparasitoses em regiões endêmicas.<sup>(10)</sup> Entretanto, o tratamento medicamentoso não pode ser a única intervenção do governo, sendo necessários o investimento na profilaxia das doenças e o entendimento da relação destas com o sujeito, valorizando os saberes do senso comum frente à mudança de hábitos.<sup>(11,12)</sup>

Nesse contexto, o espaço escolar pode atuar como um forte aliado na introdução de práticas preventivas com o intuito da valorização da saúde e da melhoria da qualidade de vida da população humana.<sup>(13)</sup> A introdução de medidas simples educativas, como ensinar a maneira correta da lavagem das mãos e dos alimentos e a importância da utilização de calçados, promovem resultados satisfatórios no controle de infecções.<sup>(14)</sup>

O presente estudo teve como objetivo verificar a prevalência de protozoários e helmintos intestinais em alunos de uma escola de Ensino Fundamental do município de Sete Lagoas, estado de Minas Gerais, e sensibilizá-los quanto à importância de hábitos adequados de higiene para prevenção de parasitoses intestinais.

## MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi desenvolvido com alunos da Escola de Aplicação do Centro Universitário de Sete Lagoas (UNIFEMM), município de Sete Lagoas, Minas Gerais, localizado a 77 Km do município de Belo Horizonte, capital do estado. Segundo a diretoria da escola, a instituição de ensino é filantrópica e recebe alunos por processo seletivo com assistente social. Atualmente, o objetivo da Escola de Aplicação é atender alunos carentes do entorno do UNIFEMM. A instituição oferece o Ensino Fundamental (1º ao 5º ano) a 130 estudantes, sendo uma turma de cada ano escolar. A merenda é doada pela prefeitura municipal da cidade.

Para a execução deste projeto, fichas de informação foram distribuídas aos responsáveis. Cada participante da pesquisa recebeu em sua residência um frasco coletor de

fezes com 30 mL do conservante MIF (mertiolato, iodo e formol) modificado, além de uma espátula plástica para coletar as amostras e homogeneizar o material. As fezes permaneceram armazenadas por até trinta dias no conservante antes de serem analisadas.

Os coletores foram identificados com o nome completo da criança e recolhidos uma semana após entregues. Os responsáveis foram orientados a (i) coletar três amostras de fezes em dias alternados, tomando cuidado para evitar contaminação com a urina e o chão, (ii) utilizar a espátula para coletar amostras do bolo fecal e homogeneizar as fezes no conservante, (iii) não armazenar o frasco na geladeira e (iv) não ultrapassar o nível do conservante com as fezes. As orientações também foram repassadas aos responsáveis pelas crianças em um manual para coleta de fezes.

As amostras de fezes foram encaminhadas para o Laboratório de Análises Clínicas do Posto Médico da Guarnição de Belo Horizonte, MG – Comando da 4ª Região Militar. A análise coproparasitológica foi realizada pelo método de Lutz.<sup>(15)</sup> A associação entre os grupos foi testada pelo teste do qui-quadrado de Pearson, com significância estatística de  $p < 0,05$ .<sup>(16)</sup>

As crianças foram submetidas a um questionário previamente estruturado,<sup>(17)</sup> sendo realizada uma entrevista individual para os menores de 8 anos. O objetivo foi obter informações sobre as medidas de higiene praticadas pelos participantes, além de verificar o seu conhecimento a respeito da forma de contaminação, sintomas e prevenção das enteroparasitoses.

Após a aplicação do questionário foi ministrada uma aula com enfoque nas parasitoses intestinais, ressaltando as formas de contágio, os sintomas e as medidas preventivas relacionadas a essas doenças. Um novo questionário foi aplicado duas semanas após a aula para verificar o conhecimento adquirido pelas crianças.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Posto Médico da Guarnição de Belo Horizonte, Comando da 4ª Região Militar – Exército Brasileiro, no dia 18 de julho de 2011.

## RESULTADOS

Dos 130 alunos do Ensino Fundamental da Escola de Aplicação foram examinadas 83 amostras de fezes de crianças de 6 a 13 anos. Dessas crianças, 40 (48,2%) eram do sexo masculino e 43 (51,8%) do feminino. Foram observados protozoários intestinais em 28 (33,7%) amostras, das quais 27 (32,5%) continham protozoários comensais e apenas uma (1,2%) continha cistos do parasito *Giardia intestinalis* (Tabela 1). Entre os comensais, foram observados cistos de *Entamoeba coli* em 19 (22,9%) amostras, *Endolimax nana* em cinco (6,0%) e a associação de *E. coli* e *E. nana* foi observada em três (3,6%) amostras. Ovos de

helmintos não foram observados nas amostras analisadas e não houve associação significativa entre o sexo das crianças e a positividade dos exames ( $p = 0,24$ ). A criança com giardíase recebeu tratamento medicamentoso específico.

Tabela 1 - Ocorrência de protozoários em amostras fecais de crianças de 6 a 13 anos da Escola de Aplicação do Centro Universitário de Sete Lagoas, de acordo com o sexo. Sete Lagoas, Minas Gerais, 2011

Resultado do exame parasitológico de fezes	Sexo da criança, no (%)		Total, no (%)
	Masculino	Feminino	
Negativo	29 (34,9)	26 (31,3)	55 (66,3)
Positivo	11 (13,3)	17 (20,5)	28 (33,7)
<i>Giardia intestinalis</i>	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (1,2)
<i>Entamoeba coli</i>	9 (10,8)	10 (12,0)	19 (22,9)
<i>Endolimax nana</i>	2 (2,4)	3 (3,6)	5 (6,0)
<i>E. coli + E. nana</i>	0 (0,0)	3 (3,6)	3 (3,6)
Total	40 (48,2)	43 (51,8)	83 (100,0)

O questionário para levantamento sobre os hábitos de higiene foi respondido por 118 alunos com idade média de  $8,6 \pm 1,8$  anos. O número e a porcentagem de respostas às questões com quatro alternativas de respostas (sim, não, às vezes e não sei) estão apresentados na Tabela 2. Em geral, as crianças apresentavam hábitos adequados de

higiene, pois 75,4% afirmaram lavar as mãos antes de comer e 93,2% depois de ir ao banheiro e 86,4% alegaram que frutas e verduras eram lavadas antes de serem ingeridas. Além disso, 72 crianças (61,0%) relataram ter tratamento de esgoto em suas residências.

Com relação ao tipo de água utilizada para consumo, 96 crianças (81,4%) relataram consumir água filtrada, 19 (16,1%) ingeriam água de torneira, uma (0,8%) relatou consumir água fervida e apenas duas (1,7%) não souberam responder à pergunta. As crianças que consumiam água mineral foram contabilizadas juntamente às crianças que relataram ingerir água filtrada. Pela análise das respostas, as frutas e verduras eram lavadas com água de torneira em 39 casas (33%), 33 crianças (28%) relataram que frutas e verduras eram lavadas com água filtrada ou fervida, 23 (19,5%) responderam que isso era feito com água e vinagre ou com água sanitária e 23 (19,5%) não souberam responder à pergunta.

Nos questionários sobre parasitoses intestinais aplicados aos alunos observou-se que, de um modo geral, a porcentagem de crianças que responderam corretamente às questões aumentou e a de que não souberam respondê-las diminuiu após a aula ministrada sobre o assunto (Tabela 3).

Tabela 2 - Número e porcentagem de respostas obtidas em questionário aplicado em 118 alunos da Escola de Aplicação do Centro Universitário de Sete Lagoas, de acordo com os hábitos de higiene. Sete Lagoas, Minas Gerais, 2011

Pergunta	Resposta			
	Sim, no (%)	Não, no (%)	Às vezes, no (%)	Não sei, no (%)
Consome verduras cruas?	42 (35,6)	27 (22,9)	48 (40,7)	1 (0,8)
Costuma lavar frutas e verduras antes de comer?	102 (86,4)	3 (2,5)	10 (8,5)	3 (2,5)
Costuma lavar as mãos antes de comer?	89 (75,4)	0 (0,0)	29 (24,6)	0 (0,0)
Costuma lavar as mãos depois de ir ao banheiro?	110 (93,2)	1 (0,8)	7 (5,9)	0 (0,0)
Anda descalço?	33 (28,0)	25 (21,2)	60 (50,8)	0 (0,0)
O esgoto da sua casa é tratado?	72 (61,0)	10 (8,5)	0 (0,0)	36 (30,5)
Já fez exames de fezes?	99 (83,9)	5 (4,2)	0 (0,0)	14 (11,9)
Já teve vermes?	40 (33,9)	37 (31,4)	0 (0,0)	41 (34,7)

Tabela 3 - Percentual de respostas de 118 crianças do Ensino Fundamental da Escola de Aplicação do Centro Universitário de Sete Lagoas (UNIFEMM) antes e depois da intervenção educativa abordando aspectos relacionados às enteroparasitoses. Sete Lagoas, Minas Gerais, 2011

Pergunta	Porcentagem de respostas					
	Corretas		Incorretas		Em branco	
	Pré-intervenção	Pós-intervenção	Pré-intervenção	Pós-intervenção	Pré-intervenção	Pós-intervenção
Como a pessoa se contamina pelos vermes?	45,8	78,8	29,7	18,7	24,6	2,5
Onde os vermes ficam na pessoa?	76,3	90,0	18,6	10	5,1	0,0
Do que os vermes se alimentam?	26,3	72,5	32,2	22,5	41,5	5,0
Como a pessoa sabe que está com vermes?	39,0	55,0	33,0	40,0	28,0	5,0
Para onde vão os vermes depois que eles saem da pessoa?	51,7	87,5	3,4	5,0	44,9	7,5
Como você pode evitar as verminoses?	31,3	90,0	33,1	6,2	35,6	3,8

## DISCUSSÃO

Neste estudo foram analisadas amostras fecais de crianças de 6 a 13 anos, estudantes da Escola de Aplicação do UNIFEMM. Foi observada uma baixa prevalência de enteroparasitos na população avaliada (1,2%), o que pode ser explicado, em parte, pelas medidas adequadas de higiene adotadas pela maioria das crianças. Apesar do baixo percentual de crianças parasitadas, foi observada uma proporção considerável de amostras com protozoários comensais (32,5%), que, embora não sejam responsáveis por patologias, são transmitidos pelos mesmos mecanismos que os parasitos intestinais, sendo necessária, portanto, a introdução de intervenções contínuas relacionadas ao controle e à prevenção de enteroparasitoses.<sup>(9)</sup>

O método de coleta utilizado foi o de três amostras de fezes do mesmo indivíduo em dias alternados, o que é indicado principalmente para a detecção de protozoários, que não liberam cistos a todo momento. Dessa forma, a possibilidade de detecção dos parasitos aumenta conforme o número de amostras examinadas. A sedimentação espontânea, utilizada neste estudo, é uma metodologia adotada para diagnóstico de parasitoses em geral, contudo não se aplica adequadamente à detecção de alguns parasitos, como, por exemplo, *Enterobius vermiculares*, agente etiológico da enterobíase que, como a giardíase, é uma doença comum na infância.<sup>(7,9)</sup> Dessa forma, métodos mais específicos para o exame parasitológico das fezes, como, por exemplo, o método de fita gomada, poderiam contribuir para a identificação de outros agentes de parasitoses intestinais na população analisada.

O fato de a maioria das crianças andar descalça poderia contribuir para a aquisição de alguns geohelmintos, incluindo os ancilostomídeos, mas esses parasitos não foram observados nas amostras avaliadas. Em um estudo realizado em Paracatu, MG, foi detectada uma prevalência considerável de ancilostomídeos (32,2%), indicando infecção por helmintos pelo contato das crianças com solo contaminado,<sup>(9)</sup> o que, possivelmente, não ocorre no ambiente frequentado pelas crianças participantes deste trabalho.

Outra possível explicação para o baixo índice de infectados por parasitos intestinais observado neste estudo é o fato de que as crianças na faixa etária analisada podem ser menos acometidas por parasitos intestinais que as crianças menores, conforme demonstrado por outros autores.<sup>(8)</sup> Contudo, é válido ressaltar que, no questionário anterior à intervenção educativa realizada neste estudo, 14 (11,7%) crianças indicaram como forma preventiva para enteroparasitoses o uso de medicamentos, podendo esse fato também estar relacionado com a ausência de helmintos e com a presença de apenas uma criança com giardíase nas amostras analisadas.

Em um estudo realizado em Guaçuí, Espírito Santo, a alta prevalência de parasitoses detectada foi relacionada ao consumo de água não tratada, falta de saneamento básico, destino inadequado do lixo, hábito de ingerir verduras cruas e falta de conhecimento de práticas preventivas.<sup>(4)</sup> Comparando esses resultados aos encontrados neste estudo pode-se perceber que o comportamento da população influi diretamente na positividade dos indivíduos para os parasitos intestinais. Conforme análise do questionário aplicado às crianças avaliadas e durante as visitas domiciliares, foi observado que, além de hábitos adequados de higiene em seu cotidiano, a maioria delas reside em casas atendidas pelo serviço de água e esgoto da cidade. Contudo, em uma rua em particular foram observados alguns fatores de risco associados às enteroparasitoses, como presença de lixo e entulho em terrenos baldios, famílias maiores vivendo em uma única residência e falta de higienização no ambiente, além de ter sido observada, em algumas casas, a presença de esgoto a céu aberto. A região merece maior atenção porque das dez crianças analisadas residentes no local, cinco (50%) apresentaram positividade para protozoários comensais, indicando ingestão de material de origem fecal.

Em um trabalho prévio foram avaliados o conhecimento e as atitudes de crianças e pais frente às parasitoses intestinais e observada a existência de relação entre medidas profiláticas das doenças com cuidados básicos de higiene pessoal, da alimentação e do ambiente.<sup>(17)</sup> No presente estudo, as questões sobre os parasitos intestinais, como formas de contágio, sintomatologia e prevenção, foram aplicadas em dois momentos, antes e depois da aula ministrada aos alunos. As crianças avaliadas demonstraram adquirir conhecimento acerca das parasitoses intestinais, uma vez que muitas que antes não sabiam responder às perguntas do questionário aplicado passaram a respondê-las de forma correta após a intervenção educativa.

A partir dos dados obtidos neste estudo conclui-se que a intervenção alcançou satisfatoriamente os objetivos propostos, o que reflete a importância de trabalhos de educação em saúde em agregar conhecimento às crianças, de forma a prevenir e controlar a disseminação das enteroparasitoses em regiões onde essas doenças são endêmicas.

### Agradecimentos

Agradecemos à Profa. Regina de Souza Borato, diretora da Escola de Aplicação do UNIFEMM, por ter disponibilizado o espaço escolar para a realização deste trabalho.

### Abstract

**Objective:** This work aimed to verify the prevalence of intestinal parasites in children from elementary school of Sete Lagoas, Minas Gerais, and instruct them about measures for preventing enteric parasitic diseases.

**Methods:** Stool evaluation was performed using the Lutz method. A questionnaire was applied to children in order to obtain information about their knowledge concerning intestinal parasites, before and after a health education program. **Results:** We analyzed fecal samples from 83 students, and 28 (33.7%) had protozoa cysts: 27 (32.5%) samples contained commensal protozoa and only one child presented *Giardia intestinalis* (1.2%). Regarding hygiene habits, 81.4% of children reported drinking filtered water, 75.4% washed their hands before eating and 93.2% after using the toilet; 86.5% of them said washing fruits and vegetables before eating and only 21.2% had the habit of walking barefoot. It was also observed that the educational intervention successfully achieved the proposed objectives. **Conclusion:** There was a low prevalence of intestinal parasites in this population, which in part may be explained by hygiene measures adopted by most children. However, the presence of samples with commensal protozoa, which are also transmitted by the fecal-oral route, reflects the need for interventional education programs to prevent intestinal parasitic diseases in the studied region.

#### Keywords

*Intestinal diseases, Parasitic; Students; Diagnosis; Health education*

## REFERÊNCIAS

- Frei F, Juncasen C, Ribeiro-Paes J T. Epidemiological survey of intestinal parasite infections: analytical bias due to prophylactic treatment. *Cad Saude Publica*. 2008 Dec;24(12):2919-25. [Article in Portuguese].
- Andrade EC, Leite ICG, Rodrigues VO, Cesca, MG. Parasitoses intestinais: uma revisão sobre seus aspectos sociais, epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. *Rev APS*. 2010;13:231-40.
- World Health Organization. - The global burden of disease: 2004 update. Geneva: WHO, 2008.
- Barreto JG. Detecção da incidência de enteroparasitos nas crianças carentes da cidade de Guaçuí - ES. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 38(4):221-223, 2006.
- Belo VS, Oliveira RB, Fernandes PC, Nascimento BWL, Fernandes FV, Castro CLFC, et al. Fatores associados à ocorrência de parasitoses intestinais em uma população de crianças e adolescentes. *Rev. paul. pediatr*. 2012;30(2):195-201.
- Carvalho Odos S, Guerra HL, Campos YR, Caldeira RL, Massara CL. Prevalence of intestinal helminths in three regions of Minas Gerais State. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002 Nov-Dec;35(6):597-600. [Article in Portuguese].
- Escobar-Pardo ML, de Godoy AP, Machado RS, Rodrigues D, Fagundes Neto U, Kawakami E. Prevalence of intestinal parasitoses in children at the Xingu Indian Reservation. *J Pediatr (Rio J)*. 2010 Nov-Dec;86(6):493-6.
- Lobo M, Oliveira CGB, Fonseca ALA, Caputto LZ, Packer MLT, Valenti VE, Fonseca FFA. Prevalência de enteroparasitas em município do interior paulista. *Rev. bras. crescimento desenvolv. hum.*, São Paulo, v. 20, n. 3, p. 769-777, 2010.
- Macedo HS. Prevalência de parasitos e comensais intestinais em crianças de escolas da rede pública municipal de Paracatu (MG). *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 37(4):209-213, 2005.
- World Health Organization. Strategy Development and Monitoring for Parasitic Diseases and Vector Control Team. *Prevençion y control de la esquistosomiasis y las helmintiasis transmitidas por el suelo: Organizacion Mundial de la Salud/Unicef declaracion conjunta WHO. CDS. CPE. PVC.*, 2004.
- Gazzinelli MF, Gazzinelli A, Reis DC, Penna CMM. Educação em saúde: conhecimentos, representações sociais e experiência das doenças. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro. 2005 jan-fev;21(1):200-06.
- Melo EM, Ferraz FN, Aleixo DL. Importância do estudo da prevalência de parasitos intestinais de crianças em idade escolar. *Revista Saúde e Biologia*, 5(1):43-47, 2010.
- Hansen KS, Hoffman MB, Rodrigues TL, Flores MLT. Hábitos de higiene: é de cedo que se começa. In: Fórum Internacional Integrado de Cidadania, Educação, Cultura, Saúde e Meio Ambiente. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Campus Santo Ângelo/RS Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - Campus Santo Ângelo/RS 26 a 29 de abril de 2006.
- Melo DA, Pedrazzani ES, Pizzihatti CP. Helmintoses intestinais: o processo de comunicação e informação no programa de educação e saúde em verminose. *Cad. Saúde Públ.*, Rio de Janeiro, 8 (1):77-82, jan/mar, 1992.
- Lutz AO. Schistosomum mansoni e a Shistomatose segundo observações feitas no Brasil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* [Internet]. 1919;11(1):121-55.
- Armitage P & Berrey G. *Statistical Methods in Medical Research*. 5ª ed. Oxford, Blackwell Science, 1994. 504p.
- Siqueira RV, Fiorini JE. Conhecimentos e procedimentos de crianças em idade escolar frente as parasitoses intestinais. *Revista da Universidade de Alfenas*, 5: 215-220, 1999.

Correspondência

**Adriana de Melo Ferreira**  
Av. Marechal Castelo Branco, 2765 – Santo Antônio  
35701-242 – Sete Lagoas, MG

# Limiar de positividade e sensibilidade dos métodos de Faust et al. e Lutz para detecção de cistos de *Giardia duodenalis*

## Positivity threshold and sensitivity of methods of Faust et al. and Lutz for detection of *Giardia duodenalis* cysts

Regielly Caroline Raimundo Cognialli<sup>1</sup>

Juciliane Haidamak<sup>1</sup>

Stela Adami Vayego<sup>2</sup>

Débora do Rocio Klisiowicz<sup>3</sup>

### Resumo

**Objetivo:** O presente estudo teve como objetivo determinar e comparar o limiar de positividade e a sensibilidade dos métodos de centrífugo-flutuação em sulfato de zinco (Faust et al.) e sedimentação espontânea (Lutz) para o diagnóstico de cistos de *Giardia duodenalis*. **Métodos:** Para obtenção de amostras fecais com quantidades conhecidas de cistos de *G. duodenalis*, amostras positivas para o parasito foram purificadas e quantificadas, e posteriormente alíquotas com diferentes quantidades foram adicionadas a amostras fecais negativas para parasitos. Após a contaminação de oito amostras negativas com quantidades variando entre 1.000 e 200.000 cistos por grama de fezes (c/g/f), as mesmas foram submetidas aos métodos de Faust et al. e Lutz, onde o primeiro se mostrou mais sensível para a detecção de cistos de *G. duodenalis*. **Resultados:** O limiar de positividade do método de Faust et al. foi de 11.000 c/g/f, e do método de Lutz foi de 100.000 c/g/f, portanto, cargas parasitárias inferiores a esses limiares levariam a resultados falso-negativos. **Conclusão:** O método de Lutz não é adequado para o diagnóstico de giardíase, portanto deve ser sempre utilizado em conjunto com o método de Faust et al.

### Palavras-chave

*Giardia lamblia*; Sensibilidade e especificidade; Métodos analíticos de preparação de amostras

## INTRODUÇÃO

As enteroparasitoses são consideradas um problema de saúde pública devido à sua alta prevalência e sua ampla distribuição geográfica,<sup>(1-3)</sup> podendo acarretar má absorção de nutrientes, anemia, diarreia crônica, desnutrição e dores abomináveis.<sup>(4)</sup> Estima-se que 3,5 bilhões de pessoas estejam infectadas por parasitos intestinais em todo o mundo, e, dessas, 450 milhões estão doentes, sendo a maioria crianças.<sup>(5)</sup>

O diagnóstico de enteroparasitos é realizado principalmente através de exames coproparasitológicos, os quais são exames de baixo custo, de simples execução e com boa sensibilidade.<sup>(6-9)</sup> Existem diversos métodos para a realização de exames coproparasitológicos, sendo que cada um possui especificidade e sensibilidade diferente para cada parasito e nenhum método isolado é capaz de diagnosticar todas as formas parasitárias.<sup>(10-12)</sup>

*Giardia duodenalis* (sin. *Giardia lamblia* ou *Giardia intestinalis*) é uma espécie de enteroprotzoário cosmopolita e estima-se que infecta cerca de 2,8 milhões pessoas a cada ano, principalmente crianças na faixa etária de 0-5 anos de idade.<sup>(13)</sup> A maioria dos infectados é assintomática, porém podem ocorrer manifestações clínicas como diarreia crônica, má absorção de nutrientes e perda de peso.<sup>(13,14)</sup> O diagnóstico da giardíase é realizado principalmente pela demonstração de trofozoítos ou cistos do parasito nas fezes, por meio de exames coproparasitológicos, porém o diagnóstico se torna mais difícil, uma vez que o parasito libera os cistos nas fezes de forma intermitente e o diagnóstico exige experiência do laboratorista.<sup>(15,16)</sup>

No Brasil, a prevalência de *G. duodenalis* é relatada variando de 2,7% a 74,1%,<sup>(17-21)</sup> porém esse tipo de comparação é inviável, visto que não existe uma padronização dos métodos coproparasitológicos utilizados, o número de coletas realizadas e nem mesmo o número de lâminas a

<sup>1</sup>Programa de Pós-graduação em Microbiologia, Parasitologia e Patologia / Universidade Federal do Paraná – Curitiba, PR, Brasil.

<sup>2</sup>Doutorado. Universidade Federal do Paraná – Curitiba, PR, Brasil.

<sup>3</sup>Professora Adjunta de Parasitologia Básica. Pós-doutorado – Universidade Federal do Paraná – Curitiba, PR, Brasil.

Instituição: Universidade Federal do Paraná – Curitiba, PR, Brasil.

Artigo recebido em 05/09/2013

Artigo aprovado em 29/01/2016

DOI: 10.21877/2448-3877.201600204

serem examinadas em cada método. Essa falta de padronização torna os dados epidemiológicos não confiáveis, prejudicando a elaboração de medidas de controle.

O método de Faust et al.<sup>(22)</sup> é considerado mais sensível para a detecção de cistos de protozoários quando comparado ao método de Lutz ou Hoffman, Pons e Janer,<sup>(11,23-25)</sup> porém de acordo com Souza e Amor,<sup>(12)</sup> o método mais utilizado na rotina laboratorial é o método de Lutz.

Apesar da elevada importância em se conhecer o limiar de positividade dos métodos de Faust et al. e Lutz para a detecção de cistos de *G. duodenalis* não existe nenhum trabalho publicado. Sabendo-se disso, o objetivo do presente trabalho foi determinar e comparar o limiar de positividade e a sensibilidade dos métodos de Faust et al. e Lutz para o diagnóstico de cistos de *G. duodenalis*.

## MATERIAL E MÉTODOS

Amostras de fezes provenientes de crianças participantes do projeto de extensão "Epidemiologia e Controle de Entero e Ectoparasitoses em Crianças de Centros Municipais de Educação Infantil" foram processadas pelos métodos de centrífugo-flutuação em sulfato de zinco (Faust et al.) e sedimentação espontânea (Lutz) no laboratório de Parasitologia da Universidade Federal do Paraná. As amostras positivas para *G. duodenalis* foram submetidas ao método de purificação de cistos descrito por Roberts-Thomson.<sup>(26)</sup> Após a purificação, as suspensões resultantes, contendo cistos de *G. duodenalis*, foram quantificadas em Câmara de Neubauer.

Para obter amostras de fezes com quantidades conhecidas de cistos de *G. duodenalis* por grama de fezes (c/g/f), variando de 1.000 a 200.000 c/g/f, amostras de fezes negativas para enteroparasitos foram pesadas em balança analítica Shimadzu AY220, e a partir do peso foi calculada a quantidade a ser adicionada das suspensões de cistos de *G. duodenalis*. As fezes negativas foram homogeneizadas com as suspensões até que uma consistência pastosa fosse obtida, para que houvesse uma distribuição uniforme dos cistos na amostra fecal.

As amostras fecais contaminadas experimentalmente com cistos de *G. duodenalis*, juntamente com outras amostras de fezes negativas para enteroparasitos, foram processadas pelos métodos Faust et al. e Lutz por três profissionais com experiência em Parasitologia, sendo dois bioquímicos e um biólogo. Cada profissional examinou três lâminas da mesma amostra fecal para cada método. O estudo foi conduzido de maneira duplo-cego.<sup>(27)</sup>

Os dados foram analisados quanto à sensibilidade e especificidade para diagnóstico de cistos de *G. duodenalis*.

O teste de McNemar foi utilizado para avaliar a discordância entre método de Faust et al. e o método de Lutz na detecção de cistos deste parasito.

## RESULTADOS

Em todas as amostras fecais negativas (n=4) e na amostra contendo 1.000 c/g/f, o resultado dos três profissionais em todas as lâminas examinadas foi negativo para cistos de *G. duodenalis*, tanto no método de Faust et al. quanto no método de Lutz (Tabela 1).

Tabela 1 - Resultados observados nos exames coproparasitológicos para detecção de cistos de *G. duodenalis* pelos métodos de Faust et al. e Lutz pelos três profissionais ao examinar três lâminas da mesma amostra fecal

	Amostra negativa (n=4)		Amostra 1.000 cistos/g		Amostra 10.000 cistos/g		Amostra 11.000 cistos/g		Amostra 30.000 cistos/g		Amostra 50.000 cistos/g		Amostra 100.000 cistos/g		Amostra 150.000 cistos/g		Amostra 200.000 cistos/g	
	F	L	F	L	F	L	F	L	F	L	F	L	F	L	F	L	F	L
Profissional 1																		
Lâmina 1	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+
Lâmina 2	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+
Lâmina 3	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+
Profissional 2																		
Lâmina 1	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+
Lâmina 2	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+
Lâmina 3	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+
Profissional 3																		
Lâmina 1	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+
Lâmina 2	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+
Lâmina 3	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+

F Método de Faust et al.; L Método de Lutz ou Hoffman, Pons e Janer; - Resultado negativo + Resultado positivo

O resultado foi positivo na amostra com 10.000 c/g/f somente no método de Faust et al. e por apenas um profissional, o qual identificou cisto deste parasito na segunda lâmina examinada. Já na amostra contendo 11.000 c/g/f o resultado foi positivo para os três avaliadores apenas no método de Faust et al., porém os cistos não foram observados em todas as lâminas examinadas.

A partir da amostra contendo 30.000 c/g/f, todos os resultados foram positivos para *G. duodenalis* pelos três profissionais no método de Faust et al., porém, somente a partir de 100.000 c/g/f os avaliadores puderam identificar os cistos no método de Lutz e nem todas as lâminas examinadas nesse método foram positivas.

No presente estudo observou-se que há discordância de diagnóstico entre os dois métodos ( $p < 0,0001$ ), tendo o método de Faust et al. diagnosticado maior proporção de cistos de *G. duodenalis* quando comparado ao método de Lutz.

## DISCUSSÃO

No presente trabalho, o método de Faust et al. foi mais sensível para a detecção de cistos de *G. duodenalis* (76,34%) em relação ao método de Lutz (37,5%). Em estudo similar, Chaves et al.<sup>(10)</sup> e Souza<sup>(28)</sup> não observaram diferença estatística entre os métodos para o diagnóstico de protozoários, porém, nesses estudos, a carga parasitária não foi determinada.

Para determinar o limiar de positividade foi observado que o exame de três lâminas foi essencial tanto pelo método de Faust et al. quanto pelo de Lutz, visto que, em algumas amostras, somente foi possível observar o parasito na segunda ou terceira lâmina. Portanto, o exame de, no mínimo, três lâminas é fundamental para aumentar a sensibilidade do mesmo, corroborando estudo publicado por Tibiriçá et al.<sup>(29)</sup>

O limiar de positividade do método de Faust et al. de 11.000 c/g/f para o diagnóstico de *G. duodenalis* foi próximo ao trabalho realizado por Castanho,<sup>(30)</sup> o qual, utilizando metodologia diferente, encontrou positividade em amostras com 10.000 c/g/f, porém, nesse estudo, a carga parasitária foi apenas estimada, ao contrário do presente estudo, onde as amostras foram previamente purificadas, concentradas, e posteriormente quantificadas. Portanto, cargas parasitárias inferiores a esse limiar de positividade levariam a resultados falso-negativos pelo método de Faust et al., o qual é considerado o melhor método para diagnóstico de cistos de *G. duodenalis*, uma vez que fornece um campo com menor quantidade de detritos.<sup>(31,32)</sup>

Para o método de Lutz, o qual é muitas vezes o único utilizado na rotina laboratorial, foi necessária uma alta carga parasitária (100.000 c/g/f) para que o resultado fosse positivo; portanto, esse método não é indicado para o diagnóstico de infecções por *G. duodenalis*.

Outro fator que deve ser considerado para a realização de exames coproparasitológicos de rotina, é que, devido à liberação intermitente de cistos de *G. duodenalis* nas fezes, o exame de apenas uma única amostra de fecal pode induzir resultados falso-negativos; portanto, a análise de amostras múltiplas aumenta a sensibilidade do método.<sup>(9,33)</sup>

Novos métodos diagnósticos foram desenvolvidos para a pesquisa de *G. duodenalis*, como o método de ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*), o qual tem sido amplamente estudado e mostrado uma alta sensibilidade.<sup>(27,30,33-36)</sup> Apesar deste método ser mais sensível para o diagnóstico de *G. duodenalis*, quando comparado ao método de Faust et al.,<sup>(27,28,30)</sup> ele não é indicado para a realização de exames coproparasitológicos de rotina nos laboratórios de análises clínicas, pois, além ser mais caro, não permite o diagnóstico de mais de um enteroparasito na mesma amostra fecal.<sup>(27,37,38)</sup>

## CONCLUSÕES

O limiar de positividade para detecção de cistos de *G. duodenalis* foi determinado pela primeira vez para os métodos de Faust et al. e Lutz; tal informação é essencial para tentar reduzir os resultados falso-negativos na rotina laboratorial.

Os resultados corroboram que o método de Faust et al. é mais sensível do que o método de Lutz para o diagnóstico de giardíase, uma vez que possibilita a identificação de cistos de *G. duodenalis* em amostras fecais a partir de 11.000 c/g/f. Portanto, os laboratórios de análises clínicas não devem utilizar apenas o método de Lutz para processar as amostras de fezes na rotina, devendo sempre associar mais de um método coproparasitológico, para, dessa forma, ampliar a pesquisa dos enteroparasitos e minimizar os resultados falso-negativos. Além disso, outro ponto importante é a necessidade de se examinarem no mínimo três lâminas para cada método coproparasitológicos empregado.

Estes dados poderão ser usados em futuros trabalhos para a discussão da prevalência dessa importante parasitose intestinal, além de contribuir para uma padronização dos métodos coproparasitológicos utilizados na rotina laboratorial.

## Agradecimentos

À Karen Caroline da Silva e Isabel Biasi Yamanaka pelo auxílio no processamento das amostras.

## Abstract

**Objective:** The present study aimed to determine and compare the positivity threshold and sensitivity of the methods of zinc sulfate centrifugal flotation (Faust et al.) and spontaneous sedimentation (Lutz)

for the diagnosis of *Giardia duodenalis*. **Methods:** To obtain fecal samples containing known amounts of *G. duodenalis* cysts, the samples with the parasite were purified and quantified, then aliquots with different amounts were added to fecal samples negative for parasites. After the contamination of eight negative samples with amounts ranging between 1.000 and 200.000 cysts per gram of feces, they were subjected to methods of Faust et al. and Lutz, where the first was more sensitive for the detection of *G. duodenalis* cysts. **Results:** The positivity threshold of the method of Faust et al. was 11.000 c/g/f, and the method of Lutz was 100.000 c/g/f, so parasitic loads below those thresholds would lead to false-negative results. **Conclusion:** The method of Lutz is not suitable for the diagnosis of giardiasis, therefore must always be associated with the method Faust et al.

### Keywords

*Giardia lamblia*; Sensitivity and specificity; Analytic sample preparation methods

## REFERÊNCIAS

- Dagci H, Kurt O, Demirel M, Ostan I, Azizi NR, Mandiracioglu A, et al. The prevalence of intestinal parasites in the province of Izmir, Turkey. *Parasitol Res*. 2008 Sep;103(4):839-45.
- Mascarini LM, Donalisio MR. Epidemiological aspects of enteroparasitosis at daycare centers in the city of Botucatu, State of São Paulo, Brazil. *Rev. Bras. Epidemiol*. 2006;9(3):297-308.
- Cabral-Miranda G, Dattoli VCC, Dias-Lima A. Enteroparasitos e condições socioeconômicas e sanitárias em uma comunidade Quilombola do semiárido Bahiano. *Rev. Patol. Trop.*, 39(1): 48-55, 2010.
- Buschini MLT, Pittner E, Czervinski T, Moraes IF, Moreira MM, Sanches HF, et al. Spatial distribution of enteroparasites among school children from Guarapuava, State of Paraná, Brazil. *Rev. bras. epidemiol*. 2007, vol.10, n.4, pp.568-578.
- World Health Organization (WHO). Parasitic Diseases. Disponível em: 15/01/2013.
- World Health Organization (WHO) - Prevention and control of intestinal parasitic infection. Technical Report Series, 749, Expert Committee, Geneva, 1987.
- Angel Núñez F, Ginorio DE, Finlay CM. External quality assessment in coproparasitology in Havana City Province, Cuba. *Cad Saude Publica*. 1997 Jan;13(1):67-72. [Article in Spanish].
- Savioli L1, Smith H, Thompson A. *Giardia* and *Cryptosporidium* join the 'Neglected Diseases Initiative'. *Trends Parasitol*. 2006 May; 22(5):203-8.
- Trabelsi S1, Aouinet A, Khaled S. Procedure and indications of stool examination in parasitology. *Tunis Med*. 2012 Jun;90(6):431-4. [Article in French].
- Chaves A, de Alcantara OS, Carvalho OS, dos Santos JS. Comparative study of Lutz, Kato-Katz and modified Faust coprologic methods. *Rev Saude Publica*. 1979 Dec;13(4):348-52. [Article in Portuguese].
- Nunes MPO, Costa MSG, Nunes JFL, Silva EMA, Dantas MFA. Avaliação dos métodos de Faust e cols., de Hoffman e cols., de Baerman modificado, utilizados na rotina sistemática, para o diagnóstico das enteroparasitoses. *Rev. Bras. Anál. Clín.*, 25(1):25-6, 1993.
- Souza RF, Amor ALM. Controle de qualidade de técnicas realizadas nos laboratórios de parasitologia da Secretaria Municipal de Saúde do Município de Salvador, Bahia. *RBAC*, 42(2):101-105, 2010.
- Ali SA, Hill DR. *Giardia intestinalis*. *Curr Opin Infect Dis*. 2003 Oct;16(5):453-60.
- de Sá Cardoso G, de Santana AD, de Aguir CP. Prevalence and epidemiologic aspects of giardiasis in day care centers in the Municipality of Aracaju, SE, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1995 Jan-Mar;28(1):25-31. [Article in Portuguese].
- Flanagan PA. *Giardia*--diagnosis, clinical course and epidemiology. A review. *Epidemiol Infect*. 1992 Aug;109(1):1-22.
- Gardner TB, Hill DR. Treatment of Giardiasis. *Clin Microbiol Rev*. 2001 Jan;14(1):114-28.
- Biscegli TS, Romera J, Cândido AB, Santos JM, Cândido ECA, Binotto AL. Estado nutricional e prevalência de enteroparasitoses em crianças matriculadas em creche. *Rev. paul. pediatr*. [online]. 2009, vol.27, n.3, pp.289-95. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-05822009000300009&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822009000300009&lng=en)
- Uchôa CMA, Lobo AGB, Bastos OMP, Matos AD. Parasitoses intestinais: prevalência em creches comunitárias da cidade de Niterói, Rio de Janeiro, Brasil. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 60(2): 97-101, 2001.
- Damazio SM, Lima Mde S, Soares AR, Souza MA. Intestinal parasites in a quilombola community of the Northern State of Espírito Santo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2013;55(3). pii: S0036-46652013000300179.
- Monteiro AMC, Silva EF, Almeida KS, Sousa JN, Mathias LA, Baptista F, Freitas FLC. Parasitoses intestinais em crianças de creches públicas localizadas em bairros periféricos do município de Coari, Amazonas, Brasil. *Rev. patol. trop*;38(4):284-290, out.-dez. 2009.
- Bencke A, Artuso GL, Reis RS, Barbieri NL, Rott MB. Enteroparasitoses em escolares residentes na periferia de Porto Alegre, RS, Brasil. *Rev. Patol. Trop.*, 35(1):31-36, 2006.
- Faust EC, D'Antoni JS, Odom V, Miller MJ, Peres C, Sawitz W, et al. A critical study of clinical laboratory technics for the diagnosis of protozoan cysts and helminth eggs in feces: I. Preliminary communication. *Am J Trop Med* 1938;18(2): 169-183.
- Lutz AO. *Shistosomum mansoni* segundo observações feitas no Brasil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 11 121-155, 1919.
- Hoffman WA, Pons JA, Janer J L. The sedimentation-concentration method in schistosomiasis mansoni. *J Public Health*, 9 283-298, 1934.
- Cantos GA, Galvão M, Linécio J. Comparação de Métodos Parasitológicos tendo como Referencial o Método de Faust para a Pesquisa de Cistos de Protozoários. *NewsLab*, 104 160-165, 2011.
- Roberts-Thomson IC, Stevens DP, Mahmoud AA, Warren KS. Giardiasis in the mouse: an animal model. *Gastroenterology*. 1976 Jul;71(1):57-61.
- Vidal AMB, Catapani WR. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) immunoassaying versus microscopy: advantages and drawbacks for diagnosing giardiasis. *Sao Paulo Med. J.* [Internet]. 2005 Dec 123(6):282-285. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-31802005000600006&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802005000600006&lng=en)
- Souza DS, Barreiros JT, Papp KM, Steindel M, Simões CM, Barardi CR. Comparison between immunomagnetic separation, coupled with immunofluorescence, and the techniques of Faust et al. and of Lutz for the diagnosis of *Giardia lamblia* cysts in human feces. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2003 Nov-Dec;45(6):339-42.
- Tibiriçá SHC, Abramo C, Simões AS, Pinheiro IO, Ribeiro LC, Coimbra ES. Validação do número de lâminas para realização do método de sedimentação espontânea das fezes. *HU Rev.*, 35(2): 105-110, 2009.
- Castanho REP. Estudo do limiar de positividade do método imunoenzimático (ELISA) para pesquisa de coproantígeno de *Giardia lamblia* Stiles, 1915. Sua utilização como exame de controle de cura após terapêutica. 2004. 108 p. Pós-graduação em Análises Clínicas - Faculdade de Ciências Farmacêuticas UNESP. Araraquara.
- Faust EC, Sawitz W, Tobie J, Odom V, Peres C, Lincicome DR. Comparative efficiency of various technics for the diagnosis of protozoa and helminths in feces. *J. Parasitol.*, 1939, 25: 241-62.
- Shrivastav JB. Comparative efficiency of three different techniques for the diagnosis of cystic forms of intestinal protozoa and helminth ova in faeces. *Indian J Med Res*. 1954 Oct;42(4):497-508.

33. Hiatt RA, Markell EK, Ng E. How many stool examinations are necessary to detect pathogenic intestinal protozoa? *Am J Trop Med Hyg.* 1995 Jul;53(1):36-9.
34. Dutt P, Mehta S, Vinayak VK. Enzyme-linked immunosorbent assay for copro-diagnosis of giardiasis and characterisation of a specific *Giardia lamblia* antigen in stools. *J Med Microbiol.*, 34 271-275, 1991.
35. Chakarova B. Comparative evaluation of the diagnostic methods for detection of *Giardia intestinalis* in human fecal samples. *Trakia J. Sci.*, 8 (2):174-179, 2010.
36. Ungar BL, Yolken RH, Nash TE, Quinn TC. Enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of *Giardia lamblia* in fecal specimens. *J Infect Dis.* 1984 Jan;149(1):90-7.
37. Machado RLD, Figueredo MC, Frade AF, Kudó ME, Filho MGS, Póvoa MM. Comparação de quatro métodos laboratoriais para diagnóstico da *Giardia lamblia* em fezes de crianças residentes em Belém, Pará. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [Internet]. 2001 Feb;34(1): 91-93. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822001000100014&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822001000100014&lng=en).
38. El-Nahas HA, Salem DA, El-Henawy AA, El-Nimr HI, Abdel-Ghaffar HA, El-Meadawy AM. *Giardia* diagnostic methods in human fecal samples: a comparative study. *Cytometry B Clin Cytom.* 2013 Jan-Feb;84(1):44-9.

---

Correspondência

**Regielly Caroline Raimundo Cognialli**  
Centro Politécnico S/N - Jardim das Américas,  
81531-980 – Curitiba, PR

## Pacientes portadores de sífilis atendidos em uma unidade terciária em Fortaleza: perfil sociodemográfico

### *Patients with syphilis assisted in tertiary care unit in Fortaleza: sociodemographic profile*

Zélia Firmino da Silva<sup>1</sup>

Kelly Sivocy Sampaio Teixeira<sup>2</sup>

Daniel Soares do Nascimento<sup>1</sup>

#### Resumo

A sífilis é definida como uma doença sexualmente transmissível (DST), infecto-contagiosa, possui formas características de infecção, caracterizada em três fases: primária, secundária e terciária, sendo a congênita por sintomatologia mais específica. O presente trabalho teve por objetivo traçar o perfil sociodemográfico dos portadores de sífilis atendidos em um hospital de Fortaleza. A coleta de dados ocorreu no período de seis meses, entre os meses de janeiro a junho de 2015. Foi realizado um estudo descritivo de caráter exploratório e retrospectivo de pacientes atendidos no Hospital Geral César Cals. Foram realizados testes não treponêmicos, VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) e/ou treponêmicos (*Treponema Screen*), onde os pacientes teriam que apresentar resultados reagentes para sífilis. Constatou-se que a população estudada foi composta de pacientes adultos e recém-nascidos, no referido período de estudo, sendo identificados 166 pacientes reagentes a sífilis. A população adulta apresentou o mesmo perfil quanto à faixa etária (20-29 anos) e local de moradia, sendo que a população geral residia no município de Fortaleza, CE. Quanto ao grau de escolaridade, 43,0% das mulheres concluíram o fundamental e os homens (62,5%) concluíram o ensino médio. Setenta e oito por cento das mulheres haviam dado à luz até três filhos. Dentre os pacientes do referido estudo, foi possível determinar que a paciente do sexo feminino obteve maior predominância. A sífilis congênita se fez presente no referido estudo, evidenciando os casos de sífilis transmitida de mães para filhos. O diagnóstico laboratorial demonstrou sua importância para obtenção do perfil sorológico da população.

#### Palavras-chave

Sífilis; Sífilis congênita; Testes imunológicos

## INTRODUÇÃO

A sífilis é definida como uma doença sexualmente transmissível (DST), infecto-contagiosa, desenvolvendo estudos em todas as especialidades médicas, em especial na área da dermatologia.<sup>(1)</sup> A avaliação das manifestações orais desta doença em todos os seus estágios, pelos profissionais de saúde, é muito importante, para que esses profissionais estejam aptos a executar um correto diagnóstico e tratamento.<sup>(2)</sup>

Sua transmissão acontece por contato sexual, chamada sífilis adquirida, e via vertical chamada sífilis congênita, possuindo formas características de infecção, caracterizada em três fases: primária, secundária e terciária, sendo a congênita por sintomatologia mais específica.<sup>(3)</sup>

A sífilis primária caracteriza-se por episódios da doença clinicamente evidentes, com períodos intercalados de infecção latente assintomática, podendo se estender por vários anos. A doença é adquirida por contato direto de mucosas ou pele escoriada com lesões infecciosas. As espiroquetas se espalham pelo hospedeiro em poucas horas após a infecção.<sup>(4)</sup>

Na sífilis secundária, a disseminação ocorre dentro de oito semanas após o contágio, e as regiões mais comumente afetadas incluem a pele, a cabeça e a área do pescoço, é frequentemente leve e imita outras condições dermatológicas. Aproximadamente 33% daqueles que não trataram a sífilis primária desenvolvem o segundo estágio.<sup>(4)</sup>

A sífilis latente ou terciária acontece após um período latente de vários meses a anos. Infelizmente, cerca de 15%

<sup>1</sup>Farmacêutica (o). Hospital Geral Doutor César Cals de Oliveira – HGCC – Fortaleza, CE, Brasil.

<sup>2</sup>Mestra. Faculdade de Ensino e Cultura do Ceará – FAECE – Fortaleza, CE, Brasil.

Instituição: Hospital Geral Doutor César Cals de Oliveira – HGCC – Fortaleza, CE, Brasil.

Artigo recebido em 10/07/2016

Artigo aprovado em 09/09/2016

DOI: 10.21877/2448-3877.201600523

dos indivíduos não tratados desenvolvem sinal terciários de infecção. O *T. Pallidum* pode ser transmitido por via transplacentária com o feto em desenvolvimento, causando a morte fetal, defeitos congênitos ou infecção latente no recém-nascido, e as mães com infecção latente podem transmitir a infecção ao feto.<sup>(4)</sup> A criança reagente para sífilis pode apresentar os seguintes sintomas: o comprometimento de metáfise e diáfise de ossos longos, ocasionando osteocondrite, osteíte e periostite, característica comum na sífilis congênita.<sup>(5)</sup> A sífilis congênita ainda é considerada um importante problema de saúde pública, apesar de ser uma doença de fácil diagnóstico e ser totalmente evitável quando o tratamento da gestante e de seu parceiro é realizado adequadamente.<sup>(6)</sup>

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, ocorrem 30 milhões de casos novos da doença por ano no mundo e estima-se que 70% dos portadores não busquem tratamento em unidades de saúde. Foi notificado no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), entre 2005 e 06/2014, a existência de 100.790 casos de sífilis em gestantes. No Brasil, a incidência de casos de indivíduos com sífilis é alarmante. No Ceará, segundo a Secretária de Saúde do Estado, é onde ocorre a maior taxa de diagnóstico de sífilis congênita.<sup>(7)</sup>

A utilização dos testes sorológicos em amostras de soro humano é de extrema importância para que o diagnóstico da sífilis seja confirmado. No presente estudo foram explorados dois testes, os testes não treponêmicos (*Venereal Disease Research Laboratory* – VDRL), técnica de triagem e treponêmicos (*Treponema Screen*), tecnologia da quimiluminescência (CLIA), que é um imunoensaio para determinação quantitativa dos anticorpos específicos totais contra o *Treponema pallidum*.<sup>(8)</sup> Técnicas utilizadas pelo laboratório de Análises Clínicas do HGCC, em conjunto, tornam-se seguras e confiáveis.<sup>(9)</sup>

Devido ao surgimento de novos casos de portadores de sífilis no mundo, juntamente com o aumento de viagens, mudanças no comportamento sexual e/ou utilização de drogas injetáveis,<sup>(10)</sup> visamos apresentar uma pesquisa, mostrando a incidência e o perfil sociodemográfico em pacientes infectados pelo *T. Pallidum* atendidos no Hospital Geral Doutor Cesar Cals de Oliveira (HGCC), unidade hospitalar situada na Avenida do Imperador, número 545, centro de Fortaleza.

O HGCC, há mais 80 anos, dedica-se ao ensino e assistência à saúde, sendo a unidade mais antiga da rede estadual de saúde. O HGCC é um hospital terciário de alta complexidade e de ensino, reconhecido pelo MEC/MS, de referência no Ceará, nas áreas de Clínica Médica, Cirurgia, Ginecologia, Obstetrícia e Neonatologia, com gestão estadual.<sup>(11)</sup> O presente trabalho teve por objetivo traçar o perfil sociodemográfico dos portadores de sífilis atendidos neste hospital de Fortaleza.

## MATERIAL E MÉTODOS

Tratou-se de um estudo descritivo de caráter exploratório e retrospectivo. O estudo foi realizado no Hospital Geral Doutor César Cals, hospital de referência em atendimentos a gestantes com gravidez de alto risco, neonatologia, cirurgia geral e da obesidade, o que confirma o seu pioneirismo nesses serviços. Hospital de procedência de Fortaleza e interior do estado do Ceará.

A coleta de dados ocorreu no período entre os meses de janeiro a junho de 2015. A pesquisa foi iniciada consultando o banco de dados no período e no referido setor. Foi encontrado um total de 4.227 pacientes adultos e recém-nascidos (RN). Foram excluídos pacientes que não apresentaram o resultado reagente para sífilis, totalizando 4.061 pacientes. O critério de inclusão adotado foi o paciente ter realizado testes não treponêmicos, ou seja, VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) e/ou *Treponema Screen* com resultados reagentes, sendo o teste um exame confirmatório para o diagnóstico.

Os soros dos pacientes foram processados primeiramente realizando-se o teste VDRL, que é o resultado da interação da amostra com o antígeno (combinação de lecitina, colesterol e cardiolipina), que possui a semelhança imunológica com antígenos do *Treponema pallidum*. Para o teste é utilizado o controle negativo e positivo, a amostra reagente produz floculação que pode ser detectada com o auxílio do microscópio eletrônico. Caso a amostra obtenha resultado reagente é realizada a sua diluição para identificar o título do exame. Vale ressaltar que a reatividade em VDRL não significa necessariamente sífilis, uma vez que o VDRL pode estar elevado em outras situações clínicas.

Deste modo, tivemos 166 pacientes com resultados reagentes para sífilis, assim distribuídos: 100 mulheres em idade reprodutiva, 16 homens e 50 RNs. A partir da lista dos nomes destes 166 pacientes foram colhidos dados por meio de um formulário semiestruturado, constituído do perfil socio-demográfico (idade, sexo, escolaridade, local de moradia, estado civil), além de outros fatores.

Quanto aos aspectos éticos, o estudo teve como instituição proponente o HGCC e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do próprio Hospital, sob o número de protocolo nº 1.273.602. O presente estudo obedeceu aos referenciais básicos da Bioética para as investigações com seres humanos, consoante com os ditames da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.<sup>(12)</sup> Foi garantida a confidencialidade dos dados e sua utilização somente para fins científicos.

Foi elaborado um termo de fiel depositário, por meio do qual o HGCC ficou ciente das informações referentes à pesquisa e à garantia da confidencialidade, do anonimato e da não utilização das informações em prejuízo de qualquer natureza, não havendo conflito de interesse.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

No presente estudo foram selecionados 166 pacientes reagentes para sífilis. Conforme a Tabela 1 houve uma prevalência de pacientes do sexo feminino – n=100 (60,24%), com predomínio entre a idade de 20-29 anos (52,0%). Em relação ao local de moradia, Fortaleza superou as outras localidades (73,0%). Em referência à escolaridade, a maioria concluiu somente o ensino fundamental (43,0%), observando-se, deste modo, o baixo grau de escolaridade. Chama-se também atenção para o estado civil dessas pacientes, a maioria é solteira (63,0%), bem como a maior parte teve três filhos.

Neste contexto presume-se que essa população tenha um grau de conhecimento mínimo sobre a importância do acompanhamento do pré-natal e das medidas de prevenção das doenças sexualmente transmissíveis. No que se refere ao perfil sociodemográfico as mulheres acometidas por esta infecção são adultas jovens e residentes na zona urbana.<sup>(5)</sup> Em comparação a outro estudo realizado em Olinda, PE, a ocorrência do agravamento incide entre as mulheres maiores de 20 anos, ou seja, mulheres em idade reprodutiva, que, por sua vez, têm uma percepção bem maior que as adolescentes.<sup>(13)</sup>

Em relação ao estado civil predominaram as solteiras, sendo muito provável que esse percentual demonstre uma limitada estabilidade nos relacionamentos ou gravidez indesejada, além da perspectiva de mudança de parcerias sexuais e, conseqüentemente, uma acentuada probabilidade de contrair sífilis ou outras DSTs.

Observou-se que a ocorrência de casos em pacientes do sexo masculino (N=16) é bem menor do que a observada no sexo feminino (N=100). Fato relatado anteriormente, que o HGCC é um hospital de referência para pacientes mulheres com gravidez de risco, daí a prevalência de casos evidenciados para esse sexo. Em relação ao local de moradia, Fortaleza superou as outras localidades (N=16), igualmente aos dados demonstrados pela outra categoria (sexo feminino). Verificou-se um fator de bastante relevância em relação aos pacientes masculinos, demonstrando no perfil sociodemográfico escolaridade referente ao ensino médio completo (N=10), o que demonstra que esses pacientes têm um grau de escolaridade bem mais avançado do que as mulheres em estudo. Nenhum dos estudos apresentou pacientes com ensino superior, podendo inferir que o baixo grau de instrução contribui para a falta de cuidados e, conseqüentemente, a doença.

Tabela 1 - Variáveis segundo o perfil sociodemográfico da população adulta e recém-nascidos com VDRL reagente- Fortaleza/CE- Janeiro a junho 2015

Variáveis	Categoria	Sexo Feminino		Sexo Masculino		Recém-Nascidos	
		N	%	N	%	N	%
Idade (em anos)	≤ 20	10	10,0%	1	6,3%	-	-
	20-29	52	52,0%	8	50,0%	-	-
		29	29,0%	2	12,5%	-	-
	≥ 40	9	9,0%	5	31,3%	-	-
Local de Moradia	Fortaleza	73	73,0%	16	100,0%	28	56,0%
	Interior	24	24,0%	0	0,0%	22	44,0%
	Região Metropolitana	3	3,0%	0	0,0%	-	-
Escolaridade	Sem Grau de Instrução	8	8,0%	0	0,0%	-	-
	Fundamental Completo	43	43,0%	2	12,5%	-	-
	Fundamental Incompleto	30	30,0%	1	6,3%	-	-
	Ensino Médio Completo	16	16,0%	10	62,5%	-	-
	Ensino Médio Incompleto	3	3,0%	3	18,8%	-	-
Estado Civil	Solteira	63	63,0%	12	75,0%	-	-
	Casada	18	18,0%	3	18,8%	-	-
	União Estável	17	17,0%	1	6,3%	-	-
	Viúva	2	2,0%	-	-	-	-
Número de Gestações	Até 3	78	78,0%	-	-	-	-
	≥ 4	12	12,0%	-	-	-	-
	Nenhum	10	10,0%	-	-	-	-
Não-Treponêmico		74	74,0%	11	68,8%	30	60,0%
Total		100		16		50	

Fonte: Dados coletados em prontuário eletrônico

Importante salientar que a sífilis é uma doença que existe também em outros países do mundo, como por exemplo, Colômbia, Canadá, Rússia.<sup>(11,14,15)</sup>

O teste treponêmico (*Treponema Screen*) não foi realizado em todos os pacientes no período da pesquisa, seja por falta de reagente, ou por o técnico não haver realizado o cadastro da amostra após o VDRL ser considerado reagente para sífilis, dentre outros fatores. No HGCC, as pacientes que dão entrada na Unidade realizam o teste rápido para sífilis. Um estudo realizado em 2013 apontou uma estratégia eficaz: a utilização de testes rápidos para sífilis, ocasionando uma medida para o diagnóstico rápido e preciso.<sup>(16)</sup>

Após a realização do teste VDRL, a amostra apresentando reagente para sífilis é feita com diferentes titulações a partir de 1/1, para determinar o valor do grau de infecção do paciente.

A Tabela 2 mostra a distribuição dos resultados de todos os títulos de VDRL na população adulta estudada. Os resultados do teste sorológico VDRL realizado no laboratório HGCC com os pacientes nesse período mostrou que, para ambos os sexos, o título 1/2 foi o que predominou. Já com relação aos títulos apontados na população de RNs, os títulos variaram de 1/1 a 1/64, onde o percentual foi de (34,0%) no título 1/2, mostrando que essa titulação, tanto para adultos como para RNs, foi a que se destacou, visto que 60,0% dos RNs realizaram o teste treponêmico (*Treponema Screen*).

Tabela 2 - Distribuição de todos os títulos de VDRL da população em geral estudada - Fortaleza/CE- Janeiro a junho 2015

Títulos	Adultos		RNs	
	N	%	N	%
1/1	2	1,7%	2	4,0%
1/2	28	24,1%	17	34,0%
	17	14,7%	8	16,0%
1/8	16	13,8%	14	28,0%
1/16	16	13,8%	5	10,0%
1/32	14	12,1%	0	0,0%
1/64	9	7,8%	4	8,0%
1/128	10	8,6%	0	0,0%
1/256	3	2,6%	0	0,0%
1/512	1	0,9%	0	0,0%
Total	116		50	

Fonte: Dados coletados em prontuários eletrônicos

A sífilis congênita é uma infecção transmitida da mãe para a criança durante a gestação, sendo a infecção ainda um problema que causa mortes fetais, sequelas nos nascidos vivos, e/ou até mesmo prematuridade. A qualidade na assistência à saúde é um fator importante. A sífilis na saúde

pública é um problema ou desafio a ser superado. Na América Latina, esse problema relacionado à sífilis materna e congênita leva ao problema de saúde pública, exigindo mais percepção dos gestores e mais acesso aos usuários ao serviço de saúde pública; na verdade, é basicamente o que acontece também no sistema público do Brasil.<sup>(17,18)</sup> De acordo com os dados encontrados na Tabela 1, observou-se que a sífilis congênita esteve presente no estudo com n=50. Verificou-se que, em relação às mães que residem em Fortaleza, o percentual foi de 56,0%, e, no interior do estado, de 44,0%, levando-se em consideração que 60,0% dos recém-nascidos realizaram o teste treponêmico no laboratório.

Além disso, é necessário haver notificação de casos, até mesmo do parceiro, sobre educação para a saúde e triagem em mulheres grávidas, para evitar a sífilis congênita, pois são passos essenciais para controlar a infecção.<sup>(19)</sup> Uma divulgação e distribuição das informações sobre a sífilis – diagnóstico, prevenção, controle, tratamento e pós-tratamento, para que se consiga atingir todo tipo de público, de qualquer classe social e econômica, por meio da escola, hospital, posto de saúde e meios de comunicação.

## CONCLUSÃO

No período do estudo verificou-se que a população do sexo feminino teve maior predominância. A faixa etária de 20 a 29 foi significativa em ambos os sexos. Igualmente o estado civil, sendo a grande maioria solteira(o) e os pacientes, de um modo geral, residentes em Fortaleza. Observou-se que a sífilis congênita esteve presente no estudo, considerando ser um problema de saúde pública que necessita ser observado pela equipe de acompanhamento por se tratar de uma infecção possível de prevenção durante o pré-natal.

## Agradecimentos

Ao Hospital Geral Doutor César Cals pela liberação dos dados, bem como aos seus colaboradores, que contribuíram para realização desse estudo e ao Comitê de Ética em Pesquisa do próprio hospital pela aprovação do projeto.

Diante dos esforços de prevenção, que têm sido ampliados nos últimos anos, para o controle das DSTs, faz-se necessário que os serviços de saúde reflitam no aperfeiçoamento das ações de educação e prevenção das DSTs.

## Abstract

*Syphilis is defined as a sexually transmitted disease (STD), contagious infectious, it has forms of infection characterized in three stages: Primary, Secondary and Tertiary, being the primary one, congenital by a more specific symptomatology. The present study aimed to outline the sociodemographic profile of Syphilis carriers attended in a Hospital*

of Fortaleza city. The data collection occurred in the six months between January and June 2015. It was did a descriptive study of exploratory and retrospective character of patients treated at the General Hospital César Cals. It was performed nontreponemal test of VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) treponemic and / or (Treponemic screen), in which patients should to show positive results to syphilis. The studied population was composed of adult and newborn patients. In the study period had been identified 166 syphilis positive patients. The adult population presented the same profile in the age range (20-29 years) and places of residence, in the way that the general population residing in the city of Fortaleza/CE. About the education level, 43.0% of the women completed the fundamental school and 62.5% of the men completed the high school. 78.0% of the women had given birth up to three sons. Among those patients in this study, it was possible to conclude that female patients had obtained more predominance. The congenital syphilis appeared in this study, evidenced by the cases in which syphilis was transmitted by mother to children. The laboratorial diagnostic has proven of key importance to obtain the population serological profile.

### Keywords

Syphilis; Syphilis, Congenital; Immunologic Tests

## REFERÊNCIAS

1. Avelleira JCR, Bottino G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. *An Bras Dermatol.* 2006;81(2):111-26.
2. Noronha ACC, Israel MS, Almeida DCF, Moreira GM, Lourenço SQC, Dias EP. Sífilis secundária: diagnóstico a partir das lesões orais, DST. *J Bras Doenças Sex Transm.* 2006;18 (3):190-3.
3. Pires ACS, Oliveira DD, Rocha GMNM, Santos A. Ocorrência de sífilis congênita e os principais fatores relacionados aos índices de transmissão da doença no Brasil da atualidade. *Revista UNINGÁ Review.* 2014 sep;19(1):58-64.
4. Bockenstedt LK, Parslow TG. Doenças causadas por espiroquetas: sífilis e doença de lyme. *Imunologia médica.* 10a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 600-01.
5. Paz LC, Pereira GF, Matida LH, Saraceni V, Ramos NA. Vigilância epidemiológica da sífilis congênita no Brasil: definição de casos 2004. *Boletim Epidemiológico AIDST.* 2004;1:12-17.
6. Costa CC, Freitas LV, Sousa DMN, Oliveira LL, Chagas ACMA, Lopes MVO, Damasceno AKC. Sífilis congênita no Ceará: análise epidemiológica de uma década. *Rev Esc Enferm USP.* 2013;47(1): 152-9.
7. Boletim epidemiológico da sífilis. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
8. Bula LIAISON Treponema Screen. Fortaleza; 2016.
9. Montiel M, Arias J, Pozo E, Mogollón A. Importancia de las pruebas específicas e inespecíficas para el diagnóstico de sífilis en donantes de sangre. *Kasmera.* 2008;36(2):169-76.
10. Tichonova L, Borisenko K, Hard H, Mereus A, Gromyko K, Renton A. Epidemics of syphilis in the Russian Federation: trends, origins, and priorities for control. *Lancet.* 1997 Jul 19;350(9072):210-3.
11. Portal HGCC. Disponível em: <<http://www.hgcc.ce.gov.br/index.php/o-hospital>> [acesso 21 aug 2015].
12. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>[acesso 22 aug 2015].
13. França ISX, Batista JDL, Coura AS, Oliveira CF, Araújo AKF, Sousa FS. Fatores Associados à notificação da Sífilis Congênita: um indicador de qualidade da assistência ao pré-natal. *Rev. Rene.* 2015 jun;16(3):374-81.
14. Castañó AV, Acevedo LST. Prevalencia de infecciones de transmisión sexual y factores de Riesgo para la Salud sexual de adolescentes escolarizados, Medellín, Colombia. 2013 mar; 9-29 (1): 5-17.
15. Fang L, Oliver A, Jayaraman GC, Wong T. Trends in age disparities between younger and middle-age adults among reported aates of chlamydia, gonorrhea, and infectious syphilis infections in Canada: findings from 1997 to 2007. *Sex Transm Dis.* 2010 Jan;37(1):18-25.
16. Araujo, TME, Filho ACAA, Feitosa KVA. Prevalência de sífilis em mulheres do sistema prisional de uma capital do nordeste brasileiro. *Revista Eletrônica de Enfermagem, Goiânia,* v. 17, n. 4, mar. 2016. ISSN 1518-1944. Disponível em: <<https://revistas.ufg.br/fen/article/view/28898>>
17. Marjorie GH, Humberto HF, Eleonor GL. Gestações subsequentes em mulheres que tiveram sífilis na gestação. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2016;20(9):2867-78.
18. Valderrama J, Zacarias F, Mazin R. Sífilis materna y sífilis congênita em América Latina: um problema grave de solución sencilla. *Rev Panam Salud Publica.* 2004;16(3):211-7.
19. Brito ESV, Jesus SB, Silva MRF. Sífilis Congênita como Indicador da Assistência ao Pré-natal no Município de Olinda (PE), Brasil. *Rev APS.* 2009 mar;12 (1):62-71.

Correspondência

**Zélia Firmino da Silva**

Av. do Imperador, 545 - Centro,  
60.015.051 – Fortaleza, CE



## 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
<b>Título Completo</b> <i>Incluir versão em Inglês</i>	<b>Complete Title</b> <i>Incluir versão em Português</i>
<b>Título Corrido</b> <i>Incluir versão em Inglês</i>	<b>Running Title</b> <i>Incluir versão em Português</i>
<b>Autores</b>	<b>Authors</b>
<b>Resumo</b> <i>Incluir versão em Inglês</i>	<b>Abstract</b> <i>Incluir versão em Português</i>
<b>Palavras-Chave</b> <i>Incluir versão em Inglês</i>	<b>Keywords</b> <i>Incluir versão em Português</i>
<b>Introdução</b>	<b>Introduction</b>
<b>Material e Métodos</b>	<b>Material and Methods</b>
<b>Ética</b>	<b>Ethics</b>
<b>Resultados</b>	<b>Results</b>
<b>Discussão</b>	<b>Discussion</b>
<b>Conclusão</b>	<b>Conclusion</b>
<b>Conflito de interesse</b>	<b>Conflicts of Interests</b>
<b>Suporte Financeiro</b>	<b>Funding Sources</b>
<b>Agradecimentos</b>	<b>Acknowledgements</b>
<b>Referências</b>	<b>References</b>

**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/PMC2600811/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2600811/) (Versão em Português) ou em [www.icmje.org/urm\\_full.pdf](http://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<sup>(26)</sup> mudaram a denominação do fungo para *Hortaea werneckii*, em homenagem a Parreiras Horta.

- **Mais de dois autores:** Giannopoulos et al.<sup>(32)</sup> 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,<sup>(17)</sup> 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,<sup>(5)</sup> 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.<sup>(14)</sup>

**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. Paracoccidiodomycosis. *Clin Dermatol*. 2012 Nov;30(6):610-5.
- **Mais de um autor:** Lee MY, Telisinghe PU, Ramasamy R. Cervical cancer in Brunei Darussalam. *Singapore Med J*. 2012 Sep;53(9):604-7.
- **Até seis autores:** Okita Y, Narita Y, Miyakita Y, Ohno M, Nagai S, Shibui

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Livros:

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

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

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

• **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](http://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: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

# CONFIRA OS PRODUTOS, SERVIÇOS E BENEFÍCIOS EM PARTICIPAR DO MAIOR PROGRAMA DE CONTROLE EXTERNO DE QUALIDADE DO PAÍS

Contratando nossos serviços, seu laboratório receberá mensalmente um kit com amostras-controle para avaliação de seu desempenho. Os Laboratórios Participantes do PNCQ recebem os seguintes benefícios inclusos na mensalidade:

- 2 amostras PRO-IN de Bioquímica
- Indicadores de Desempenho
- PRO-IN em Tempo Real
- Gráfico Tendência e Análise do DRM
- Assessoria Científica via e-mail

## AMOSTRAS PARA CONTROLE EXTERNO DA QUALIDADE

**PRO-EX**

Programa de Controle Externo da Qualidade

## SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE

**PNCQ GESTOR**

Software para Gestão de Documentos

## AMOSTRAS PARA CONTROLE INTERNO DA QUALIDADE

**PRO-IN**

Programa de Controle Interno da Qualidade

## MATERIAIS DE REFERÊNCIA PNCQ

**MR**

Materiais de Referência PNCQ

## PAINÉIS PARA VALIDAÇÃO DE REAGENTES

**PAINÉIS**

Painéis para Validação de Reagentes



**PNCQ**<sup>®</sup>

Programa Nacional  
de Controle de Qualidade

Patrocinado pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas

### Nossas Certificações:



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



Habilitação ANVISA REBLAS 069 Provedor de Ensaio de Proficiência



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](mailto:pncq@pncq.org.br)  
Site: [www.pncq.org.br](http://www.pncq.org.br)