

ISSN 2448-3877



RBAC

Revista Brasileira de Análises Clínicas
Brazilian Journal of Clinical Analyses

Volume 50 - Nº 01 | Ano 2018

45º Congresso Brasileiro de Análises Clínicas

6º NÚCLEO DE GESTÃO E QUALIDADE | 4º FÓRUM DE PROPRIETÁRIOS DE LABORATÓRIOS
Promovendo o conhecimento, desenvolvendo as Análises Clínicas

Venha conhecer o
Rio de Janeiro
com o **CBAC 2018**

e descubra porque ele
continua lindo

17 a 20
de junho/2018

Centro de
Convenções
SulAmérica / RJ

Inscrições abertas: www.cbac.org.br



Conheça as empresas que estarão conosco no 45º CBAC
e o que elas estão preparando para você e o seu laboratório.

www.sbac.org.br/cbac/#expositores

Patrocinadores Ouro



Patrocinadores Prata



Patrocinadores Bronze



Apoio



Centro de Convenções SulAmérica
Av. Paulo de Frontin, 1 - Cidade Nova, Rio de Janeiro - RJ



Mais informações:
congresso@sbac.org.br

 **SBAC**
Sociedade Brasileira de Análises Clínicas



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 50 - Nº 1 - 2018

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)

Secretária-Geral/General Secretary

Mauren Isfer Anghebem (PR)

Secretária/Secretary

André Valpassos Pacifici Guimarães (RJ)

Tesoureiro/Treasurer

Paulo Aparecido Brandão Pinto (SP)

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 Mocarelli (ITA), Dulcineia Saes Parra Abdalla (SP), Ary Henrique Filho (GO), Daniel Mazziota (AR), Antenor Henrique Pinto Pedrazzi (SP), Jane Maciel Almeida Baptista (MG), Marinez Oliveira Sousa (MG), José Edson P. da Silva (RS), Rafael Noal Maresco (RS)

Citologia Clínica/Clinical Citology

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

Controle de Qualidade/Quality Control

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

Endocrinologia/Endocrinology

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

Toxicologia/Toxicology

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

Microbiologia Clínica/Clinical Microbiology

Antônio Márcio Lopes (MG), Raimundo Diogo Machado (RJ), Estevão José Colnago (RJ), Amauri Braga 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

Luiz Fernando Barcelos (RS)

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** Convite para o 45º Congresso Brasileiro de Análises Clínicas
Barcelos LF

EDITORIAL/EDITORIAL

- 005** Personalidades da História da Saúde I: Cláudio Galeno
Personalities of the History of Health I: Cláudio Galeno
Neufeld PM

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW

- 009** Revisão sistemática como ferramenta para propor uma terminologia de erros pré-analíticos em medicina laboratorial
Systematic review as a tool to propose a terminology of preanalytical errors in laboratory medicine
Costa EG, Cavalini LT, Lourenço P, Silva I, Nogueira J
- 017** Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes *BRCA1* e *BRCA2*: revisão da literatura
Hereditary predisposition to breast cancer and its relation to the BRCA1 and BRCA2 genes: literature review
Coelho AS, Santos MAS, Caetano RI, Piovesan CF, Fiuza LA, Machado RLD, Furini AAC

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

- 022** Prevalência de *Campylobacter* spp. termofílicos em primatas não humanos da espécie *Macaca mulatta* provenientes de centro criatório para uso como biomodelos
Prevalence of thermophilic Campylobacter spp. in non-human primates of the Macaca mulatta species from a breeding center for use as biomodels
Cruz PB, Santos FN, Esteves WTC, Abrantes JA, Silva FA, Pinto ACA, Oliveira DRA, Nogueira JMR
- 027** Prevalência de indivíduos com alto risco para diabetes atendidos pelo Laboratório de Análises Clínicas da Fundação Universidade Regional de Blumenau
Prevalence of high-risk individuals for diabetes attended by the Laboratory of Clinical Analyzes of the Blumenau Regional University Foundation
Sombrio J, Boeder AM, Muller SP, Tenfen A
- 033** Etiologia das dermatofitoses diagnosticadas em pacientes atendidos no Laboratório de Micologia Médica no Centro de Biociências da Universidade Federal de Pernambuco, entre 2014-2017
Diagnosed dermatophytosis etiology in patients at the Laboratory of Medical Mycology at the Center of Biosciences of the Federal University of Pernambuco, in 2014-2017
Silva KA, Gomes BS, Magalhães OMC, Lacerda Filho AM
- 038** Avaliação dos métodos de controle interno da qualidade no Laboratório Clínico da Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Alternative method evaluation of internal quality control in the Clinical Laboratory of Pontifical Catholic University of Goiás
Costa SHN, Martins KLE, Dias FA
- 044** Variações dos valores séricos do CEA, bilirrubinas e aminotransferases em indivíduos oncológicos
Variations of serum values of cea, bilirubins and aminotransferases in oncologic individuals
Simonetti AC, Melo JHL, Andrade ECB, Vasconcelos VS

Sumário/Contents

- 050** Avaliação da qualidade e da estabilidade de amostras de soro humano para análise e armazenamento em biorrepositório
Evaluation of the quality and the stability of human samples for analysis and storage in biorepository
Lange LA, Galgowski C, Roncalio AC, Sehnem F, Borgmann G, Cordova CMM
- 057** Prevalência de disfunções tireoidianas em pacientes atendidos no Laboratório Clínico do Hospital da Polícia Militar do Estado de Goiás no período de 2015 a 2016
Prevalence of thyroid dysfunctions in patients attended at the Clinical Laboratory of the Military Police Hospital of the Goiás State in the period from 2015 to 2016
Ferreira FC, Costa SHN, Costa IR
- 065** Análise da profilaxia pós-exposição ao HIV em um hospital de doenças infecciosas em Fortaleza, CE
HIV post-exposure prophylaxis in a hospital of infectious diseases in Fortaleza, CE
Carneiro MBG, Elias DBD
- 071** Evolução clínica de indivíduos com antígeno de superfície do vírus da hepatite B reagente, atendidos em um laboratório clínico de Caxias do Sul - RS, entre os anos de 2010 a 2015
Clinical course of individuals with B hepatitis surface antigen attended in a clinical laboratory in Caxias do Sul - RS between the years of 2010 to 2015
Vailatti G, Pezzini MF, Pietá C, Poeta J
- 076** Frequências fenotípicas dos grupos sanguíneos Kell, Duffy e Kidd em doadores de sangue do Hemonúcleo de Apucarana, sul do Brasil
Phenotypic frequencies of the Kell, Duffy and Kidd blood groups in blood donors from Apucarana Blood Center, southern Brazil
Machado AC, Sell AM, Macedo LC, Reis PG, Visentainer JE
- 080** Capacitação dos profissionais de saúde e seu impacto no rastreamento de lesões precursoras do câncer de colo uterino
Training of health professionals and its impact on the trace of precursoring injuries of the uterine column cancer
Jakobczynski J, Frighetto M, Perazzoli M, Dambrós BP, Dallazem B, Kirschnick A
- 086** Comparação entre três métodos para detecção de glicosúria em cães e gatos
Comparison between three methods for detection of glycosuria in dogs and cats
Tineli TR, Mezaroba ME, Veiga APM

RELATO DE CASO/CASE REPORT

- 090** Recidiva de Malária: relato de caso
Malaria recurrence: case report
Fontoura GP, Correa BS, Pezzini MF, Rodrigues AD, Poeta J

094 INSTRUÇÕES AOS AUTORES / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS



Luiz Fernando Barcelos

Convite para o 45° Congresso Brasileiro de Análises Clínicas

É com muita satisfação que convidamos todos para o 45° Congresso Brasileiro de Análises Clínicas! O CBAC 2018, que acontecerá entre os dias 17 e 20 de junho de 2018, será sediado na cidade do Rio de Janeiro, conhecida por suas belas paisagens e clima agradável nesta época do ano.

O evento deverá reunir milhares de pessoas, entre farmacêuticos, médicos, biomédicos e profissionais que atuam na área laboratorial, oferecendo mais de 70 palestras ministradas por grandes nomes do cenário nacional e internacional, além de uma área com mais de 80 expositores.

Em 2018, a Sociedade Brasileira de Análises Clínicas trará um congresso multidisciplinar e multiprofissional entusiasmante, atendendo como sempre a diversas especialidades das análises clínicas. O CBAC é parte de nossa valorosa missão de promover discussões prolíficas nos campos de trabalho, ensino e pesquisa da área, colocando em debate os avanços mais recentes em nosso campo de atuação.

O Congresso Brasileiro de Análises Clínicas, maior evento na área laboratorial do país, possui grande importância para quem busca aperfeiçoar seus conhecimentos técnicos e teóricos. Haverá sem dúvida uma intensa troca de informações entre os participantes, que terão a oportunidade de conhecer o que há de mais moderno no setor. Uma excelente oportunidade para a troca de experiências entre nossa comunidade.

Apresentaremos uma qualificada programação científica, agregando assuntos recentes e de grande relevância a temas já tradicionais. O conteúdo teórico será distribuído em atividades multidisciplinares, conferências, mesas-redondas e sessões interativas, além de cursos teóricos e práticos, encontros com especialistas, minicursos e seminários apresentados como programação extra. Simultaneamente ao evento ocorrerão o 6° Núcleo de Gestão e Qualidade Laboratorial e o 4° Fórum de Proprietários de Laboratórios.

Uma vez que o evento reúne diversos profissionais com amplo conhecimento técnico e científico, o CBAC 2018 será uma ótima oportunidade para fazer *networking* e rever rostos conhecidos de todos os cantos do país. Para completar, teremos uma programação social com a familiar animação carioca!

Tudo isso acontecerá no Centro de Convenções SulAmérica, espaço moderno localizado em ponto com bastante segurança e de muito fácil acesso para todos os congressistas, com várias opções de transporte chegando de diferentes pontos da cidade.

Aguardamos todos vocês no Rio!

O Congresso Brasileiro de Análises Clínicas é promovido anualmente pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas. Toda a programação do evento pode ser acessada no site: sbac.org.br/cbac

Dr. Luiz Fernando Barcelos

Presidente da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC)

Personalidades da História da Saúde I: Cláudio Galeno

Personalities of the History of Health I: Cláudio Galeno

A importância de se conhecer a vida pessoal de Cláudio Galeno pode ser considerada, fundamentalmente, por dois motivos: o seu gênero literário autobiográfico, uma prática típica dos intelectuais do período helênico, que possibilita uma melhor compreensão das ideias, costumes e visão de mundo na Antiguidade clássica, e o fato de a medicina galênica ser a primeira medicina de autoria na história médica, tendo em vista a recorrente incorporação de autores anônimos na medicina antiga. Um exemplo disso é o próprio *Corpus Hippocraticum*, cuja incerteza da real autoria dos textos de Hipócrates é irremediável.

Galeno era um grego, nascido em Pérgamo, hoje Bergama, cidade e distrito da província de Esmirna, localizada na região do Mar Egeu, na Turquia. Consta que seu nascimento tenha ocorrido próximo ao Templo de Esculápio, o *Asklepieion*, distante 30 km da cidade de Bergama. Aparentemente, Galeno nasceu entre os anos 129 e 131 dC, durante o reinado do imperador romano Adriano, e faleceu entre 210 e 216 dC, com a idade de 80 anos. Esse período foi um período de relativa estabilidade, apesar da quebra da chamada *Pax Romana*, na segunda metade de sua vida.

O pai de Galeno era arquiteto e proprietário de terras, sendo possuidor de grande fortuna. Era um homem versado em seu ofício e tinha enorme interesse, principalmente, nas ciências relacionadas à sua profissão de arquiteto, tais como matemática e ciências exatas, física, mecânica e astronomia, bem como filosofia, direito e medicina. Filosoficamente, tinha afinidade com o ideário estoico e apresentava um alto nível moral e uma clara consciência de suas obrigações. De acordo com o próprio Galeno, seu pai demonstrava grande esmero, dedicação e preocupação com sua educação e saúde. A influência paterna foi decisiva, sendo fundamental para a sua evolução científica e atitude que apresentava diante da vida.

Pérgamo era uma cidade helênica típica, rica, culta e com importantes instituições religiosas e de ensino, por isso era um grande centro cultural. Nessa cidade encontrava-se a segunda maior biblioteca da Antiguidade, tanto em qualidade quanto em número de volumes, sendo superada apenas pela Biblioteca de Alexandria no Egito. Em Pérgamo também estava o mais célebre templo do helenismo, o Templo de Esculápio. Além de um próspero comércio, uma de suas principais atividades econômicas era a produção e a confecção dos famosos pergaminhos. Importa mencionar que a coleção de manuscritos em pergaminho, que continham o saber de todo o mundo antigo, era uma prática incentivada pelos governantes locais, desde os primeiros tempos do domínio helênico na região. Foi nesse ambiente, dentro de uma sociedade letrada, que se deu o início da formação médica e filosófica de Galeno.

Galeno iniciou, com 16-17 anos, seus estudos médicos no *Asklepieion* de Pérgamo, onde os doentes recebiam diagnóstico e tratamento, através de sonhos. No templo, trabalhava como "terapeuta", como eram conhecidos os estudantes de medicina. Ainda em Pérgamo, frequentou as escolas dos dogmáticos, que seguiam uma corrente humoralista hipocrática, dos empíricos, que seguiam uma linha reducionista do saber médico, dando ênfase à experiência pessoal e ao conheci-

mento dos fármacos, e dos pneumáticos, que explicavam a saúde e a doença pela influência e variação da respiração vital (*pneûma*). Nesse período, suas primeiras investigações foram anatômicas.

Cerca de cinco anos depois de iniciado seus estudos em Pérgamo, e após a morte de seu pai, Galeno se transfere para Esmirna. Situada ao sul de Pérgamo, no mar Egeu, Esmirna era um outro centro intelectual e científico da época. Nesta cidade estudou com importantes mestres, aprendendo semiologia clínica e aprofundando seus conhecimentos sobre anatomia, fisiologia e terapêutica, bem como intensificando a leitura dos escritos hipocráticos.

Depois de sua estada em Esmirna, seguiu para Corinto, passando primeiramente em Pérgamo para estudar anatomia. No entanto, em Corinto, não se deteve por muito tempo, indo, em seguida, para Alexandria, no Egito, onde ficou por cerca de cinco anos. Nessa época, o Egito estava sob o domínio de Roma, que havia conquistado a região há mais de um século. Alexandria era o principal porto do Egito e a cidade tinha se convertido em uma metrópole muito bem organizada, rica e culta, sendo, inclusive, um dos maiores centros culturais helênicos da Antiguidade. Em Alexandria, Galeno completou sua formação médica, incorporando a anatomia alexandrina, que realizava dissecações ou vivisseções de corpos humanos, e adensando seu hipocratismo. Ao viajar através do Nilo, Galeno entrou, ainda, em contato com múltiplas práticas farmacológicas do Oriente, desenvolvidas na Índia e na Pérsia. Apesar de certo isolamento e secretismos das escolas médicas de Alexandria, como criticado pelo próprio Galeno, os anos de permanência nessa cidade e suas viagens pelo Egito contribuíram enormemente para sua iniciação e formação nos métodos de diagnóstico e terapêutico, particularmente na farmacoterapia. Em decorrência do intenso contato com os diversos grupos médicos, Galeno desenvolveu a ideia de que a medicina implicava metodologia e procedimentos teóricos. De acordo com Galeno, o método lógico tem especial importância, pois permite ao médico penetrar na estrutura e funcionamento do corpo humano.

Após cinco anos, retorna à Pérgamo, permanecendo ali outros cinco, antes de partir para Roma. Em Pérgamo, é nomeado o Médico dos Gladiadores pelo sacerdote maior do Templo de Esculápio. O trabalho com os gladiadores deu uma boa prática cirúrgica a Galeno, agregando mais uma *expertise* à sua formação médica. Na verdade, a estada de Galeno em Pérgamo foi decisiva em três aspectos profissionais fundamentais. Adquiriu uma sólida experiência em cirurgia, deu início a investigações anatomofisiológicas do trato gastrointestinal, a estudos de mecânica da respiração e a pesquisas sobre o sistema nervoso, bem como consolidou sua formação em dietética e atividade física, incorporando a higiene como prática associada. Além disso, considerou como prerrogativa médica a prescrição de exercícios físicos.

Devido à instabilidade política e econômica causada por guerras na região, Galeno deixa Pérgamo e viaja a Roma, permanecendo lá por cerca de quatro anos. Em Roma, Galeno se integrou rapidamente à alta sociedade romana e se interessou por centros editoriais e livrarias, bem como por círculos filosóficos e médicos. Com grande assiduidade, frequentava o chamado Templo da Paz, que se caracterizava por um centro intelectual onde havia discussões filosóficas e científicas. Frequentava ainda cursos em escolas filosóficas romanas e, a partir disso, fez grande amizade com muitos filósofos e médicos do império. Suas ideias e trabalhos revolucionários apresentados no Templo da Paz e uma série de êxitos médicos, clínicos e cirúrgicos abriram, para Galeno, as portas de diversos grupos sociais, tais como intelectuais, aristocratas e círculo imperial, que exortavam seu trabalho. No entanto, havia também certa resistência de alguns membros da comunidade médica romana às ideias de Galeno. Durante essa primeira estada em Roma, Galeno escreveu diversas obras, incluindo importantes textos sobre anatomia e fisiologia.

Tendo estado por três anos em Roma, retorna a Pérgamo. Sua situação de retorno não é muito clara, mas é possível que esteja associada a questões de vida social e profissional, ao crescimento da Peste Antonina em Roma e à melhora das condições políticas na região de sua terra natal. Baseado em Pérgamo, continuou desenvolvendo seu trabalho como clínico, investigador e escritor. Contudo, dois anos depois de sua chegada em Pérgamo, os coimperadores romanos Marco Aurélio e Lúcio Vero chamam Galeno à Aquileia, na Península da Itália, onde estavam aquartelados, e o nomeiam médico da corte, em decorrência da Peste que se alastrava pelo território romano. Com a chegada da Peste em Aquileia, a corte e o exército romano e o próprio Galeno voltam para Roma. Em Roma, pela segunda vez, a vida de Galeno era dividida entre suas funções de médico imperial, a prática da medicina, o ensino e a pesquisa e a redação de suas mais importantes obras médicas e filosóficas. Em verdade, os sete primeiros anos de sua segunda estada em Roma foram os anos de sua máxima criação intelectual, tanto em termos de quantidade de obras quanto de assuntos abordados. Nesta segunda estada em Roma, Galeno seguiu como médico dos imperadores romanos por aproximadamente quarenta anos e, apesar de menos intensa após os sete anos iniciais, manteve uma rotina de estudos e publicações até sua morte com cerca de 80 anos.

Dentre os vários estudos publicados por Galeno ao longo de sua carreira médica, podem ser listados: *Dos Procedimentos Anatômicos; A Anatomia de Marino; Sobre a Anatomia do Útero; Sobre a Experiência em Medicina; Sobre a Localização das Enfermidades; Sobre o Movimento do Tórax e do Pulmão; Sobre o Uso das Partes; Sobre os Procedimentos Anatômicos; Sobre a Demonstração; Sobre o Método Terapêutico; Sobre a Voz e a Respiração, Sobre as Doutrinas de Hipócrates e Platão; Sobre as Faculdades e Temperamentos dos Medicamentos Simples; Sobre a Higiene [ou Conservação da Saúde]; Sobre os Sonhos; Sobre os Elementos Segundo Hipócrates; Sobre os Temperamentos; Sobre as Faculdades Naturais; Sobre a Discrasia Anômala, Sobre a Consunção, Sobre a Faculdade dos Alimentos, Sobre a Doutrina dos Pulsos; Sobre a Diferença das Enfermidades; Sobre as Causas das Enfermidades; Sobre a Diferença dos Sintomas; Sobre as Causas dos Sintomas; Sobre a Diferença das Febres; Sobre o Uso da Respiração; Sobre a Formação do Feto; Comentários às Epidemias; Sobre as Faculdades da Alma; Sobre as Próprias Doutrinas; Sobre o Prognóstico, a Epígenes, Sobre os Costumes; Conselhos para tratamento de uma Criança Epiléptica; Sobre os Livros Próprios; Sobre a Ordem dos Livros Próprios; Sobre a Cura por Flebotomia; Sobre os Antídotos e A Natureza do Homem.*

Dos muitos achados e descobertas de Galeno, podem ser citados: a demonstração do controle de alguns músculos pela coluna espinhal; identificação de sete pares de nervos cranianos; demonstração de que o cérebro era o órgão encarregado do controle a voz; demonstração das funções dos rins e bexiga; demonstração de que pelas artérias circulavam sangue e não ar; descrição das diferenças estruturais entre veias e artérias; descrição das válvulas cardíacas e descoberta de diferentes doenças infecciosas e sua forma de propagação. Galeno deu também enorme importância aos métodos de conservação e preparação dos fármacos

Por fim, importa mencionar que o pensamento médico e filosófico galênico pode ser colocado num sistema fundamental composto por cinco elementos principais: *hipocratismo platônico e aristotélico*, adotando a teoria dos quatro humores de Hipócrates [sangue, fleuma, bílis amarela e bílis negra] com reservatórios em distintos órgãos [coração, cérebro, fígado e baço] e seguindo o esquema de três partes da alma platônica [racional localizada no cérebro, irascível no coração e concupiscente no fígado] e a noção aristotélica de partes similares e partes dissimilares; *humoralismo*, sistematizando a ideia de que a saúde e a doença são decorrentes

do equilíbrio e do desequilíbrio dos humores do corpo; *vitalismo estoico*, assumindo que a natureza cura-se a si mesma por sua *vis medicatrix* ou seu poder medicinal; *corporalismo*, acreditando que o corpo é uma unidade composta de partes orgânicas e concebendo essas partes como territórios anatômicos bem delimitados, com função própria e única, e teleológico, onde tudo é explicado tendo em conta seus efeitos finais, isto é, as causas finais e a justificação de sua existência e atuação. Esses cinco elementos do pensamento galênico determinam uma terapêutica irremediavelmente dependente da "vontade" da natureza. De fato, o médico galênico, ainda que mais interventor do que o hipocrático, pode ser considerado como um ajudante, um colaborador do poder medicinal e curativo da própria natureza.

BIBLIOGRAFIA

- Galeno C. De Locis Affectis [Sobre la Localización de las Enfermedades]. Tradução: Aparicio AS. Editorial Gredos: España, 1977. 462pp.
- Madera PG. Manual de História de la Medicina. Grupo Editorial 33: España, 2009. 277pp.
- Rovetto P. Ideas Médicas: Uma Mirada Histórica. Universidade del Valle. Colombia, 2010. 316pp.

Paulo Murillo Neufeld, PhD

Editor-Chefe da Revista Brasileira de Análises Clínicas

Revisão sistemática como ferramenta para propor uma terminologia de erros pré-analíticos em medicina laboratorial

Systematic review as a tool to propose a terminology of preanalytical errors in laboratory medicine

Edmilson Garcia da Costa¹

Luciana T. Cavalini²

Patrick Lourenço¹

Ivonise Silva³

Joyce Nogueira⁴

Abstract

Os erros pré-analíticos de laboratório são reconhecidos como um risco a segurança do paciente e grande parte dos erros causam impacto sobre a qualidade dos exames. Incorporando a Tecnologia da Informação e Comunicação (TIC) ao Sistema de Informação Laboratorial (LIS), propôs-se reduzir esse tipo de erro, mas isso exige um nível de interoperabilidade entre os LIS e Registros de Saúde Eletrônicos (EHR) que ainda irá ser alcançado. As terminologias destinam-se a facilitar a informação e o intercâmbio. **Conteúdo:** A metodologia de revisão sistemática foi adotada para a elaboração da terminologia. As pesquisas na área resultaram em um total de 1.527 manuscritos, com 37 artigos incluídos na revisão. A tipologia dos erros pré-analíticos incluiu: Total de Erros, Erros de Informação, Erros de Coleção, Erros de Manuseio, Outros Erros, Erros e subcategorias não especificados. Uma terminologia de erros pré-analíticos foi proposta com base nesses parâmetros. **Resumo:** O estudo realizou uma revisão sistemática sobre erros pré-analíticos para propor uma terminologia adotada para uso em LIS ou monitoramento em laboratório. **Perspectivas:** Este estudo contribui para a sistematização do conhecimento científico existente sobre erros pré-analíticos, a fim de melhorar a qualidade dos exames de laboratório.

Keywords

Erros pré-analíticos; Laboratório clínico; Revisão sistemática

INTRODUÇÃO

A relevância dos erros pré-analíticos como problema de saúde pública é relacionado com os potenciais danos aos pacientes e os custos para o sistema. A crescente automação nos serviços de saúde nem sempre é a melhor opção em termos de controle de qualidade. A automação pode expor a risco e a erros sistemáticos além do seu controle, o que poderia colocar em risco os pacientes e criar custos desnecessários.⁽¹⁾

A importância da fase pré-analítica na qualidade da medicina de laboratório é amplamente reconhecida. Assim, é necessário definir indicadores que estão especificamente relacionados ao sistema global de gestão da qualidade em laboratórios. Este é um passo fundamental para reduzir as vulnerabilidades à emergência e proliferação de erros.⁽²⁾

Neste contexto é importante esclarecer que a fase pré-analítica exige implementação cuidadosa das medidas de detecção e classificação para reduzir erros. Ao procurar especificar a qualidade dos sistemas analíticos avaliando sua imprecisão, muitas vezes assumimos que a fase pré-analítica é bem controlada. Esta é uma suposição errada e pode contribuir para o aumento das imprecisões nas fases seguintes (isto é, o método analítico e fases pós-analíticas).⁽³⁾

Idealmente, a padronização da fase laboratorial pré-analítica requer incorporação de Tecnologias da Informação e Comunicação (TIC). Atualmente, os Sistemas de Informação Laboratoriais (SIL/LIS), já são uma realidade.⁽⁴⁾ Entretanto, a maioria dos LISs é mero sistema de gerenciamento de relatórios e faturamentos. O futuro no qual o LIS será importante para a tomada de decisão clínica baseada em

¹Mestrado em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense/UERJ. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Unidade de Hemoterapia, Clínica Médica Cirúrgica B. Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

²Professor, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ – Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

³Mestrado em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense - UERJ - Fundação Escola Técnica do Estado do Rio de Janeiro, Escola Técnica Estadual Marechal Hermes – Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

⁴Mestrado. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social – UERJ– Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

Instituição: Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ – Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

Recebido em: 23/05/2017

Artigo aprovado em 12/04/2018

DOI: 10.21877/2448-3877.201800583

evidências ainda está por vir, as expectativas para este recurso existem por quase 30 anos.⁽⁵⁾

Contudo, iniciativas deste tipo são ainda casos isolados em estágios desiguais de implementação.^(6,7) Além disso, ainda não é possível identificar claramente na literatura uma convergência de reflexões entre a necessidade de automação da fase pré-analítica e os obstáculos reais que se interpõem à sua implementação, o que poderia ser superado com a padronização do LIS, sendo a adoção de terminologias solução comumente proposta.⁽⁸⁾

Entretanto, o processo de consenso é arrastado e dispendioso, tornando-se um obstáculo para a adoção das terminologias na prática clínica e na pesquisa; uma metodologia ágil de geração pode ser entendida neste caso como um "consenso de especialistas" virtual e secundário, produzido a partir da busca bibliográfica e da seleção dos artigos.

Assim, o presente estudo pretende preencher essa lacuna do conhecimento, propondo revisão sistemática para produzir uma terminologia de erros pré-analíticos, para a futura implementação em gerações mais avançadas de LIS.

MATERIAL E MÉTODOS

A proposta para elaboração de uma terminologia de erros pré-analíticos em Medicina Laboratorial aqui apresentada seguiu as definições e recomendações da norma ISO 17117: 2002.⁽⁹⁾ A *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems CID-10*⁽¹⁰⁾ e a *Systematized Nomenclature of Medicine - Clinical Terms - SNOMED CT*⁽¹¹⁾ foram adotadas como modelo para a organização e codificação de termos.

Para obter uma tipologia de erros pré-analíticos, foi realizada uma revisão por itens de relatórios através da metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e Metanalises (PRISMA)*.⁽¹²⁾

O foco desta revisão sistemática foi o universo de erros em testes laboratoriais que podem ocorrer na fase pré-analítica, cobrindo a literatura científica disponível entre 1990 e 2015. A questão da pesquisa para esta revisão foi: "Quais são os tipos e a frequência de erros pré-analíticos nos diferentes exames em medicina de laboratorial?".

Para responder a esta pergunta, pesquisamos as seguintes Bases de Dados: Medline, Scopus, ISI Web de Conhecimento, SciFinder, Lilacs e IBECs, utilizando os seguintes termos de pesquisa:

Medline: (((("Laboratories"[Mesh]) OR ((laboratory[All fields] OR laboratories [All fields] OR laboratorial [All fields]))) AND (((Preanalytical [All fields]) OR preanalytic [All fields]) OR pre-analytical [All fields]) OR preanalytic [All fields])) AND ((error [All fields] OR errors [Title/Abstract]))

Scopus: (laboratory OR laboratories OR laboratorial) AND (preanalytical OR preanalytic OR pre-analytical OR pre-analytic) AND (error OR errors)

ISI Web of Knowledge: (laboratory OR laboratories OR laboratorial) AND (preanalytical OR preanalytic OR pre-analytical OR pre-analytic) AND (error OR errors)

Lilacs and IBECs: (laboratory OR laboratories OR laboratorial) AND (preanalytical OR preanalytic OR pre-analytical OR pre-analytic) AND (error OR errors)

SciFinder: preanalytic laborat error

Esta revisão sistemática incluiu artigos publicados em inglês ou línguas neolatinas. Foram relacionados para esta revisão estudos descritivos de base primária que relatem erros pré-analíticos ocorridos em medicina laboratorial, com análise de dados de amostras ou exames.

Todos os títulos dos artigos foram examinados por dois revisores independentes e os artigos que preenchem os critérios de inclusão foram selecionados para revisão e mantidos. Eles foram avaliados cegamente; ou seja, sem identificar os respectivos autores. Um terceiro revisor interviria quando houvesse julgamento ou discrepâncias entre os dois revisores. Quando havia alguma incerteza se um estudo cumpriu ou não os critérios de inclusão, foi incluído por padrão.

Finalmente, para a análise do documento completo, os dois revisores também selecionaram os artigos de forma independente e, quando necessário, o terceiro revisor avaliou as discrepâncias. Os estudos foram analisados de acordo com os seguintes aspectos: Identificação do artigo por título e revista, autores, ano de publicação, tamanho da amostra (pacientes ou amostras de teste), metodologia e validade do estudo.

Foram incluídos artigos científicos publicados em periódicos, em Inglês ou línguas neolatinas, relacionados aos seguintes critérios: estudos descritivos ou analíticos de base primária, ou seja, ter análise de dados de um grupo de pacientes, amostras ou exames laboratoriais; estudos cujo tema fossem os erros pré-analíticos de testes laboratoriais nas áreas de análises clínicas como hematologia; coagulação; banco de sangue; bioquímica; microbiologia; uroanálise; imunologia; toxicologia; genética; genômica e proteômica.

Foram adotados os seguintes critérios de exclusão: estudos sobre a fase analítica, incluindo avaliação da qualidade, testes de proficiência, cálculo do *International Normalized Ratio (INR)* ou pós-analítica. Porém, se o artigo apresentasse parâmetros sobre estas fases em conjunto com erros de fase pré-analítica, ele não seria excluído; estudos referentes à anatomia patológica, histopatologia, citopatologia, embriologia e afins; artigos sobre exames complementares que não os laboratoriais (como, por exemplo, exames de imagem); publicações sobre laboratórios clínicos de medicina veterinária; estudos sobre desfechos

de mortalidade ou morbidade associados ou não a erros pré-analíticos; estudos econômicos (ex: de custo efetividade); publicações que não fossem o resultado de pesquisa primária (por exemplo, artigos teórico-conceituais ou relatórios técnicos); artigos de revisão narrativa ou sistemática; artigos de opinião ou editoriais.

Após a exportação do banco de dados de referências para a planilha eletrônica, ainda foram retirados manualmente duplicatas remanescentes, assim como itens que não se configuravam como artigos científicos publicados em periódicos, tais como livros, artigos de congressos, patentes e páginas na internet. Com a conclusão da etapa de processamento do banco de dados, iniciou-se o processo de seleção dos artigos a serem incluídos na revisão sistemática. Em uma primeira etapa, os títulos de todos os artigos encontrados na busca foram revisados, e aqueles potencialmente apropriados para a interpretação das alterações de exames laboratoriais que pudessem ocorrer na fase pré-analítica, foram conservados. Aqueles títulos que cumpriam os critérios de inclusão foram mantidos. Medidas descritivas, como o número absoluto ou a incidência dos erros pré-analíticos foram incluídos como resultados do estudo.

RESULTADOS

A busca às bases de dados bibliográficas resultou em Medline (n=384) artigos, Scopus (n=603), ISI (n=414), SciFinder (n= 105), Lilacs (n=16) e IBECs (n=4) com o primeiro termo de busca e um com o segundo argumento de busca totalizando 1.527 títulos. Após a subtração de 760 duplicatas, obteve-se um total de 767 artigos. Entre eles, 35 foram excluídos de acordo com os critérios linguísticos: alemão (n = 12), japonês (N = 10), checo (n = 3), russo (n = 3), húngaro (n = 2), coreano (n = 2) sueco (n = 2) e polonês

(n = 1) e 26 artigos que não foram encontrados em formato digital ou físico. Após este passo, ficaram 706 artigos para a triagem do título. No final dessa etapa, foram selecionados 382 resumos para análise. Finalmente, um conjunto de 203 artigos foi selecionado para avaliação de texto completo; ao final, 37 artigos dos 203 foram incluídos para extração dos parâmetros, como visto no diagrama de fluxo (Figura 1).

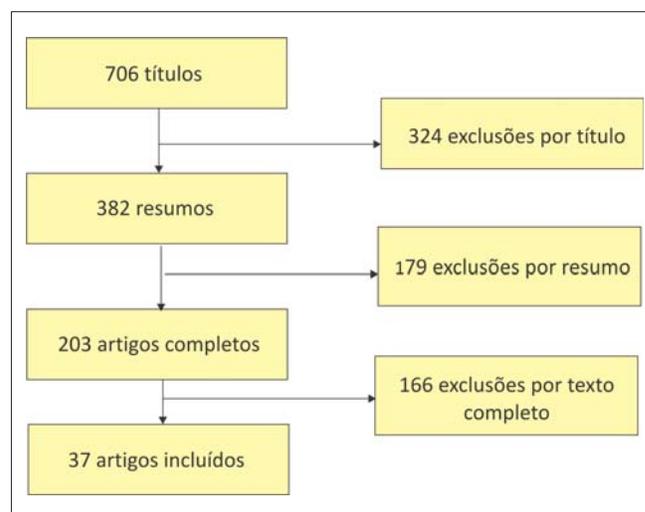


Figura 1. Diagrama demonstrativo do processo de seleção dos artigos. Fonte: o autor, 2017.

A distribuição dos 669 artigos excluídos por cada etapa do processo de seleção (após 35 artigos foram excluídos pela linguagem, é apresentado na Tabela 1). As línguas de publicação foram: Inglês (n = 30), Espanhol (n = 6) e Italiano (n = 1). Em relação ao cenário de estudo, todos os artigos publicaram sobre laboratórios hospitalares, com grande variação do tamanho das amostras.

Tabela 1 - Distribuição de frequência dos artigos excluídos em cada etapa, segundo critérios de exclusão

Razões de Exclusão	Etapa da Seleção (n)			Total
	Título	Resumo	Texto Completo	
Estudos exclusivos sobre a fase analítica ou pós-analítica	146	41	13	200
Estudos referentes a anatomia patológica, histopatologia, citopatologia, embriologia e afins	13	4	3	20
Artigos referentes a outros a outros exames complementares que não os laboratoriais	6	6	0	12
Publicações sobre laboratórios clínicos de Medicina Veterinária	12	6	1	19
Estudos sobre desfechos de mortalidade ou morbidade associados ou não a erros pré-analíticos	14	3	1	18
Estudos de caso ou séries de casos clínicos	13	3	11	27
Estudos econômicos	12	3	0	15
Publicações que não sejam o resultado de pesquisa primária	43	57	54	154
Artigos de revisão narrativa ou sistemática	9	17	22	48
Artigos de opinião ou editoriais	56	39	39	134
Perdas	0	0	22	22
Total	324	179	166	669

Todas as observações (N=37) seguiram o desenho da série de casos, e todos os estudos de intervenção adotaram a abordagem "antes e depois". A avaliação da qualidade metodológica dos artigos foi realizada de acordo com uma adaptação da *Quality Assessment Tool for Systematic Reviews of Observational Studies* para Revisões Sistemáticas Estudos observacionais (QATSO),⁽¹³⁾ foi aplicada para avaliar o estudo, categorizando a qualidade em bom (n = 9), satisfatório (N = 10) e ruim (n = 18).

O estudo relaciona o resumo dos parâmetros de erros pré-analíticos dos estudos incluídos, apresenta valores de frequência de nove artigos que avaliaram o total de erros, sendo que o indicador de porcentagem de erros pré-analíticos sobre o total de erros laboratoriais apresentou o valor de 40,98%⁽¹⁴⁾ e outro estudo é representado por dois períodos em 2006 por um valor de 0,24%⁽¹⁵⁾ e em 2007 por erros pré-analíticos com a incidência sobre o total de erros laboratoriais com valor maior de 0,38%⁽¹⁵⁾

Em relação à incidência de erros pré-analíticos no total de exames laboratoriais, o estudo apresenta valores que variam entre 0,07%⁽¹⁶⁾ a 44,89%⁽¹⁴⁾. Indicadores de erros pré-analíticos para alguns exames laboratoriais específicos, dois artigos apresentaram o percentual geral para os exames de hematologia obtendo, para este indicador, o menor valor de 0,24%⁽¹⁷⁾ e o maior valor de 0,85%⁽¹⁸⁾. Pode-se ressaltar que os dois artigos apresentam o percentual geral de erros pré-analíticos especificamente para os exames de coagulação, obtendo o menor valor de 0,47%⁽¹⁷⁾ e o maior valor de 12,84%⁽¹⁸⁾. E ainda para os erros totais em amostras de urina apresenta um percentual de valor menor de 0,16%⁽¹⁷⁾ e valor maior de 4,90%⁽¹⁸⁾. Em 21 artigos que abordam de erros de informação, especificamente de identificação incor-

reta e nela se obtém a incidência deste erro pré-analítico, que varia do menor percentual de 0,0004%⁽¹⁹⁾ em todas as amostras ao maior valor de 65,20%⁽²⁰⁾ em relação à identificação do profissional. E ainda dez artigos abrangeram parâmetros para o erro de informação especificamente relacionado à solicitação de exames incorreta, em que temos a incidência de menor valor igual a 0,02%⁽²¹⁾ e a de maior valor, 28,80%⁽²²⁾. A mostra de estudos que versam sobre os erros de informação do tipo solicitação sem amostra, em que se apresentam doze artigos, com incidência maior de 49,50%⁽²³⁾ (Tabela 2 - parte 1)

E 22 artigos apresentaram o percentual de erros de coleta específicos de amostra hemolisada, com menor valor de 0,03%⁽¹⁹⁾ e maior valor de 19,50%⁽²³⁾ dados que foram observados os parâmetros erros pré-analíticos obtidos nos estudos incluídos na revisão. Foram identificadas deficiências em variáveis pré-analíticas, a maioria causada por negligência e susceptível de correção. (Tabela 2 - parte 2)

Seis estudos tiveram o componente de intervenção. Algumas intervenções são prejudiciais como à hemólise, volume insuficiente e outros erros. Os riscos relativos estimados nesses estudos variaram de 0,09 a 1,98. Apenas para revisão, as intervenções foram: ações rotineiras de qualidade total, que obtiveram eficácia de 90,9% na redução do indicador de erro pré-analítico relacionado à identificação errada, seguido por pipetagem automatizado em sistema de sementeira com eficácia protetora na necessidade de reteste de 90,9%⁽²⁴⁾ (Tabela 3)

A estrutura adotada para a extração dos parâmetros dos artigos produziu a organização de tipos de erros pré-analíticos por categorias e subcategorias, como as obser-

Tabela 2 - Resumo dos parâmetros de frequência de erros pré-analíticos dos estudos incluídos (parte 1)

Tipo de erro pré-analítico	Número de artigos	Parâmetro			
		EP/E ^a		EP/T ^b	
		Valor mínimo	Valor máximo	Valor mínimo	Valor máximo
Erros totais nas amostras em geral	28	40,98%	85,0%	0,11%	44,89%
Erros totais em exames específicos					
Hematologia	2	NR ^c	NR ^c	0,24%	0,85%
Coagulação	2	NR ^c	NR ^c	0,47%	12,84%
Bioquímica	3	NR ^c	NR ^c	0,01%	1,69%
Urina	2	NR ^c	NR ^c	0,16%	4,90%
Outros Tipos	2	NR ^c	NR ^c	0,01%	0,59%
Erros de informação					
Identificação incorreta	21	NR ^c	NR ^c	0,0004%	65,20%
Solicitação de exame incorreta	10	1,3%	7,50%	0,02%	28,80%
Solicitação de exame ilegível	5	NR ^c	2,5%	0,01%	13,49%
Solicitação de exame sem amostra	12	1,2%	3,10%	0,01%	49,50%
Amostra sem solicitação de exame	5	NR ^c	1,90%	0,02%	8,0%
Solicitação de exame duplicada	3	NR ^c	NR ^c	0,002%	0,38%
Relacionados ao SIL ^d	6	2,50%	3,80%	0,0001%	1,80%

(a) EP/E= Percentual de erros pré-analíticos no total de erros; (b) EP/T= Percentual de erros pré-analíticos no total de exame (c) NR = Não Referidos; SIL = Sistema de Informação Laboratorial

Fonte autor, 2017.

Tabela 2 - Resumo dos parâmetros de frequência de erros pré-analíticos dos estudos incluídos (parte 2)

Tipo de erro pré-analítico	Número de artigos	Parâmetro			
		EP/E ^a		EP/T ^b	
		Valor mínimo	Valor máximo	Valor mínimo	Valor máximo
Erros de coleta					
Amostra insuficiente	24	NR ^c	3,80%	0,003%	24%
Amostra hemolisada	22	NR ^c	47,6%	0,03%	19,50%
Amostra coagulada	16	NR ^c	NR ^c	0,01%	14,20%
Amostra de qualidade inadequada	9	NR ^c	1,90%	0,01%	0,74%
Frasco de coleta inapropriado	16	3,6%	8,10%	0,00%	15,30%
Outros erros pré-analíticos					
Amostra lipêmica	6	NR ^c	NR ^c	0,00%	0,36%
Amostra icterica	2	NR ^c	NR ^c	0,30%	0,70%
Outros erros de preparo do paciente	1	NR ^c	NR ^c	0,01%	0,02%
Outros erros pré-analíticos não especificados	7	NR ^c	NR ^c	0,001%	5,90%

(a) EP/E= Percentual de erros pré-analíticos no total de erros; (b) EP/T= Percentual de erros pré-analíticos no total de exame (c) NR = Não Referidos; Fonte autor, 2017.

Tabela 3 - Frequência de erros pré-analíticos e correspondentes medidas de associação nos estudos com componente intervencional

Intervenção	Controle	Tipo de erros pré-analíticos	n Intervenção	% intervenção	Conclusão	Eficácia
Intervenção educacional de duas horas sobre flebotomia	Período anterior à intervenção educacional	Hemólise	NR ^a	11,80%	Danosa	NA ^b
Ações rotineiras de Qualidade Total	Antes da rodada de ações do PQT ^c no meio do ano	Identificação errada	2	0,01%	Protetora	90,9%
		Identificação incompleta	588	2,70%	Protetora	79,7%
		Rejeição à amostra	882	4,05%	Protetora	28,2%

Fonte: autor, 2017. (a) NR = Não Referido; (b) NA= Não avaliado (a eficácia não foi avaliada nos estudos em que a intervenção foi danosa); (c) PQT = Programa de Qualidade Total

vadas em alguns capítulos do CID-10, como o Capítulo XIX – Lesões, por envenenamento e algumas consequências de causas externas. Assim, a estrutura final da terminologia proposta categorizou os erros pré-analíticos em: I. Relativamente ao tipo de ensaio ou material de amostra. Geral: quando o tipo de teste ou material de amostra não é especificado. Específico: quando o tipo de teste ou material de amostra é especificado. II. Quanto ao tipo de erro pré-analítico. Erros de informação: relacionados com a gestão da informação sobre o paciente, a amostra, o pedido de teste e a relação entre eles. Erros de coleta: relacionados ao procedimento de extração da amostra de material. Erros de manuseio: referindo-se aos procedimentos realizados entre o tempo de extração da amostra e início da fase analítica. III. Outros erros não especificados. Outros Erros: Erros que não puderam ser classificados em categorias anteriores ou subcategorias erros não especificados: erros relatados sem informações suficientes sobre a natureza da amostra ou a tipologia do erro. Esta última categoria foi incluída, em alguns casos, como subcategorias nas categorias anteriores. A terminologia resultante proposta pelo presente estudo pode ser vista no material suplementar.

DISCUSSÃO

O presente estudo realizou uma revisão sistemática sobre erros pré-analíticos usando 37 artigos científicos de trabalhos científicos de nível primário obtidos de busca eletrônica, com a finalidade de propor uma terminologia de erro pré-analítico. Como os métodos de estudo foram considerados heterogêneos, os resultados da revisão foram apresentados de forma descritiva em tabela, em vez de realizar meta-análise. A variação extrema das taxas de incidência entre os estudos incluídos nesta revisão sistemática estão relacionados com vários fatores, como os diferentes modelos de estudo, a qualidade metodológica intermediária dos estudos, a variabilidade de complexidade do cuidado e controle de qualidade laboratorial. Contudo, uma vez que nenhum dos estudos teve um desenho adequado para identificar os fatores associados à incidência de erros, não é possível testar estas hipóteses com os estudos incluídos nesta revisão.

Além dos parâmetros obtidos nesta revisão sistemática, o indicador de porcentagem de erros pré-analíticos sobre o erro laboratorial total variou entre 40,98%⁽¹⁵⁾ e 85%⁽²⁰⁾

Isto confirma os dados sugeridos na literatura, mas ainda não comprovados por uma revisão sistemática, que a análise da fase pré-analítica é muitas das vezes responsável pela maioria dos erros laboratoriais.

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática incluíram o período de 2000 a 2015. Isto demonstra que a investigação de análises pré-analíticas de erros é uma preocupação recente na comunidade científica global, que também é perceptível pela fragilidade dos desenhos de estudo dos artigos incluídos, principalmente estudos de série de casos e algumas tentativas incipientes de estudos de intervenção, sem evidências e sustentabilidade.

As revisões sistemáticas são muitas vezes baseadas em estudos publicados em Inglês. Os autores são mais propensos a ter resultados positivos publicados em revistas internacionais e escritos em inglês, enquanto que os resultados negativos provavelmente serão publicados em revistas locais. Em consequência, relatórios de pesquisa publicados exclusivamente em inglês são a maioria em revisões sistemáticas. Como também acontece com estudos inéditos, a baixa qualidade dos artigos publicados em línguas diferentes do Inglês podem, de fato, introduzir viés nos resultados das revisões sistemáticas, onde esses documentos são considerados. Assim, a decisão do grupo de pesquisa que realiza uma revisão sistemática deve considerar benefícios e riscos para expandir a revisão sistemática para o conjunto maior de linguagens.⁽²⁵⁾ Para reduzir o viés de linguagens incluímos a Lilacs e o IBECs, a base de dados, indexando a literatura latino-americana, muitas vezes excluída de revisões sistemáticas. Contudo, devido à subsequente exclusão de 35 artigos publicados em outras línguas que não o Inglês ou neolatina, não evitam completamente o viés de linguagem. A maioria desses estudos foi excluída por não ser acessível *online* ou em bibliotecas físicas dentro do alcance dos autores. Os artigos mostraram uma proporção considerável de informações faltantes. Como exemplo, em termos de tamanho da amostra, os dados sobre o número de amostras de material examinado foi maior do que o número de ordens médicas (que pode ter mais de uma amostra coletada) e o número de indivíduos (que pode ter mais de um exame necessário). Isto se deve provavelmente a limitações das fontes de dados dos artigos, que eram muitas vezes apenas para revisão de bases de dados de laboratórios de informação, que convencionalmente não identifica diferentes testes provenientes do mesmo paciente.⁽²⁶⁾ Esta é uma preocupação que buscamos superar propondo a terminologia atual. É importante notar a necessidade de inclusão de evidências com qualidade metodológica. Isto é evidente, segundo os critérios adotados nesta revisão sistemática, pois 18 trabalhos em 35 tinham baixa qualidade metodológica. Optou-se por não excluir os artigos com base em critérios metodológicos de qualidade, uma vez que esta

revisão sistemática teve características exploratórias. Para mais estudos, especialmente quando há a necessidade de realização de meta-análise, recomenda-se a adoção de critérios metodológicos mais rigorosos. Alguns dos estudos incluídos nesta revisão sistemática, avaliações críticas devem ser utilizadas para detectar erros de problemas organizacionais fora do laboratório clínico.

Esta conclusão concorda com outros estudos,^(26,27) que constataram a participação dos profissionais de saúde como crucial para permitir a orientação correta dos pacientes durante o processo de diagnóstico. Assim, o profissional de saúde desempenha um papel na redução de erros pré-analíticos em medicina laboratorial. O principal resultado do presente estudo foi a elaboração de terminologia para a classificação de erros pré-analíticos. Esta terminologia pode ser utilizada para orientar a elaboração de resultados de estudos acadêmicos de nível primário sobre o tema com menor heterogeneidade de indicadores (como visto nos parâmetros extraídos dos artigos) ou para implementação no LIS (Localizador de Informação em Saúde). A padronização de termos em conceitos na área de saúde é considerada importante passo para a modernização da assistência médica.⁽²⁸⁾ A terminologia proposta tem algumas limitações, sendo a principal delas o fato de que não foi elaborada por uma Organização de Desenvolvimento de Padrões (ODP), que são organismos acreditados na elaboração de terminologias, como a OMS no caso da CID-10 e da Organização Internacional de Saúde, e a *Terminology Standards Development Organization* (IHTSDO) no caso do SNOMED CT. Desenvolver uma terminologia específica de domínio requer consenso entre um número considerável de peritos, de modo que a produção dos termos não seja feito *ad hoc*.⁽²⁹⁾ No entanto, o processo de consenso é eventual, torna-se um obstáculo à adoção de terminologias na prática clínica e na pesquisa. Assim, o presente estudo propõe uma metodologia ágil, através da geração de termos derivados da extração de parâmetros de uma revisão sistemática, o que pode ser entendido neste caso como "consenso de especialistas" virtual e secundário, produzido a partir da pesquisa e seleção de artigos. Por último, é importante salientar que o uso dos termos geral e secundário que foram produzidos na terminologia, referindo-se ao tipo de exame e amostra biológica, corresponde a SNOMED CT.

Os autores do presente estudo estão cientes do problema semântico que afeta os atuais sistemas de informação de saúde, parte da qual é causada pela existência de múltiplas terminologias para definir o mesmo conceito.⁽³⁰⁾ No entanto, este estudo não propõe mapear os termos secundários existentes em outras terminologias. Portanto, esses termos secundários foram desenvolvidos apenas para fins de exposição, sendo essas características importantes para a qualificação do sistema pré-analítico para revisão

de erros. Na prática, no entanto, a solução ideal seria incorporar os novos termos dessa terminologia em uma terminologia de referência, como SNOMED CT. O desenvolvimento de uma terminologia de erro pré-analítico, visa contribuir para a melhoria da área de Medicina de Laboratório. Os cuidados de saúde dependem dos avanços tecnológicos e gerenciamento de sistemas operacionais relacionados a eles, para melhorar a prestação de cuidados de saúde e qualidade a pacientes;⁽¹⁵⁾ entre outras medidas, a redução dos erros laboratoriais pré-analíticos que podem ter um efeito sério sobre o atendimento causando erros pós-analíticos, com interpretações inadequadas como citadas em alguns estudos.⁽²⁰⁾

Agradecimento

Os autores agradecem a Timothy Wayne Cook, CEO da Data Insights, Inc. (tim@datainsights.tech), por sua contribuição na revisão do texto em inglês, e à Prof. Dra. Beatriz Rodrigues Lopes Vincent da Universidade Estadual do Rio de Janeiro pelo apoio à construção dos termos de pesquisa da literatura.

Abstract

Preanalytical errors are acknowledged as a major issue in laboratory medicine, accounting to a large proportion of its errors, with impact on the quality of care. Incorporating Information and Communication Technology (TIC) into the Laboratory Information Systems (LIS) are proposed to reduce this type of error, but that required a level of semantic interoperability across the LIS and Electronic Health Records (EHR) which is yet to be achieved. Terminologies are meant to facilitate health information interchange, but there is no formal terminology proposed for the preanalytical phase. Content: The systematic review methodology was adopted to support the elaboration of the terminology. The searches in the bibliographic databases resulted in a total of 1,527 manuscripts, with 37 articles included in the review. The typology of preanalytical errors included: Total Errors, Information Errors, Collection Errors, Handling Errors, Other Errors, Unspecified Errors and subcategories. A pre-analytical error terminology was proposed based on these parameters. Summary: The study conducted a systematic review on preanalytical errors to propose a terminology that can be adopted for use in LIS or laboratory monitoring. Outlook: This study aimed to contribute to a systematization of existing scientific knowledge on preanalytical errors, in order to improve the quality of laboratory care.

Keywords

Preanalytical errors; Clinical laboratory; Systematic review

REFERÊNCIAS

- Schleicher E. The clinical chemistry laboratory: current status, problems and diagnostic prospects. *Anal Bioanal Chem* 2006; 384(1):124-31.
- Barth JH. Clinical quality indicators in laboratory medicine: a survey of current practice in the UK. *Ann Clin Biochem* 2011;48(Pt 3):238-240.
- Carraro P, Plebani M. Errors in a stat laboratory: types and frequencies 10 years later. *Clin Chem* 2007;53(7):1338-42.
- McClatchey KD, Saint Martin M. "Laboratory information systems". In: McClatchey KD (ed.) *Clinical Laboratory Medicine*. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins, 2002, 122-133.
- Connelly DP. Embedding expert systems in laboratory information systems. *Am J Clin Pathol*. 1990;94(4 Suppl 1):S7-14.
- Sarkozi L, Simson E, Ramanathan L. The effects of total laboratory automation on the management of a clinical chemistry laboratory. Retrospective analysis of 36 years. *Clin Chim Acta*. 2003;329(1-2):89-94.
- Da Rin G. Pre-analytical workstations: a tool for reducing laboratory errors. *Clin Chim Acta*. 2009;404(1):68-74.
- Braa J, Hanseth O, Heywood A, Mohammed W, Shaw V. Developing health information systems in developing countries: a flexible standards strategy. *MIS Quarterly* Vol. 31, No. 2 (Jun.,2007), pp. 381-402.
- International Standards Organization. ISO/TS 17117:2002. Health informatics -- Controlled health terminology -- Structure and high level indicators. Geneva: ISO, 2002.
- World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Available: at: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>. Accessed: March 19 2017
- Donnelly K. SNOMED-CT: The advanced terminology and coding system for eHealth. *Studies in health technology and informatics*. 2006;121 279-90.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097
- Wong WCW, Cheung CSK, Hart GJ. Development of a quality assessment tool for systematic reviews of observational studies (QATSO) of HIV prevalence in men having sex with men and associated risk behaviours. *Emerg Themes Epidemiol* 2008; 5:23.
- Agarwal R, Chaturvedi S, Chhillar N, Goyal R, Pant I, Tripathi CB. Role of intervention on laboratory performance: evaluation of quality indicators in a tertiary care hospital. *Indian J Clin Biochem*. 2012; 27(1):61-8.
- Bonini P, Ceriotti F, Mirandola G, Signori C. Misidentification and other preanalytical errors. *JMB* 2008;27(3):339-42.
- Szecsí PB, Ødum L. Error tracking in a clinical biochemistry laboratory. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(10):1253-7.
- Lai X, Yang P, Zhang Y, Cao J, Zhang L. Analysis of factors influencing the generation of unqualified clinical samples and measures to prevent this generation. *Ann Lab Med* 2012;32:216-219.
- Lillo R, Salinas M, López-Garrigosa M, Cruz L, López-Pérez J, Uris J. Variabilidad em los errores preanalíticos del laboratorio entre centros periféricos de extracción: un reto para la seguridad del paciente. *Enferm Clin*. 2010;20(1):36-9.
- Sinici Lay I, Pinar A, Akbiyik F. Classification of reasons for rejection of biological specimens based on pre-preanalytical processes to identify quality indicators at a university hospital clinical laboratory in Turkey. *Clin Biochem*. 2014;47(12):1002-5
- Zemlin AE, Nutt L, Burgess LJ, Eiman F, Erasmus RT. Potential for medical error: incorrectly completed request forms for thyroid function tests limit pathologists' advice to clinicians. *S Afr Med J*. 2009; 99(9):668-71.
- Sadiq F, Yasmeen F, Mumtaz A, Hussain W, Butt TA, Qureshi SA. Frequency of errors in clinical laboratory practice. *Iranian Journal of Pathology*. 2014;9(1):45-9.
- Ashakiran S, Sumati ME, Krishna Murthy N. A study of pre-analytical variables in clinical biochemistry laboratory. *Clin Biochem*. 2011; 44(10-11):944-5.
- Salvagno GL, Lippi G, Bassi A, Poli G, Guidi GC. Prevalence and type of pre-analytical problems for inpatient samples in coagulation laboratory. *J Eval Clin Pract*. 2008;14(2):351-3.
- Bustamante V, Meza P, Román JC, García P. Evaluation of an automated streaking system of urine samples for urine cultures. *Rev Chilena Infectol*. 2014;31(6):670-5. [Article in Spanish]
- Grégoire G, Derderian F, Le Lorier J. Selecting the language of the publications included in a meta-analysis: is there a Tower of Babel bias? *J Clin Epidemiol* 1995;48(1):159-63.

26. Shcolnik W, Mendes W. Laboratory errors, adverse events and research methodologies: a systematic review. *J Bras Patol Med Laborat* 2013;49(5):332-40.
27. Signori C, Ceriotti F, Sanna A, Plebani M, Messeri G, Ottomano C, et al. Process and risk analysis for reduce errors in clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45(6):742-8.
28. Sciacovelli L, O'Kane M, Skaik YA, Caciagli P, Pellegrini C, Da Rin G, et al; IFCC WG-LEPS. Quality Indicators in Laboratory Medicine: from theory to practice. Preliminary data from the IFCC Working Group Project "Laboratory Errors and Patient Safety". *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(5):835-44.
29. Plebani M. Exploring the iceberg of errors in laboratory medicine. *Clin Chem Acta* 2009;404(1):16-23.
30. AHIMA e-HIM Workgroup on EHR Data Content. "Data Standard Time: Data Content Standardization and the HIM Role." *Journal of AHIMA* 77, no. 1 (2006): 26-32.

Correspondência

Edmilson Garcia da Costa

*R. São Francisco Xavier, 524 - Maracanã
20550-900 – Rio de Janeiro-RJ, Brasil*

Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes *BRCA1* e *BRCA2*: revisão da literatura

Hereditary predisposition to breast cancer and its relation to the BRCA1 and BRCA2 genes: literature review

Aline Silva Coelho¹

Marielle Anália da Silva Santos²

Rosecleide Inácio Caetano²

Camila Fátima Piovesan²

Larissa Aparecida Fiuza²

Ricardo Luiz Dantas Machado³

Adriana Antônia da Cruz Furini⁴

Resumo

O câncer de mama é o principal câncer que atinge a população feminina no mundo, com maior taxa de incidência e mortalidade, sendo que de 5% a 10% de todos os casos são relacionados à herança de mutações genéticas. A identificação precoce dos casos de câncer de mama e ovário é importante, pois um indivíduo afetado pode herdar propriedade de antecedentes familiares que indicam uma predisposição hereditária. O efeito cancerígeno pode ocorrer quando dois genes supressores de maior importância, como *BRCA1* e *BRCA2*, perdem suas funções nos dois alelos decorrentes de mutações na linhagem germinativa. Desta forma, foi realizada uma revisão da literatura sobre câncer de mama hereditário e suas correlações com mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* que aumentam o risco para o desenvolvimento de câncer de mama.

Palavras-chave

Neoplasias da mama; Genes *BRCA1*; Genes *BRCA2*; Predisposição genética para doença

INTRODUÇÃO

Em países em desenvolvimento e em países desenvolvidos, o câncer de mama é o tipo no qual há maior incidência e maior taxa de mortalidade na população feminina no mundo.⁽¹⁾ No Brasil, para 2016, foram estimados 57.960 casos novos de câncer de mama, com um risco estimado de 56,20 casos a cada 100 mil mulheres.⁽²⁾ Grande parte desses tumores origina-se no epitélio ductal e são conhecidos como carcinoma ductal invasivo, porém, como o câncer de mama é caracterizado por ser um grupo heterogêneo de doença, existem outros subtipos de carcinomas diagnosticados, como o tubular, o lobular, o mucinoso, o micropapilar, o medular e o papilar.⁽²⁾

A doença é multifatorial e os riscos para o câncer de mama envolvem fatores internos, como a predisposição hereditária ou dependente da constituição hormonal, e externos, tais como ambientais, agentes químicos, físicos e biológicos. Outros fatores estão ligados ao estilo de vida, como consumo de álcool, excesso de peso, sedentarismo e exposição à radiação ionizante, e podem acarretar em

danos ao genoma e favorecer o desenvolvimento do carcinoma.⁽³⁾

A predisposição hereditária é considerada um importante fator epidemiológico. De 5% a 10% de todos os casos são relacionados à herança de mutações genéticas.^(4,5) Além disso, a história familiar de câncer de mama é um fator de risco para o surgimento da doença, onde alterações em genes, como os da família BRCA, aumentam o risco.

Os genes *BRCA1* e *BRCA2* são classificados como genes supressores tumorais, no qual estão relacionados aos aspectos centrais do metabolismo celular, tais como reparo de danos ao DNA, regulação da expressão gênica e controle do ciclo celular.^(5,6)

O *BRCA1* localiza-se no braço longo do cromossomo 17 na posição 21 (17q21) e codifica uma proteína com 1.863 aminoácidos, sendo sua principal função a reparação do DNA na recombinação homóloga, reparo por excisão de nucleotídeos (REN) e na regulação do ciclo celular, sendo expresso quando há uma instabilidade genômica mediada por estrogênio.^(3,7,8) O *BRCA2* está situado no braço longo no cromossomo 13 na posição 12.3 (13q12.3) e codifica

¹Centro Universitário de Rio Preto (Unirp) – São José do Rio Preto-SP; Hospital do Câncer de Barretos – Barretos-SP, Brasil.

²Centro Universitário de Rio Preto (Unirp) – São José do Rio Preto-SP, Brasil.

³Universidade Federal Fluminense (UFF) – Niterói-RJ, Brasil.

⁴Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp). Professora / Coordenadora do Curso de Biomedicina.

Instituições: Centro Universitário de Rio Preto, Universidade Federal Fluminense e Hospital do Câncer de Barretos.

Recebido em 13/09/2017

Artigo aprovado em 12/04/2018

DOI: 10.21877/2448-3877.201800615

uma proteína com 3.428 aminoácidos, tendo a função através da interação com a RAD51 de reparar as quebras na dupla fita de DNA.^(7,9)

O efeito cancerígeno em células germinativas pode aparecer quando os dois genes supressores, *BRCA1* e *BRCA2* perderem sua função nos dois alelos (Hipótese de Knudson), com mutação na linhagem germinativa (herdada), seguida por outro evento que silencie o gene (mutação somática). Por outro lado, nos casos esporádicos são necessárias duas mutações a nível somático (mutações adquiridas) no qual resulta também na inativação gênica. Desta forma, quando estes genes perdem sua função eles não param o ciclo celular e não estimulam o sistema de reparo e a apoptose, provocando o efeito carcinogênico.⁽³⁾

A identificação da presença de mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, é realizada por testes genéticos, sendo a escolha do método dependente dos recursos financeiros disponíveis e da existência de uma mutação identificada na família ou no grupo étnico do paciente.⁽⁶⁾ O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura, sobre câncer de mama hereditário destacando portadores de mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* que apresentam susceptibilidade para o desenvolvimento de câncer de mama.

MATERIAL E MÉTODOS

Para o desenvolvimento do tema proposto foram realizadas pesquisas em bases de dados científicos. Os artigos foram analisados quanto ao reconhecimento do tema, fichamento dos estudos, estabelecimento de critérios para inclusão e/ou exclusão de estudos e interpretação dos resultados obtidos.

O levantamento bibliográfico foi executado por meio da seleção de estudos publicados entre os anos de 2005 a 2016. As palavras-chave utilizadas para busca foram: "câncer de mama, gene *BRCA1*, gene *BRCA2* e predisposição hereditária". Os indexadores Medline (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), PubMed (Puc/Publisher Medline), e SciELO foram utilizados para seleção dos manuscritos. Artigos que não compreendiam os critérios estabelecidos da temática foram eliminados.

REVISÃO DA LITERATURA

Câncer de mama

O câncer de mama é a neoplasia mais preocupante na população feminina. A ocorrência causa impacto psicológico, funcional e social, e atua de forma negativa nas questões relacionadas à autoimagem e à percepção da sexualidade. A prevenção primária é considerada de suma importância na assistência à saúde da mulher, devido aos

dados de casos de prevalência, incidência, morbidade e mortalidade.⁽¹⁰⁾

Para o Brasil, segundo estimativas do Instituto Nacional do Câncer (Inca) para 2016-2017, a incidência deve ser de cerca de 600 mil casos novos de câncer. O perfil epidemiológico nas mulheres quanto à distribuição dos cânceres será de: mama (28,1%), intestino (8,6%), colo do útero (7,9%), pulmão (5,3%) e estômago (3,7%). Geograficamente, a ocorrência é mais frequente nas regiões Sul, Sudeste, Centro-Oeste e Nordeste.⁽²⁾

A mortalidade tem diminuído ao longo da década na maioria dos países desenvolvidos. Esse fato pode ser decorrente de melhorias nos processos de triagem, diagnóstico, cirúrgicos, radioterapia, e (neo) terapia adjuvante sistêmica.⁽¹¹⁾ Corrobora o avanço das técnicas de biologia molecular e genética, que contribuem para melhora na compreensão dos subtipos diferentes, diferenças clínicas, características patológicas e respostas terapêuticas distintas.⁽⁶⁾

A doença é multifatorial, com pequena parte dos casos considerada hereditária, determinada principalmente por uma mutação germinativa em gene de predisposição de alta penetrância. Em mulheres jovens tem sido demonstrada uma doença biologicamente mais agressiva, com maior frequência de características histopatológicas e piores prognósticos quando comparadas às mulheres acima dos 50 anos de idade.⁽¹²⁾

Diversos critérios morfológicos são utilizados para referir a agressividade de um tumor. Dentre estes critérios incluem-se o tipo o grau de polimorfismo nuclear, o tipo histológico, a presença e/ou ausência de resposta inflamatória, o número de mitoses e o comprometimento de vasos linfáticos e sanguíneos. Sendo corroborado que o crescimento dos carcinomas de mama é regulado por estrógenos, onde tumores que respondem à terapia hormonal expressam altos níveis de receptores de estrogênio, enquanto que os tumores que não respondem, têm níveis baixos ou são indetectáveis.^(13,14)

Câncer de mama hereditário

A história familiar da doença é o principal fator epidemiológico de risco para o desenvolvimento de câncer de mama, relacionado a fatores genéticos, como mutações.^(7,15)

O câncer de mama está relacionado a agrupamento familiar de síndromes específicas, onde conferem um risco elevado de câncer comparado ao restante da população. Estudos realizados na década de 90 revelaram que mutações em genes supressores de tumor, como os genes *BRCA1* e *BRCA2*, contribuem para um elevado risco de câncer da mama e ovário.^(5,16)

Por exemplo, em famílias com vários casos de câncer de mama, a doença estava ligada a *BRCA1* em 52% e *BRCA2* em 32% das famílias. Por outro lado, em famílias

com câncer da mama e ovário, a doença estava ligada a *BRCA1* em 84% e *BRCA2* em 14% dos casos.^(7,15)

É importante a identificação dos casos hereditários de câncer de mama por várias razões. Primeiro, indivíduos afetados conferem um risco cumulativo vital superior ao da população para o desenvolvimento de outros tipos de câncer. Segundo, porque outros familiares de um indivíduo afetado podem estar em risco para o câncer hereditário.⁽³⁾

E finalmente, porque medidas de rastreamento intenso e de profilaxias (cirurgias profiláticas e quimioprofilaxia) tendem a diminuir, significativamente, o risco de câncer em portadores de mutação.⁽¹⁶⁾

Rastreamento de família de alto risco

Como dito, o histórico familiar dessa patologia é uma condição epidemiológica de alto risco, onde uma pequena porcentagem de todos os casos de câncer de mama está relacionada à herança de modificações genéticas, acometendo mulheres cada vez mais jovens. É relevante a avaliação do contexto familiar com uma associação à existência de outros casos da doença com aptidões específicas.^(18,19)

Dentre os diversos fatores incluídos para a determinação de categorias de risco de câncer mamário estão: 1) familiares de uma pessoa acometida que demonstram chances de herdar a mutação e assim desenvolver o câncer hereditário; 2) existência de um plano que possa acompanhar a paciente, seguido de interposições que objetivem minimizar o progresso do câncer em pessoas portadoras da mutação. É indispensável a detecção de indivíduos não portadores de modificações genéticas em um mesmo grupo de risco, para que possam evitar despesas com tratamentos desnecessários.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

Os atributos do antecedente familiar indicam uma predisposição hereditária ao câncer de mama que englobam as decorrentes circunstâncias: familiares acometidos em três gerações contínuas; dois ou mais parentes de primeiro grau observados com a doença no ciclo. A ginecomastia, edema do tecido mamário masculino, proveniente a um desequilíbrio hormonal, é um fator de risco para o câncer de mama masculino, onde as deformações no gene *BRCA1* são correlatadas em alguns diagnósticos, porém existe uma maior conexão com as mutações no gene *BRCA2* e o surgimento desse tipo de câncer.^(17,19)

Quando comparados a outros tipos de câncer que acometem a população masculina, o câncer de mama equivale a menos de 1%, onde sua presença tem sido frequentemente observada em homens cada vez mais novos.⁽¹⁹⁾ Diversos estudos afirmam que pessoas do sexo masculino que são portadoras de uma alteração genética nos genes *BRCA1* e *BRCA2* têm uma maior probabilidade de desenvolver a doença quando relacionados a uma população em

geral, porém, cerca de 99% dos casos ocorridos referem-se a lesões benignas.⁽¹⁹⁻²¹⁾

As bases fundamentais para o diagnóstico clínico de mama hereditário são definidos pela NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*)⁽²²⁾ e pela ASCO (*American Society of Clinical Oncology*).⁽²³⁾ Para avaliação dos respectivos itens citados para o diagnóstico clínico, são também associados cada relato dos familiares dos pacientes.⁽²²⁾

Genética do câncer de mama

O processo de transformação neoplásica é iniciado quando mutações alteram a grade da matriz, ou seja, quando há uma desregulação da função de genes que agem indiretamente ou diretamente na proliferação ou na sobrevivência das células, como os genes supressores de tumor e proto-oncogenes.⁽³⁾

Os oncogenes mais comuns são alelos mutantes de uma classe de genes celulares normais. São conhecidos como proto-oncogenes e seu funcionamento ou expressão, quando alterados, resultam em estimulação anormal da divisão celular e proliferação. A presença de apenas um alelo mutante pode modificar o fenótipo de uma célula normal para maligno. Ao contrário, os genes supressores tumorais, como os genes *BRCA1* e *BRCA2*, quando mutados, ocorre um mecanismo de perda de função de ambos os alelos, ou seja, um alelo mutante é herdado e o segundo alelo é inativado por um evento somático.^(8,15,24,25) Além disso, genes supressores tumorais, quando mutados, suprimem os chamados genes protetores (*gatekeepers*) que regulam diretamente o crescimento celular, ou na inibição, e os genes de manutenção (*caretakers*), que estão envolvidos na reparação de danos do DNA e de manutenção da integridade genômica.⁽²⁵⁾

A predisposição genética a tumores é mediada pela herança da inativação de genes supressores de tumores, particularmente em famílias de alto risco. Os mais importantes genes supressores de tumor associados com o câncer de mama são os citados, genes *BRCA1* e *BRCA2*. Mulheres portadoras de mutações no *BRCA1* possuem até 80% de chance de desenvolver câncer de mama, e até 60% de desenvolver câncer de ovário em sua vida.^(5,8)

Em indivíduos portadores de mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, 90% dos casos são caracterizados como "triplo-negativo", ou seja, existe uma deficiência nos três receptores celulares, como: receptor de fatores de crescimento epidermal (HER2/Erb2), receptor de progesterona (PR), e receptor de estrogênio (ER).^(1,7,14)

Dados moleculares dos genes *BRCA1* e *BRCA2*

Os genes *BRCA1* e *BRCA2* possuem estruturas que são complexas com aproximadamente 100Kb.⁽²⁶⁾ O gene *BRCA1* se encontra no braço longo do cromossomo 17,

composto de 22 éxons codificantes, e codifica para uma proteína de 1.863 aminoácidos. Já o gene *BRCA2* se encontra no braço longo do cromossomo 13, composto de 27 éxons codificantes, dos quais 26 codificam uma proteína com 3.418 aminoácidos.^(26,27)

Os genes *BRCA1* e *BRCA2* codificam proteínas nucleares expressas que são conservadas com integridade genômica por regular o reparo de DNA.⁽²⁵⁾ A função desses genes é impedir a formação de tumores por meio do reparo de DNA que estão alterados. Assim, as proteínas que são codificadas pelos genes interagem com outras proteínas para reparar as quebras de DNA, mas, se não há a interação, induzem a apoptose celular.^(1,3) Outra função é a diferenciação em processos celulares.⁽²⁹⁾

As proteínas *BRCA1* e *BRCA2* são responsáveis também pela regularização da atividade de outros genes e também exercem um papel importante para o desenvolvimento embrionário.⁽³⁰⁾ Quando os genes *BRCA*s têm um polimorfismo perdem sua capacidade de impedir o aparecimento de neoplasias de ovário e mama, e possivelmente a perda da função de *BRCA1* e *BRCA2* que permitem outras mutações que são absolutamente responsáveis pela neoplasia.^(25,27) Essa suposição é compatível com carcinomas de mama e ovário de pacientes com mutações desses genes e que têm instabilidade cromossômica e frequentes mutações em outros genes supressores tumorais.⁽²⁵⁾

Outro aspecto importante é que esses genes mutantes podem ser transmitidos de geração a geração e com isso pode-se explicar a existência de histórico familiar para essa mutação.^(26,27)

A prevalência populacional de mutações germinativas desses genes é variável e sugere um efeito fundador. Por exemplo, entre judeus Ashkenazi as mutações patogênicas mais frequentes são do tipo INDEL. No gene *BRCA1* aparecem na região do éxon: -185delAG (efeito dominante, com deleção dos nucleotídeos AG) e 5382inC (mutação de efeito dominante, com inserção do nucleotídeo C. No gene *BRCA2*, a mutação -6174delT (efeito dominante com deleção do nucleotídeo T), que está presente em pelo menos um quarto das mulheres com câncer de mama e principalmente em idade jovem.⁽²⁵⁾

Diagnóstico molecular câncer de mama

As informações obtidas em testes moleculares somadas ao histórico familiar e predisposição genética revelam o real risco para o desenvolvimento do câncer de mama e serve para o direcionamento da conduta a ser realizada visando diminuir seu risco.^(3,5)

Com o auxílio de testes por biologia molecular, a identificação de alterações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* ocorre de maneira precoce, o que proporciona informar o risco verdadeiro para o desenvolvimento do câncer.⁽¹⁾

Através de testes dos genes TP3 e CHEK2, se confirmada a mutação, esses genes apresentam relação ao gene *BRCA 1* para propiciar o câncer de mama, sendo uma informação de grande valor inicialmente.⁽⁷⁾

Para o câncer de mama foram desenvolvidos e validados testes moleculares baseando-se nos papéis funcionais na caracterização do tumor e de suas modificações. Entre os testes validados pelo *Food and Drugs Administration* (FDA) - órgão institucional norte-americano responsável pela liberação e fiscalização, somente o Oncotype DX® e o MammaPrint estão liberados para a rotina clínica.⁽³⁰⁾

O ensaio Oncotype DX® tem a função de avaliar a expressão de 21 genes no tecido mamário, seja parafinado ou fresco, utilizando a técnica de reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa em tempo real.⁽²⁷⁾ O MammaPrint usa a tecnologia dos microarranjos gênicos, com análise da expressão de 70 genes, fornecendo resultados em dois perfis: 1. alto risco (taxas elevadas para chances de metástase), 2. baixo risco (menores taxas para metástase).⁽⁶⁾ Além disso, o exame anatomopatológico realizado pelo patologista ao microscópio utiliza marcadores genéticos complementares para definir quais são os subtipos tumorais existentes.⁽²⁸⁾

A imunohistoquímica de progesterona (RP), receptor de estrógeno (ER) e HER2 permitem a classificação molecular do câncer de mama nos subtipos Luminal A (RE+, RP+ou-, HER2+ou-), Luminal B (RE+, RP+, HER2+), predomínio HER2 (RE-, RP-, HER2+) e no subtipo Triplo-negativo (RE-, RP-, HER2-), usados no prognóstico e no tratamento complementar à cirurgia.^(4,17)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De maneira geral, os estudos analisados na revisão demonstram que a mutação nos genes *BRCA1* e *BRCA2* conduzem ao câncer de mama e de ovário em mulheres com essa mutação hereditária.

Para diagnosticar essas mutações depende-se de técnicas moleculares, que estão cada vez mais sofisticadas. No entanto, até o momento, os estudos apontam que os testes moleculares dependem da incorporação de tecnologia e da formação de uma equipe extremamente qualificada.

Futuramente, será possível estudar todas as alterações genéticas do câncer de mama e oferecer um tratamento personalizado e sob medida para cada paciente. Para isso, é importante o constante investimento nas pesquisas e no estudo das características genéticas do câncer de mama na população. Sendo o paciente precocemente diagnosticado, e, em seguida, submetido ao tratamento, o prognóstico provavelmente será bom quando relacionado ao câncer de mama. Portanto, a prevenção, interligada a identifica-

ção precoce, é relevante para a minimização e controle das taxas de morbidade e mortalidade por essa neoplasia.

Abstract

Breast cancer is the main cancer that affects the female population in the world, with a higher incidence and mortality rate, and 5 to 10% of all cases are related to the inheritance of genetic mutations. Early identification of cases of breast and ovarian cancer is important as an affected individual may inherit property from a family history indicating a hereditary predisposition. The carcinogenic effect may occur when two major suppressor genes, such as BRCA1 and BRCA2, lose their function in the two alleles due to germline mutations. Thus, a review of the literature on hereditary breast cancer and its correlations with germline mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes that increase the risk for the development of breast cancer.

Keywords

Breast neoplasms; BRCA1 Genes; BRCA2 Genes; Genetic predisposition to disease

REFERÊNCIAS

- Lajus TBP. A utilização de inibidores de PARP na profilaxia e no tratamento do câncer de mama deficiente no gene BRCA1. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*. 2010;9(3):252-6.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2015. [Acesso em 2016 jul 15]. disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>.
- Amendola LCB, Vieira R. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. *Rev Bras Cancerol*. 2005; 51(4):325-30.
- Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas*. 2001;38(1):103-13.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rede Nacional de Câncer Familiar - Manual Operacional. [Internet] Rio de Janeiro: Inca; [acesso em 2016 Jul 15]. Disponível em: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/rede_nacional_cancer_manual.pdf.
- Cesar PGC, Fonseca FLA, Gehrke FS, Alves BCA, Kuniyoshi RK, Giglio AD. Utilização de plataforma gênica no prognóstico do câncer de mama. *Arq Bras Ciê Saúde*. 2012;17(13):156-58.
- Walavalkar V, Khan A, Kandil D. *Familial breast cancer and genetic predisposition in breast cancer*. Springer Science Business Media New York. 2015;16-23.
- Dufloth RM, Carvalho S, Heinrich JK, Shinzato YJ, Santos CC, Zeferino LC, Schmitt F. Analysis of BRCA1 and BRCA2 mutations in Brazilian breast cancer patients with positive family history. *Sao Paulo Med J*. 2005;123(4):192-7.
- Esteves VF, Thuler LC, Amendola LC, Koifman RJ, Koifman S, Frankel PP, Vieira RJ; Brazilian Network of Breast and Ovarian Familial Cancer Aggregation. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in families with medium and high risk of breast and ovarian cancer in Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2009;42(5):453-7.
- Pinheiro AB, Lauter DS, Medeiros GC, Cardozo IR, Menezes LM, Barreto RM, et al. Câncer de Mama em Mulheres Jovens: Análise de 12.689 casos. *Rev Bras Cancerol*. 2013;59(3):351-9.
- Hennigs A, Riedel F, Gondos A, Sinn P, Schirmacher P, Marmé F, et al. Prognosis of breast cancer molecular subtypes in routine clinical care: A large prospective cohort study. *BMC Cancer*. 2016; 16(1):734.
- Martins CA, Guimarães RM, Silva RLPD, Ferreira APS, Gomes FL, Sampaio JRC, et al. Evolução da mortalidade por câncer de mama em mulheres Jovens: Desafios para uma política de atenção oncológica. *Rev Bras Cancerol*. 2013;59(3):341-9.
- Silva DM, Saddi VA, Momotuk EG. Marcadores moleculares associados ao câncer de mama não metastático. *Rev Bras Cancerol*. 2002;48(1): 39-48.
- Eisenberg ALA, Koifman S. Câncer de mama: Marcadores tumorais. *Rev Bras Cancerol*. 2001;47(4):377-8.
- Kerr P, Ashworth A. New complexities for BRCA1 and BRCA2. *Elsevier Science*. 2001;11:668-76.
- Mavaddat N, Antoniou AC, Easton DF, Garcia-Closas M. Genetic susceptibility to breast cancer. *Mol Oncol*. 2010 Jun;4(3):174-91.
- Vieira DSC, Dufloth RM, Schmitt FCL, Zeferino IF. Carcinoma de mama: novos conceitos na classificação. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008;30(1):42-7
- Prolla CMD, Silva PS, Neto CBO, Goldim JR, Prolla PA. Conhecimento sobre câncer de mama e câncer de mama hereditário entre enfermeiros em um hospital public. *Revista latino-americana de enfermagem*, 2015;23(1):90-7.
- Zeitune MM, Faria JCNM, Cruz AHS, Reis AAS, Santos RS. Relações genéticas e medidas socioeducativas para a prevenção dos carcinomas mamários. *Revista Saúde e Pesquisa*. 2013;6(2): 287-93.
- Patrícia HAAS, Costa AB, Souza AP. Epidemiologia do câncer de mama em homens. *Revista Adolfo Lutz*. 2009;68(3):476-81.
- Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med*. 2002;346(21):1616-22.
- NCCN. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. [Internet] Washington2015 [cited 19/05]; Available from: NCCN.org.
- Robson ME, Storm CD, Weitzel J, Wollins DS, Offit K; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol*. 2003;21(12):2397-406.
- Macleod K. Tumor suppressor genes. *Curr Opin Genet Dev*. 2000; 10:81-9.3
- Nussbaum, Robert L.; McInnes, Roderick R.; Willard, Huntington F. (2008) Thompson & Thompson - *Genética Médica*. Sétima Edição. Editora Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, RJ, 525 pp.
- Economopoulou P, Dimitriads G, Psyrris A. Beyond BRCA: new hereditary breast cancer susceptibility genes. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(1):18.
- Cardoso M, Faganello TRC, Frizzo MN. Avaliação os marcadores moleculares de pacientes com carcinoma mamario: Uma revisão. *Revista saude integrada*. 2016;15(16):3-4.
- Lynch HT, Snyder C, Casey MJ. Hereditary ovarian and breast cancer: what have we learned? *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 8:viii83-viii95.
- Narod SA, Rodriguez AA. Predisposition genética para el cancer de mama: genes BRCA1 y BRCA2. *Salud Publica Mex*. 2011;53 (5):420-9. [Article in Spanish]
- Cornejo-Moreno BA, Uribe-Escamilla D, Salamanca-Gómez F. Breast cancer genes: looking for BRACA' s lost brother. *Isr Med Assoc J*. 2014;16(12):787-92.

Correspondência

Adriana Antônia da Cruz Furini
Rua Ivete Gabriel Atique nº 45, Bairro Boa Vista
São José do Rio Preto-SP, Brasil

Prevalência de *Campylobacter* spp. termofílicos em primatas não humanos da espécie *Macaca mulatta* provenientes de centro criatório para uso como biomodelos

Prevalence of thermophilic Campylobacter spp. in non-human primates of the Macaca mulatta species from a breeding center for use as biomodels

Paula Borba Cruz¹

Fernanda Nunes Santos²

Wagner Thadeu Cardoso Esteves³

Jaime Antonio Abrantes¹

Fabio Alves da Silva⁴

Ana Cristina Araújo Pinto⁴

Daniel Rouede de Andrade Oliveira⁴

Joseli Maria da Rocha Nogueira⁵

Resumo

Objetivo: A campilobacteriose é uma das principais doenças entéricas do mundo. Ocorre não só no homem mas também em primatas não humanos, sendo desta forma importante no monitoramento sanitário de colônias de animais provenientes de criatórios científicos. É causada por bactérias do gênero *Campylobacter*, cuja detecção em biotérios possibilita não só controlar a doença e prevenir sua disseminação, mas assegurar a qualidade das pesquisas que serão realizadas nestes biomodelos. Com base na importância deste isolamento, nosso objetivo foi a verificação do status sanitário de uma colônia de criação de *Macaca mulatta*, usando como referência a presença de *Campylobacter* spp. **Métodos:** Durante o manejo médico anual coletaram-se 52 swabs fecais de primatas não humanos adultos, o que representou um percentual de 10% da colônia total. Esse material foi submetido ao esquema de sementeira/incubação e identificação de *Campylobacter* sp. seguindo as recomendações de cultivo microbiológico, incluindo o isolamento, prova de Gram e testes bioquímicos. Todo o processo levou de cinco a sete dias e foi realizado em atmosfera de microaerofilia. **Resultados:** Em 14 indivíduos foram isoladas bactérias do gênero *Campylobacter*. Destes, sete eram portadores de *Campylobacter coli*, seis portadores de *Campylobacter jejuni* e em um indivíduo não foi possível definir a espécie de *Campylobacter* isolada. **Conclusão:** Apesar da baixa prevalência (27%), esses resultados reforçam a necessidade de constante monitoramento microbiológico dos primatas pertencentes à colônia, visando não só a qualidade dos animais fornecidos, mas minimizando o risco de contaminação dentro da colônia e de contágio pelos profissionais que lidam com os animais, já que o *Campylobacter* possui importante potencial zoonótico

Palavras-chave

Campylobacter; Primatas; *Macaca mulatta*

INTRODUÇÃO

As bactérias do gênero *Campylobacter* são micro-aerófilas, morfotintorialmente se apresentam como bastonetes Gram-negativos, encurvados, em forma de S ou de forma espiralada, não são esporuladas e medem 0,2 a 0,5 µm de diâmetro de largura e 0,5 a 5,0 µm de comprimento; podem se apresentar com formas cocoides nos cultivos antigos e geralmente são móveis graças a um flagelo localizado em uma ou nas duas extremidades da célula.⁽¹⁻³⁾ São quimiorganotróficos, têm metabolismo respiratório; são

incapazes de utilizar açúcares (nem oxidação nem fermentação); apresentam na sua bioquímica de identificação a prova citocromo oxidase positiva; produção da enzima catalase variável; não hidrolisam a gelatina nem a ureia (com exceção às linhagens atípicas do *Campylobacter lari* e linhagens do *Campylobacter sputorum* biovar *Paraureolyticus*) e são desprovidos de lipase.⁽⁴⁾

Este gênero foi proposto em 1963 por Sebald e Véron para uma bactéria conhecida pelo nome de "Vibrio fetus". Na década de 70, incluíram no gênero *Campylobacter* novas espécies e, em função de suas características fenotípicas,

¹Mestre. DCB-ENSP - Fiocruz – Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

²Doutorado. DCB-ENSP - Fiocruz – Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

³Mestre. Lab. Zoonoses bacterianas – IOC - Fiocruz – Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

⁴Graduado(a). Primatologia – ICTB - Fiocruz – Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

⁵Doutorado. Fiocruz – Chefe do Laboratório de Microbiologia - ENSP - Fiocruz – Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

Instituição: Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz – Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

Artigo recebido em 13/12/2017

Artigo aprovado em 16/02/2018

DOI: 10.21877/2448-3877.201800654

elas foram repartidas em três grupos: os que produzem a enzima catalase e não produzem H₂S (*Campylobacter fetus* subsp. *fetus* e *Campylobacter fetus* subsp. *venerealis*); os que produzem a enzima catalase e produzem H₂S (*C. coli* e *C. jejuni*) e os que não possuíam a enzima catalase (*Campylobacter sputorum* subsp. *bubulus* e *Campylobacter sputorum* subsp. *sputorum*).⁽⁶⁾ Atualmente, esse gênero conta com 32 espécies e 13 subespécies.⁽⁶⁾

O reconhecimento nos últimos anos de algumas espécies como patógenos humanos reforçou também a importância do *Campylobacter* na medicina veterinária, já que alguns são reconhecidamente agentes de importantes zoonoses (doenças transmitidas de animais vertebrados ao homem) como *C. jejuni*, *C. coli* e *C. fetus* subsp. *fetus*. Estudos em modelos animais têm ajudado a elucidar alguns dos mecanismos patogênicos desses agentes, especialmente quanto aos fatores de virulência.⁽⁷⁾

Campylobacteriose e a sua ocorrência em Primatas não Humanos (PNH)

A campilobacteriose já era uma doença conhecida desde o século XIX, entretanto só foi reconhecida como zoonose e estudada em detalhe a partir da década de 1970. A doença tem distribuição mundial e pode causar desde diarreias autolimitadas até graves enterocolites.⁽⁸⁾ Em humanos já foi identificado como causador da síndrome de Guillain-Barré e também como causador de septicemias fatais, sendo considerada pela OMS e pelo CDC como uma das principais doenças diarreicas do mundo.^(9,10)

A doença foi detectada e descrita pela primeira vez em animais de laboratório, em 1982, por Fox e colaboradores.⁽¹¹⁾ O mecanismo de virulência primária utilizado pelo *Campylobacter* spp. para produzir colite ainda é obscuro. No entanto, já é reconhecida participação de enterotoxinas e citocinas no processo de "invasão" bacteriana no organismo.⁽¹²⁾

A partir do final da década de 1980 surgiram os primeiros relatos de infecções de animais do gênero *Macaca* com *C. jejuni*,⁽¹³⁾ tendo sido descrita no mundo e em diferentes localidades no Brasil a susceptibilidade à bactéria *C. jejuni*, por diferentes espécies do gênero *Macaca* de centros de criação em cativeiro destinadas ao uso como biomodelos.^(3,14,15)

Paul-Murphy,⁽¹⁶⁾ em 1993, fez a primeira correlação de casos de enterocolites geradas por infecções bacterianas em *Macaca mulatta*. Estudos seguintes demonstraram que as enterocolites recorrentes causadas por *Campylobacter* spp. eram a principal causa de morbidade em colônias de primatas não humanos mantidos em cativeiro.⁽¹⁷⁾

Segundo Pielsticker e colaboradores,⁽¹⁸⁾ apesar de alguns animais portarem *Campylobacter* sp. de forma assintomática, outros podem desenvolver os sintomas clássicos da doença, não tendo ainda sido explicada a razão desta variação na ocorrência, pois, em contrapartida, já hou-

ve também alguns registros de animais da espécie *Macaca mulatta* desenvolvendo a forma grave da doença, inclusive com septicemia.⁽¹⁹⁾ A imunidade pode ser um fator importante na manifestação da campilobacteriose nestes animais, pois os filhotes desmamados com menos de seis meses são mais susceptíveis a desenvolver a forma grave e geralmente evoluem a óbito.^(20,21)

Em função dos relatos associados à presença deste microrganismo em animais de cativeiro, foi reforçada a necessidade de se pesquisar este agente e acompanhar o "status" sanitário, fazendo avaliações clínicas e microbiológicas periódicas em animais mantidos em instalações de criação,⁽²²⁾ de forma a viabilizar a experimentação científica com estes animais, já que a presença de tais infecções também pode interferir no desenvolvimento das pesquisas de medicamentos e vacinas, além de gerar resultados duvidosos.⁽²³⁾ Segundo Sasseville e Diters,⁽²⁴⁾ as análises periódicas deste "status" sanitário têm permitido verificar que os animais infectados na colônia são fonte potencial de contaminação para os animais saudáveis e os tratadores que fazem o manejo e têm contato direto.

Deteção do agente bacteriano

A deteção de *Campylobacter* sp. em amostras de fezes pelo método "ouro", preconizado pelo Ministério da Saúde,⁽²⁵⁾ consiste na cultura em meio ágar seletivo, a 42°C e atmosfera com oxigênio reduzido pela passivação do cobre.

Os métodos moleculares, apesar de eficientes,⁽⁶⁾ ainda são bastante custosos e, além de necessitar de um laboratório adaptado para essa metodologia, possuem, segundo Gandra,⁽²⁶⁾ menor sensibilidade quando comparados às demais metodologias.

Os imunoenaios poderiam ajudar em tal questão devido à redução do tempo de execução em relação à cultura e o custo/facilidade de realização em relação aos métodos moleculares, mas também possuem problemas de acurácia por apresentarem resultados falsos positivos e negativos.⁽²⁷⁾ Além disso, em alguns testes, antes de detectar o antígeno, a amostra deve passar por um meio de enriquecimento ou processo de filtração, o que eleva o tempo de deteção a patamares próximos aos da cultura clássica.⁽²⁸⁾

Com base nos recursos disponíveis e na necessidade da deteção de *Campylobacter* spp. para verificação do status sanitário de uma colônia de criação de *Macaca mulatta*, foi realizada, por metodologia clássica de cultivo, a pesquisa da presença deste microrganismo.

MATERIAL E MÉTODOS

As amostras de PNH adultos (a partir de 1 ano de vida), foram coletadas pela equipe do setor de criação do Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos (ICTB) pertencente à

Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) durante o manejo médico anual realizado no período de Abril a Julho de 2016 (Comissão de ética no uso animal - CEUA - Fiocruz - licença LW 5/16).

Com os animais anestesiados, retirou-se material fecal por meio da utilização de *swabs* estéreis que, após introdução na ampola retal, foram acondicionados em meio de transporte Cary & Blair. Foram coletados, no total, 52 *swabs* fecais (10% da colônia) e enviados para o Setor de *Campylobacter* do Laboratório de Zoonoses Bacterianas do IOC- Fiocruz.

Posteriormente foram semeados em meio de cultura seletiva à base de ágar Columbia, acrescido com 0,4 g% de carvão ativado, 0,5 mL% de solução redutora de oxigênio (FBP-0,5mL% de sulfato ferroso, bissulfito de sódio e piruvato de sódio) e 0,5mL% de solução de antibiótico (cefalotina 81mg+ lactato de trimetoprim 25mg + vancomicina 50 mg + actidione 10mg + colistina 11mg + água destilada 25 mL). As placas contendo os meios semeados por esgo-

tamento foram incubadas a 42°C por 48 horas (temperatura ideal para isolamento de *Campylobacter* termofílico), em atmosfera ideal de microaerofilia, gerada pelo método da passivação de cobre.⁽²⁹⁾

Após a incubação, o diagnóstico inicial foi realizado com base na morfologia colonial (transparentes com brilho d'água) e características morfotintórias em microscopia de campo claro, a partir do método de Gram, seguindo a descrição de Lauria-Filgueiras e Hofer.⁽¹⁾ A identificação presuntiva das amostras foi obtida pela observação de bastonetes curvos ou em forma de "S", Gram-negativos ou presença de células cocoides, características de amostras em estágio degenerativo.

Quando as amostras apresentaram colônias típicas e morfologia esperada, foi realizada, para diagnóstico confirmatório, uma série de testes bioquímicos clássicos (Quadro 1) para confirmação do gênero bacteriano e identificação ao nível de espécie.^(25,29)

	Catalase	Redução de nitrito	Redução de nitrito	Urease	H2S (TSI)**	Hidrólise Hipurato	Crescimento a 15°C	Crescimento a 25°C	Crescimento a 42°C	Crescimento a 3,5% NaCl	Crescimento a 1% glicina	Ágar Macconckey	Sensibilidade Acido Naxílico	Sensibilidade Cefelotín
<i>C. jejuni</i> subsp <i>jejuni</i>	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	S	R
<i>C. jejuni</i> subsp <i>doviei</i>	v	-	-	-	-	V	-	-	-	-	+	-	S	
<i>C. coli</i>	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	S	
<i>C. fetus</i> subsp <i>fetus</i>	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	V	S
<i>C. fetus</i> subsp <i>veneralis</i>	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	R	S
<i>C. lari</i>	+	+	-	V	-	-	-	+	+	-	+	+	R	S
<i>C. upsaliensis</i>	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	V	+	S	S*
<i>C. hyointestinalis</i>	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	R	S
<i>C. sputorum</i> biovar <i>sputorum</i>	-	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	+	S	S
<i>C. sputorum</i> biovar <i>bubulus</i>	-	+	+	-	+	-	-	-	+	+	+	-	R	S
<i>C. sputorum</i> biovar <i>fecalis</i>	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	+	R	S
<i>C. helveticus</i>	-	+	ND	ND	+	-	-	-	+	V	V	ND	S	S
<i>C. mucosalis</i>	-	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	+	R	S
<i>C. concisus</i>	-	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	+	R	S
<i>C. curvus</i>	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	+	ND	S	ND
<i>C. rectus</i>	-	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	ND	S	ND
<i>C. showae</i>	+	+	ND	-	+	-	-	-	+	-	V	ND	R	ND
<i>Arcobacter cryaerophilus</i> grupo 1A	+	V	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	V	R
<i>A. cryaerophilus</i> grupo 1B	+	V	ND	-	-	-	+	+	-	-	-	+	S	V
<i>A. nitrofigilis</i>	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	S	S
<i>A. butzleri</i>	+	+	-	-	-	-	+	+	V	V	+	+	S	R
<i>A. skirrowii</i>	+	+	-	-	-	-	+	+	V	V	V	-	S	S

Quadro 1 - Perfil Bioquímico das espécies do gênero *Campylobacter*

* (reação fraca); S (sensível); + (positivo); v (reação variável); R (resistente); - (negativo); ND (não determinado); ** TSI (Ágar três açúcares e ferro)

Antes da avaliação bioquímica, uma alíquota da amostra foi armazenada em tubo contendo água peptonada pH 7,0-7,2 com 20% de glicerol e estocada a -70C seguindo as recomendações de Esteves.⁽⁴⁾

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da realização da técnica clássica de cultivo, não foi possível demonstrar em 38 (73%) das amostras de *M. mulatta* a presença de *Campylobacter* spp., já que não foi detectado nenhum tipo de crescimento nos meios seletivos. Neste grupo de primatas, somente 14 (27%) animais apresentaram cultivo positivo para o gênero; destes, em 13,46% das amostras foi encontrada *C. coli*, 11,54% apresentaram *C. jejuni* e, em 1,92%, não foi possível definir a espécie (Tabela 1).

Tabela 1 - Isolamento *Campylobacter* spp. em fezes de *Macaca mulatta* de criatório científico

Bactérias identificadas	Nº de amostras positivas (Total de animais = 52)	Percentual de isolamento %
<i>C. coli</i>	7	13,46%
<i>C. jejuni</i>	6	11,54%
<i>Campylobacter</i> sp.	1	1,92%

O percentual de isolamento da espécie *C. coli* neste trabalho corrobora com os resultados encontrados por Andrade e colaboradores,⁽²⁹⁾ que analisaram esta mesma colônia, de 1995 a 1999 e em 2002 e 2003, tendo publicado um estudo há exatamente 10 anos. Apesar da mudança esperada pela rotatividade de indivíduos, verifica-se a manutenção deste gênero bacteriano e a preponderância da espécie *C. coli* mostrando não só esse mesmo perfil, mas que a redução da carga bacteriana e o controle deste microorganismo não ocorreram, já que valores semelhantes foram encontrados nesse estudo.

Gonçalves e colaboradores⁽³⁰⁾ relatam que o hábito diurno, o sedentarismo e preferência alimentar dos animais da espécie *Macaca mulatta* por frutas reduz o contato com outras fontes de contaminação por *Campylobacter* spp., o que sugere que outras espécies do gênero *Macaca* mantidos em cativeiro, de hábitos diversos, podem apresentar ainda maiores percentuais de isolamento, como ocorreu nos estudos de Cruz e colaboradores,⁽³¹⁾ que, analisando uma colônia de *Macaca fascicularis*, detectaram a presença do gênero *Campylobacter* em 75,86% dos animais estudados.

Os percentuais *Campylobacter* spp. encontrados reprodüzem também o que foi descrito anteriormente na literatura para animais provenientes de criatórios,^(1,3,14,29) refletindo novamente a susceptibilidade moderada de *Macaca mulatta*.

Destacamos que, assim como observado no trabalho de Andrade e colaboradores,⁽²⁹⁾ nos indivíduos onde ocor-

reu isolamento de *Campylobacter*, não foi detectado nenhum sintoma clínico mais severo, já que muitos animais possuem diarreia recorrente, sugerindo alguma forma de adaptação dos animais a esse microrganismo. Por outro lado, esta possível simbiose⁽³²⁾ do microrganismo com os primatas estudados não minimiza o fato de que *Campylobacter* spp. continua presente nestas colônias, possibilitando infecções cruzadas e possível interferência nos procedimentos experimentais. O que reforça mais ainda mais a necessidade de monitoramento microbiológico constante destes animais, não só para melhoria do status sanitário da colônia e garantia da qualidade dos animais fornecidos, mas também para evitar o risco de contaminação dos profissionais que lidam com esses primatas.

Abstract

Objective: *Campylobacteriosis* is one of the major enteric diseases in the world. It occurs not only in humans but also in non-human primates, being thus important in the health monitoring of colonies of animals from scientific breeding grounds. It is caused by bacteria of the genus *Campylobacter*, whose detection in animal breeding laboratory, allows not only to control the disease and prevent its dissemination, but to ensure the quality of the research that will be carried out on these biomodels. Based on the importance of this isolation, our objective was to verify the health status of a colony of *Macaca mulatta*, using as reference the presence of *Campylobacter* spp. **Methods:** During the annual medical management, 52 fecal swabs were collected from adult non-human primates, representing a percentage of 10% of the total colony. This material was submitted to the sowing / incubation scheme and identification of *Campylobacter* sp. following the recommendations of microbiological cultivation, including isolation, Gram-test and biochemical tests. The entire process took from 5 to 7 days in microaerophilic atmosphere. **Results:** *Campylobacter* were isolated in 14 specimens. Of these, seven were *C. coli* carriers, six *C. jejuni* carriers and in one specimen it was not possible to define the *Campylobacter* species isolated. **Conclusion:** Despite the low prevalence (27%), these results reinforce the need for constant microbiological monitoring of primates belonging to the colony, aiming at not only the quality of the animals provided, but minimizing the risk of contamination within the colony and of contagion by professionals dealing with animals, since *Campylobacter* has an important zoonotic potential.

Keywords

Campylobacter; *Primates*; *Macaca mulatta*

REFERÊNCIAS

- Lauria-filgueiras AL, Hofer E. Diversity of *Campylobacter* isolates from three activated sludge systems. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*. 1998 Jun; 93(3):295-8.
- Bergey, DH, Holt JG. Group 2: Aerobic/microaerobic motile helical/vibrioid Gram negative bacteria. In: Bergey DH, Holt JG. *Manual of determinative bacteriology*. 9. ed., Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p 41.
- Lauria-filgueiras AL. Circulação de espécies termofílicas de *Campylobacter* em primatas não humanos mantidos em cativeiro. Rio de Janeiro. Tese (Doutorado em Biologia Parasitária) - Instituto Oswaldo Cruz-Fiocruz; 2000.
- Esteves WTC, Ferreira AP, Siciliano S. Potencial impacto na Saúde Pública por *Campylobacter* spp. Estudo de caso: curso inferior do rio São João, RJ, Brasil. *Cadernos de Saúde Coletiva*. 2011; 19:74-81.

5. Veron, M, Chatelain R. Taxonomic Study of the Genus *Campylobacter* Sebald and Veron and Designation of the Neotype Strain for the Type Species, *Campylobacter fetus* (Smith and Taylor) Sebald and Veron. *Int J Syst. Bacteriol.* 1973;23:122-34.
6. Medeiros VM, Bricio SML, Clementino MM. Identificação de *Campylobacter jejuni* e *Campylobacter coli* isoladas de carcaças resfriadas de Frango pela Multiplex PCR. *Vigil. sanit. Debate.* 2015; 3(3):97-103. Disponível em: <http://www.visaemdebate.incqs.fiocruz.br/> (Acesso em 12/12/2017).
7. On SL, Atabay HI, Corry JE, Harrington CS, Vandamme P. Emended description of *Campylobacter sputorum* and revision of its infrasubspecific (biovar) divisions, including *C. sputorum* biovar *paraureolyticus*, a urease-producing variant from cattle and humans. *Int J Syst. Bacteriol.* 1998;48(1):195-206.
8. Acha PN, Szyfres B. Zoonoses and communicable diseases common to man and animals. In: Pan American Health Organization. Pan American Sanitary Bureau, Regional Office of the World Health Organization, Washington, D.C, 2001. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=19187&Itemid=270&lang=en (Acesso em: 14 dez. 2017).
9. CDC, Centers for Disease Control and Prevention, Waterborne, and Environmental Diseases. *Campylobacter*, 3 jun. 2014. Disponível em: <http://www.cdc.gov/foodsafety/diseases/campylobacter/index.html>. (Acesso em: 4 fev. 2016).
10. WHO, World Health Organization. *Campylobacter*. outubro 2011. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs255/en> (Acesso em: 16 fev. 2016).
11. Fox JG. *Campylobacteriosis* - a "new" disease in laboratory animals. *Laboratory Animal Science.* 1982;32(6):625-37.
12. Wassenaar TM. Toxin Production by *Campylobacter* spp. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10(3):466-76.
13. Russell RG, Blaser MJ, Sarmiento JI, Fox J. Experimental *Campylobacter jejuni* Infection in Macaca nemestrina. *Infect Immun.* 1989;57(5):1438-44.
14. Cysne LB. Análise comparativa do perfil clínico, hematológico e microbiota intestinal associados com quadros diarreicos e não diarreicos de macacos cynomolgus (*Macaca fascicularis*) cativos. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas) - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas; 2007.
15. Clemmons EA, Jean SM, Machiah DK, Breeding E, Sharma P. Extraintestinal *campylobacteriosis* in rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Comp. Med.* 2014;64(6):496-500.
16. Paul-murphy J. Bacterial enterocolitis in nonhuman primates. *Zoo and Wild Animal Medicine: current therapy*, 1993.3(2):344-51.
17. Sestak K, Merritt CK, Borda J, Saylor E, Schwamberger SR, Cogswell F, et al. Infectious agent and immune response characteristics of chronic enterocolitis in captive rhesus macaques. *Infect Immun.* 2003;71(7):4079-86.
18. Pielsticker C, Glünder G, Rautenschlein S. Colonization properties of *Campylobacter jejuni* in chickens. *Eur J Microbiol Immunol (Bp).* 2012;2(1):61-5.
19. Dassanayake RP, Zhou Y, Hinkley S, Stryker CJ, Plauche G, Borda JT, et al. Characterization of cytolethal distending toxin of *campylobacter* species isolated from captive macaque monkeys. *J Clin Microbiol.* 2005;43(2):641-9.
20. Baze WB, Bernacky BJ. *Campylobacter*-induced fetal death in a rhesus monkey. *Vet Pathol.* 2002;39(5):605-7.
21. Kalashnikova VA, Dzhikidze EK, Stasilevich ZK, Chikobava MG. Detection of *Campylobacter jejuni* in healthy monkeys and monkeys with enteric infections by PCR. *Bull Exp Biol Med.* 2002; 134(3):299-300.
22. Andrade MCR. Principais doenças de primatas não humanos. In: Andrade A. *Animais de laboratório: criação e experimentação*. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2002. p.155-65.
23. Saisse AO, Borges CCA, Lopes CAA, Cysne LB, Frisso MAA, Lisboa AO, et al. Controle sanitário. In: Andrade A, Andrade MCR, Marinho AM, Ferreira Filho J. *Biologia, manejo e medicina de primatas não humanos na pesquisa biomédica*. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2010. p.259-313.
24. Sasseville VG, Deters RW. Impact of infections and normal flora in nonhuman primates on drug development. *ILAR journal.* 2008; 49(2):179-90.
25. Brasil, 2011. Ministério da Saúde. Manual Técnico de Diagnóstico Laboratorial de *Campylobacter*. Disponível em: <http://u.saude.gov.br/images/pdf/2015/janeiro/09/manual-tecnico-diagnostico-laboratorial-Campylobacter.pdf> (Acesso em: 23 set. 2016).
26. Gandra EA, Gandra TKV, Mello WS, Godoi HS. Técnicas moleculares aplicadas à microbiologia de alimentos. *Maringá Acta Science Technology.* 2008;30(1):109-18.
27. Oyarzabal AO, Battie C. Immunological Methods for the Detection of *Campylobacter* spp. - Current Applications and Potential Use in Biosensors. In: Abuelzein E. In: *Immunolabelled and Related Techniques*. InTech, 2012. Trends in Immunolabelled and Related Techniques Disponível em: <https://www.intechopen.com/books/trends-in-immunolabelled-and-related-techniques/immunological-methods-for-the-rapid-detection-of-campylobacter-spp-current-applications-and-potent> (Acesso em 24 Jul. 2016).
28. Bessède E, Delcamp A, Sifré E, Buissonnière A, Mégraud F. New methods for detection of *campylobacters* in stool samples in comparison to culture. *J Clin Microbiol.* 2011;49(3):941-4.
29. Andrade MC, Gabeira SC, Abreu-Lopes D, Esteves WT, Vilardo Mde C, Thomé JD, et al. Circulation of *Campylobacter* spp. in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) held in captivity: a longitudinal study. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2007;102(1):53-7.
30. Gonçalves MAB, Silva SLS, Tavares MCH, Grosman NV, Cipreste CF, Castro PHG. Comportamento e bem estar animal. In: Andrade A, Andrade MCR, Marinho AM, Ferreira Filho J. *Biologia, manejo e medicina de primatas não humanos na pesquisa biomédica*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2010.p.207-57.
31. Cruz PB, Santos FN, Esteves WTC, Abrantes JA, Cysne LB, Pinto ACA, et al. Pesquisa de microbiota normal e de bactérias potencialmente patogênicas em material fecal de primatas não humanos da espécie *Macaca fascicularis* de cativeiro. *Revista da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório.* 2016; 4(2):147-48.
32. Carrapiço F, Rita O. Simbiogênese e Evolução. In: *Evolução. Conceitos e Debates*, Levy A, Carrapiço, F, Abreu H, Pina M. (eds). Esfera do Caos, Lisboa. 2009. p.175-98.

Correspondência

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

Prevalência de indivíduos com alto risco para diabetes atendidos pelo Laboratório de Análises Clínicas da Fundação Universidade Regional de Blumenau

Prevalence of high-risk individuals for diabetes attended by the Laboratory of Clinical Analyzes of the Blumenau Regional University Foundation

Jennifer Sombrio¹

Ariela Maína Boeder²

Samuel Paulo Muller³

Adrielli Tenfen²

Resumo

Objetivo: Este trabalho tem como objetivo analisar a prevalência de pacientes diabéticos atendimentos no Laboratório de Análises Clínicas da FURB (LAC-FURB), no ano 2015. **Métodos:** Análise estatística dos dados dos pacientes que realizaram glicemia de jejum e hemoglobina glicada. Foram analisados também os parciais de urina realizados no mesmo dia dos exames plasmáticos, citados anteriormente. Os pacientes apresentavam idade do 0 aos 93 anos com idade média de 46 anos. A coleta dos dados foi realizada no banco de dados do LAC-FURB. Foram excluídos das análises os dados das gestantes pelo diagnóstico diferenciado e os exames de teste de tolerância oral a glicose devido ao pequeno tamanho amostral. **Resultados:** Foram atendidos no ano de 2015 no LAC-FURB 929 pacientes dos quais 689 realizaram os exames de glicemia de jejum e/ou hemoglobina glicada. De acordo com a análise estatística concluiu-se que 13% dos pacientes tiveram resultados compatíveis com *Diabetes mellitus* (DM) e 23% foram considerados intolerantes à glicose. Além disso, observou-se que existe uma forte correlação entre os resultados de glicose plasmática de jejum elevada e de hemoglobina glicada, também elevada, assim como os pacientes que apresentaram níveis sanguíneos de glicose acima de 180 mg/dL apresentaram glicosúria. **Conclusão:** A DM é uma doença complexa que requer inúmeros cuidados e acompanhamento. A análise dos dados evidenciou que 13% dos pacientes tiveram resultados compatíveis com DM e 23% foram considerados intolerantes à glicose, sendo que a maioria dos pacientes diagnosticados foram mulheres. Fatores como o climatério associados com a cultura de maior preocupação e procura por serviços de saúde deste público explicam estes resultados.

Palavras-chave

Diabetes mellitus; Glucose; Glicosúria; Hemoglobina A Glicosilada; Glicemia; Prevalência

INTRODUÇÃO

A Diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica considerada uma síndrome metabólica caracterizada pelo aumento da hiperglicemia decorrente de alterações na ação da insulina.⁽¹⁾ É classificada como uma doença grave, de evolução lenta e progressiva,⁽²⁾ está associada a complicações vasculares com elevada taxa de morbimortalidade e um alto custo para os sistemas de saúde mundiais.⁽³⁾

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes, estima-se que a população mundial com diabetes seja da ordem de 387 milhões e que alcance 471 milhões em 2035. Cerca de 80% desses indivíduos vivem em países em desenvolvimento, onde a epidemia tem maior intensidade e há crescente proporção de pessoas acometidas em grupos etários mais jovens, as quais coexistem com o problema que as doenças infecciosas ainda representam.⁽⁴⁾ No Brasil, em 2014, existiam 11,9 milhões de pessoas com diabetes na

¹Biomédica pela Fundação Universidade Regional de Blumenau (FURB) – Blumenau-SC, Brasil.

²Estudante de Farmácia. Fundação Universidade Regional de Blumenau (FURB) – Blumenau-SC, Brasil.

³Especialista em Hematologia Clínica pela Universidade do Vale do Itajaí - Univale. Docente do Curso de Biomedicina pela Fundação Universidade Regional de Blumenau (FURB) – Blumenau-SC, Brasil.

⁴Mestre em Química pela Fundação Universidade Regional de Blumenau (FURB) Docente do Curso de Farmácia e Biomedicina da Fundação Universidade Regional de Blumenau (FURB) – Blumenau-SC, Brasil.

Instituição: Universidade Regional de Blumenau – Blumenau-SC, Brasil.

Artigo recebido em 14/09/2017

Artigo aprovado em 08/12/2017

DOI: 10.21877/2448-3877.201700616

faixa etária de 20 a 79 anos; estima-se que em 2035 sejam 19,2 milhões de pessoas.

A cada ano, ocorre um aumento considerável de indivíduos com DM.⁽⁵⁾ O aumento de casos de DM está relacionado a indivíduos com sobrepeso ou obesos, além da resistência a insulina⁽⁶⁾ e representa um sério problema à saúde pública, pois sua crescente prevalência apresenta maior risco de hospitalização e conseqüentemente maior gasto para o tratamento dos pacientes.⁽⁷⁾

Ainda segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes,⁽⁴⁾ no início do século XXI estimou-se que 5,2% dos óbitos são em decorrência da diabetes, tornando a quinta principal causa de morte no país. Porém, a maioria das declarações de óbitos não relata a DM como causa da morte, mas sim as suas complicações, como as doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e renais.

Por fim, o baixo conhecimento sobre a doença ainda é um dado preocupante, visto que um melhor entendimento desta síndrome é a principal forma para diagnosticar, acompanhar e, conseqüentemente, tratar e/ou prevenir a doença.⁽⁸⁾

Em virtude disto, o objetivo deste trabalho é analisar a prevalência da *Diabetes mellitus* no Laboratório de Análises Clínicas (LAC) da Universidade Regional de Blumenau (FURB) no ano de 2015, assim como correlacionar os resultados laboratoriais destes pacientes com o resultado do parâmetro de urina e comparar seus índices de glicemia e de hemoglobina glicada.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho é uma análise retrospectiva dos pacientes atendidos em 2015 no LAC-FURB. Os dados foram coletados do Sistema Esmeralda Visual versão 3, banco de dados do laboratório, e exportados para uma planilha do Microsoft Excel versão 2010 para posterior análise.

O estudo foi realizado com base nos dados de todos os resultados de exames de glicemia de jejum e

hemoglobina glicada além de correlacionar com os achados laboratoriais dos exames de urina dos pacientes.

Os dados analisados referem-se aos exames realizados pelos pacientes de ambos os sexos e independente de já terem histórico da doença. A idade dos pacientes variou de 0 a 93 anos, sendo a idade média 46 anos.

Foram realizados cálculos de normalidade para melhor aplicação dos cálculos de estimativa e prevalência. Nos resultados dos exames que se apresentaram dentro da normalidade calculada foram realizados testes paramétricos. Já naqueles que se apresentaram fora da normalidade foram realizados testes não paramétricos. O nível de confiança foi calculado em 95% ($1-\alpha=95\%$) considerando-se assim uma margem de erro de 1%.

Para correlacionar as análises quantitativas entre si foi realizada a correlação linear de Pearson em caso de dados normais, ou a correlação de Spearman em casos de falta de normalidade.

As gestantes foram excluídas, devido às exigências diferenciadas de diagnóstico. Os exames de teste de tolerância oral a glicose (curva glicêmica) foram excluídos das análises dos dados por apresentarem baixo tamanho amostral e sua maioria ter sido realizada em gestantes.

O trabalho passou por aprovação do Comitê de Ética da Universidade Regional de Blumenau sob o número 55933016.7.0000.5370.

RESULTADOS

O Laboratório de Análises Clínicas (LAC) da FURB atendeu, no ano de 2015, 929 pacientes dos quais 689 realizaram exames de glicose; destes, 375 foram mulheres e 314 homens, correspondendo a 54% e 46% respectivamente. A idade de maior realização dos exames foi dos 19 aos 59 anos (Tabela 1), sendo que a idade média foi de 46 anos.

Tabela 1 - Parâmetros de glicose e hemoglobina glicada por faixa etária dos pacientes atendimentos no LAC- FURB em 2015

Faixa etária	Sexo	Glicose em jejum				Hemoglobina glicada			
		n	%	IC (95%)	Média	n	%	IC (95%)	Média
≤11	F	22	3,34	1,97 - 4,71	86,9	0	0	0	-
	M	20	3,03	1,73 - 4,34	89,04	2	1,06	0 - 2,53	5,8
12 - 18	F	23	3,49	2,09 - 4,89	104,44	3	1,60	0 - 3,39	12,76
	M	15	2,28	1,14 - 3,41	89,13	1	0,53	0 - 1,57	-
19 - 59	F	231	35,05	31,41 - 38,7	99,78	50	26,60	20,28 - 32,91	7,01
	M	180	27,31	23,91 - 30,72	105,45	58	30,85	24,25 - 37,45	7,03
≥ 60	F	82	12,44	9,92 - 14,96	114,75	38	20,21	14,47 - 25,95	7,2
	M	86	13,05	10,48 - 15,62	110,51	36	19,15	13,52 - 24,77	6,7
Total	F	358	54,32	50,52 - 58,13	103,19	91	48,4	41,26 - 55,55	7,4
	M	301	45,68	41,87 - 49,48	105,34	97	51,6	44,45 - 58,74	6,9

A grande maioria dos exames de glicose realizados é de determinação da glicemia de jejum, sendo 659 solicitações. Já os exames de hemoglobina glicada apresentaram 188 solicitações (Tabela 1).

Dentre todos os pacientes analisados, percebeu-se que 161 (23%) apresentaram pré-disposição ao DM, e que 89 (13%) foram considerados diabéticos. Também foi possível observar que as mulheres apresentaram maior prevalência da doença (Tabela 2).

No que se refere à idade, os pacientes com idade entre 19 e 59 anos e aqueles com idade superior a 60 anos apresentaram igualmente 42 indivíduos com resultados compatíveis para o DM (Tabela 2).

Ao aplicarmos o gráfico de dispersão, conforme representado na Figura 1, observou-se que existe uma forte correlação ($p < 0,001$) dos pacientes que apresentaram valores de hemoglobina glicada alterados com os resultados de glicose em jejum elevados.

Em relação ao exame parcial de urina, 494 pacientes o realizaram. Conforme a Figura 2, percebe-se que a maior parte dos pacientes (476) apresentou reação da fita negativa para glicose. Das 18 solicitações que apresentaram glicosúria, mais da metade dos pacientes já possuía histórico de DM. Apenas um paciente apresentou fita reagente positiva e não possuía histórico de DM ou glicemia de jejum superior a 180 mg/dL.

Tabela 2 - Dados dos pacientes que realizaram análise de glicose atendidos pelo LAC-FURB em 2015

Faixa etária	Sexo	*Pacientes com exames de glicose normais			Pacientes com pré-disposição ao DM			Pacientes com resultados compatíveis com DM		
		n	%	IC (95%)	n	%	IC (95%)	n	%	IC (95%)
≤11	F	19	2,76	1,53 - 3,98	3	0,44	0 - 0,93	0	0	0 - 0
	M	19	2,76	1,53 - 3,98	3	0,44	0 - 0,93	0	0	0 - 0
12 - 18	F	20	2,90	1,65 - 4,16	1	0,15	0 - 0,43	3	0,44	0 - 0,93
	M	13	1,89	0,87 - 2,9	2	0,29	0 - 0,69	1	0,15	0 - 0,43
19 - 59	F	190	27,58	24,24 - 30,91	25	3,63	2,23 - 5,02	22	3,19	1,88 - 4,51
	M	111	16,11	13,37 - 18,86	54	7,84	5,83 - 9,84	20	2,90	1,65 - 4,16
≥ 60	F	33	4,79	3,2 - 6,38	36	5,22	3,56 - 6,89	23	3,34	2 - 4,68
	M	37	5,37	3,69 - 7,05	37	5,37	3,69 - 7,05	19	2,76	1,53 - 3,98
Total	F	262	38,03	34,4 - 41,65	65	9,43	7,25 - 11,62	48	6,97	7,25 - 11,62
	M	177	25,69	22,43 - 28,95	96	13,93	11,35 - 16,52	41	5,95	4,18 - 7,72

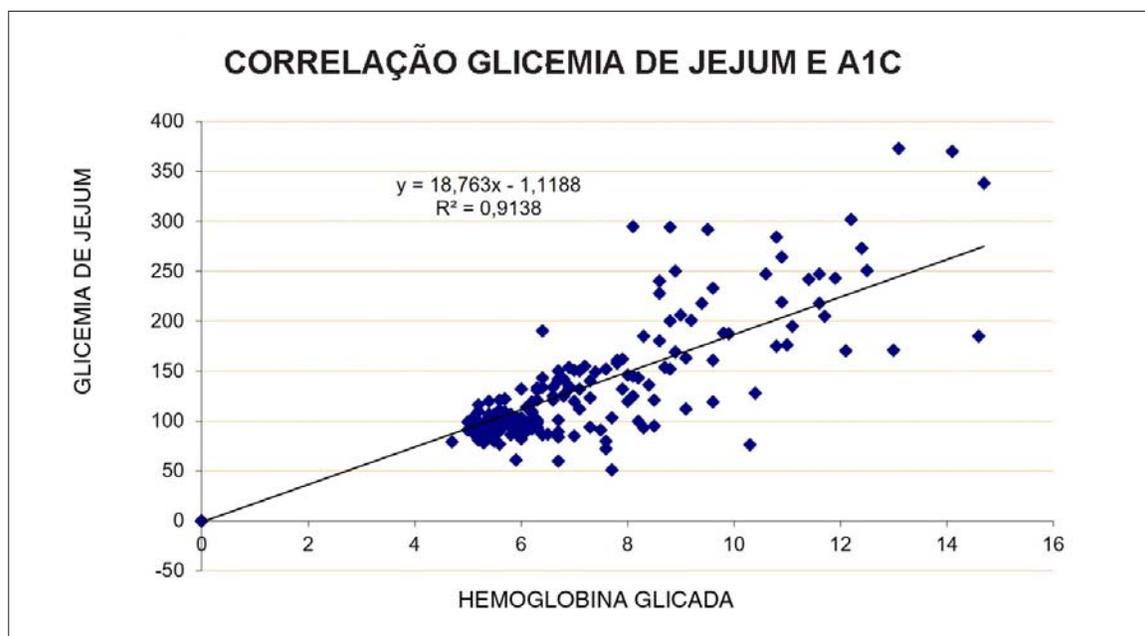


Figura 1. Gráfico de dispersão.

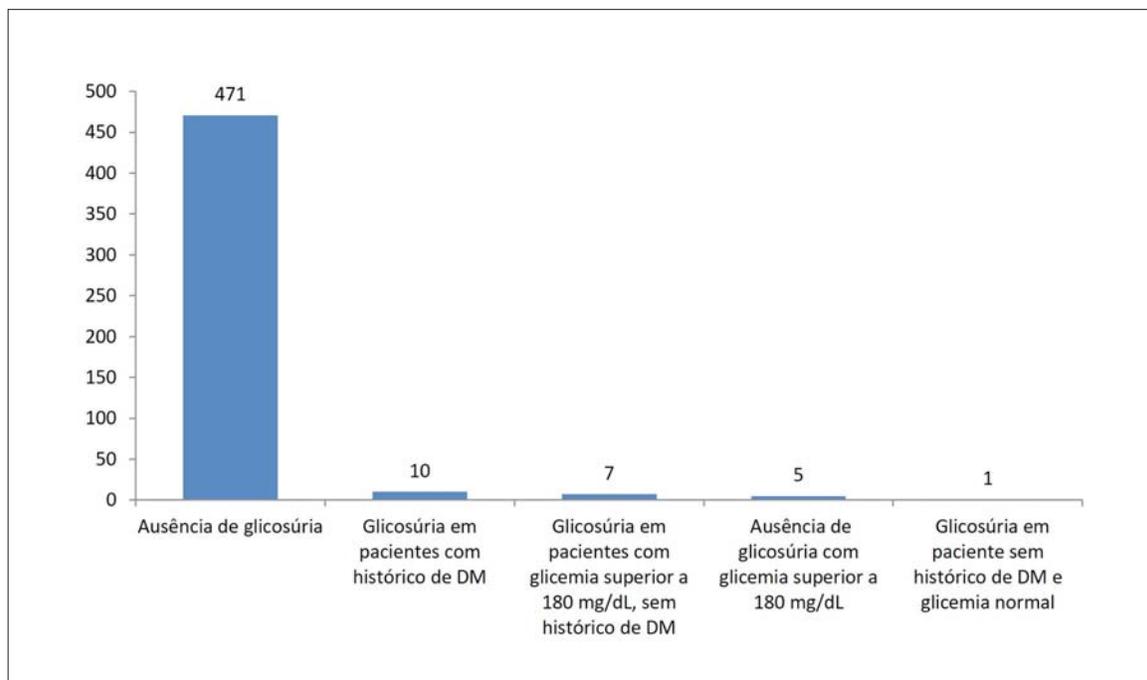


Figura 2. Exame parcial de urina.

DISCUSSÃO

O diagnóstico de DM é estabelecido de acordo com alterações séricas de glicose.⁽¹⁾ O exame de glicemia de jejum é o principal exame para o diagnóstico de DM e devem-se levar em consideração valores sanguíneos menores que 100 mg/dL como normais; e valores iguais ou maiores que 126 mg/dL, em duas amostras coletadas em dias diferentes, identificam pacientes com DM; valores de glicemia obtidos entre 100 mg/dL e 125 mg/dL apontam para indivíduos pré-diabéticos.⁽⁹⁾ Conforme apresentado neste trabalho, o número de solicitações de análise de glicose em jejum foi de 76% e 24% de solicitações de testes de hemoglobina glicada. Esta diminuição no número de solicitações de hemoglobina glicada (HbA1C) está relacionada com a utilização deste parâmetro como referência de acompanhamento dos pacientes já diagnosticados com a doença⁽¹⁰⁾ e, em menor escala, no diagnóstico da doença propriamente dito.

Sumita e Andriolo⁽¹¹⁾ explicam que a hemoglobina glicada é uma reação que ocorre entre a HbA e a glicose, da qual a fração mais importante é A1C, sendo esta a fração irreversível. A reação entre a HbA e a glicose é uma reação não enzimática denominada de glicação e ocorre em maior ou menor grau, conforme o nível de glicemia dos últimos 90-120 dias (tempo médio de vida das hemácias).

Este exame é fundamental no controle por diversos motivos. Sá et al.⁽¹²⁾ exemplificam um possível caso de um paciente que, nos últimos três meses, não adotou uma di-

eta controlada e com utilização incorreta dos medicamentos hipoglicêmicos, mas que nas últimas 24 horas ou 48 horas, antes da realização do exame, toma os medicamentos corretamente e adota uma dieta controlada. Possivelmente este paciente apresentará valores de glicemia em jejum dentro da normalidade, apresentando uma falsa ideia que a doença está controlada, entretanto, se aplicado concomitantemente o exame de hemoglobina glicada poderá se observar que, na verdade, a glicemia não está sendo controlada como deveria.

Além disto, resultados de hemoglobina glicada alterada são esperados em pacientes com pré-disposição da doença, ou, ainda, em pacientes que estão em fase inicial de tratamento, visto que, após normalização da glicemia, são necessários aproximadamente três meses para que retornem a valores de referência (A1C<6%).⁽¹³⁾

O diabetes atinge grande parte da população, principalmente acima de 40 anos. A maior parte dos pacientes diagnosticados com a doença são mulheres e este fato está correlacionado com a maior procura delas pelos serviços de saúde,⁽¹⁴⁾ o que também observamos neste trabalho (Tabela 2). Para Donald et al.,⁽⁵⁾ o fato da mulher, principalmente maior de 60 anos, apresentar maior prevalência da doença está relacionado com o fato de existirem mais mulheres em relação ao homem. Já para Souza et al.,⁽¹⁵⁾ o início do período do climatério, em que as alterações hormonais predispõem a alterações metabólicas, está relacionado com o aparecimento do DM neste público.

Já no que se refere à idade dos pacientes, se levarmos em consideração a classificação entre DM tipo 1 e tipo 2, o aparecimento do DM tipo 1 é mais comum em indivíduos entre os 10 e 14 anos. Em muitos casos, o diagnóstico da doença ocorre após cetoacidose diabética, que é a expressão máxima da deficiência de insulina no organismo.⁽²⁾ O DM tipo 2 tem a sua incidência aumentada a partir dos 40 anos, estando associado a fatores hereditários, aumento de peso e hábitos sedentários.^(5,16)

Podemos observar neste estudo que a maior prevalência de pacientes com DM foi em indivíduos adultos. Desta forma, conforme relatado por outros autores, conforme a idade aumenta, o índice de pacientes diagnosticados com DM é maior.^(4,5,17) Em estudos realizados por Fidelis et al.,⁽¹⁸⁾ o aparecimento do DM está fortemente relacionado com aumento da resistência à insulina observada com envelhecimento. Cassiano et al.⁽¹⁹⁾ afirmam que outro fator bastante importante no surgimento da doença são os hábitos de vida do homem moderno, ressaltando principalmente o sedentarismo e a má alimentação como predisponentes.

Além de alterações na glicemia, pacientes com DM normalmente apresentam resultados aumentados de glicose urinária. Estes resultados são observados pela fita reagente urinária, que permite a análise semiquantitativa de glicose na urina, já que é um método de fácil realização e baixo custo.^(20,21)

Entretanto, este método possui algumas limitações no que se refere ao controle glicêmico, visto que reflete no valor médio do intervalo das micções e volume urinário, não refletindo o valor da glicemia no momento da coleta.⁽²²⁾

Pace et al.⁽²³⁾ realizaram um estudo referente ao diagnóstico dos pacientes com DM, e evidenciaram que o exame de urina associado ao exame de sangue foi importante no diagnóstico da doença.

Em relação aos resultados obtidos neste estudo, a maioria dos pacientes apresentou reação da fita negativa para glicose; isso pode acontecer pelo alto limiar renal de glicose, ou seja, alta taxa de reabsorção renal, que é de aproximadamente 180 mg/dL de glicose plasmática. Desta forma, a reação da fita só será positiva quando o paciente apresentar níveis glicêmicos superiores a 180mg/dL.⁽²¹⁾ Entretanto, cinco pacientes apresentaram glicemia superior a 180 mg/dL e, mesmo assim, reação de glicose negativa na urina, devido à limitação do teste, conforme citado acima.⁽²²⁾

No entanto, ainda assim, a análise de glicose na urina é considerada um teste triagem importante para o DM, principalmente pela doença ser assintomática, na maioria dos casos.⁽⁴⁾ Ao se correlacionarem os resultados de glicemia de jejum e parcial de urina, pode-se perceber que há uma correlação com os parciais de urina que apresentaram glicose positiva com os resultados de glicemia de jejum alterado (acima de 180 mg/dL), salvas as exceções. Neste

caso, consideramos o parcial de urina apenas como dados qualitativos, ou seja: presença ou ausência de glicose. A maior parte dos pacientes que apresentaram glicemia de jejum acima de 180 mg/dL e que realizaram parcial de urina apresentou esta dosagem alterada (14 pacientes com glicose positiva na urina e parcial de urina positivo).

O estudo apresentou limitações no que se refere à confirmação do DM em alguns pacientes, visto que nem todos os pacientes apresentaram testes confirmatórios para a doença crônica, seja por um segundo exame de glicemia de jejum ou por HbA1C. No entanto, obtivemos 13% dos pacientes com resultados compatíveis com o DM e 23% dos pacientes que apresentaram a pré-disposição à doença.

Por fim, a DM é considerada uma "epidemia" mundial⁽²⁴⁾ e é um grande desafio para a saúde, pois assim como a hipertensão arterial apresenta uma alta taxa de morbimortalidade e um alto custo para os sistemas de saúde.

CONCLUSÃO

O DM é uma doença complexa, que requer inúmeros cuidados e acompanhamento. O diagnóstico e acompanhamento da doença são fundamentais para diminuir as complicações decorrentes do DM, para isso, realizações de exames de glicemia em jejum, hemoglobina glicada e análise de glicosúria são importantes.

O número de pacientes atendidos pelo laboratório analisado com resultados de exames compatíveis com DM foi de 13% e os com pré-disposição ao desenvolvimento da doença foi de 26%, sendo que a maioria dos pacientes diagnosticados foram mulheres. Fatores como o climatério, associados com a cultura de maior preocupação e procura por serviços de saúde deste público explicam estes resultados.

Por fim, vale ressaltar que a melhor forma de prevenir e diminuir o número de pacientes diabéticos é a conscientização da gravidade da doença associada à prática de exercícios físicos e hábitos alimentares saudáveis no controle glicêmico.

Abstract

Objective: This study aims to analyze the prevalence of diabetic patients attending the Clinical Analysis Laboratory of Universidade Regional de Blumenau (LAC-FURB) in 2015. **Methods:** A statistical analysis was carried out of the patients who performed fasting glycemia and glycated hemoglobin. It was also analyzed the urine tests carried out on the same day of the above mentioned plasma exams. Patients were aged 0 to 93 years with a mean age of 46 years. Data collection was performed in the LAC-FURB database. Analyzes were excluded for pregnant women due to the differential diagnosis and oral glucose tolerance test because of the low sample size. **Results:** A total of 929 patients were attended in the LAC-FURB in 2015, 689 of whom underwent fasting glucose and/or glycated hemoglobin tests. According to the statistical analysis it was concluded that 13% of the patients had results compatible with Diabetes mellitus (DM) and 23% were considered intolerant to glucose. In addition, it was observed that there is a strong correlation between the results of high fasting plasma glucose and high glycated hemoglobin. Similarly,

patients who had blood glucose levels (180 mg/dL) had glycosuria. **Conclusion:** DM is a complex disease that requires numerous care and follow-up. It was evidenced that 13% of the patients had MD compatible results and 23% were considered to be glucose intolerant, with the majority of the diagnosed patients being women. Factors such as climacteric, associated with the culture of greater concern and demand for health services of this public explain these results.

Keywords

Diabetes mellitus; Glucose; Glycosuria; Hemoglobin A Glycosylated; Hyperglycemia; Prevalence

REFERÊNCIAS

1. Robbins SL, Cotran RS. Patologia: Bases patológicas das doenças. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.
2. Pasqualotto KR, Alberton D, Frigeri HR. Diabetes Mellitus e Complicações. Journal of Biotechnology and Biodiversity. 2012;3(4):134-45.
3. Souza CF, Gross JL, Gerchman F, Leitão CB. Pré-diabetes: diagnóstico, avaliação de complicações crônicas e tratamento. Arq Bras Endocrinol Metab. 2012;56(5):275-84.
4. Sociedade Brasileira De Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016. São Paulo: AC Farmacêutica; 2016.
5. Donald PAJ, Montenegro GJA, Cruz GCE, Moreno de Rivera AL, Cumbreira AO. Prevalence, sociodemographic distribution, treatment and control of diabetes mellitus in Panama. Diabetol Metab Syndr. 2013;5(1):69.
6. Merino M. Sociedade Brasileira de Diabetes. Resistência à insulina em adolescentes brasileiros do sexo feminino: associação com sobrepeso e alterações metabólicas. Rio de Janeiro, 2014.
7. Pelegrini A, Coqueiro RS, Petroski EL, Benedetti TRB. Diabetes mellitus autorreferido e sua associação com excesso de peso em idosos. Rev. bras. cineantropom. desempenho hum. 2011;13(6):442-7.
8. Rodrigues FFL, Santos MAD, Teixeira CRDS, Gonela JT, Zanetti ML. Relação entre conhecimento, atitude, escolaridade e tempo de doença em indivíduos com diabetes mellitus. Acta Paul. Enferm. 2012;25(2):284-90.
9. Bonfante HLM, da Costa Avila MN, Marcon LM, Andrade C, Pedrosa HDOGP, Soares LMFR, et al. Pré-diabetes: A Relevância Clínica de um Importante Marcador de Risco. Rev Bras Cien Med Saúde. 2015;3(3):1-6.
10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2012;35(1):11-63.
11. Da Costa FAA, Barros TR, Muniz RC, Ferraz RF. Identificação de Diabetes Mellitus 2 em Cardiopatas com Provável Resistência Insulínica através da Hemoglobina Glicada. Rev Bras Cardiol. 2014;27(4):260-6.
12. Sá RC, Alves SR, Navas EAFA. Diabetes mellitus: avaliação e controle através da glicemia em jejum e hemoglobina glicada. Revista Univap. 2014;20(35):15-23.
13. Andriolo A, Sumita NM. Importância da hemoglobina glicada no controle do diabetes mellitus. J. Bras. Patol. Med. Lab. 2006;42(3).
14. Ferreira CLRA, Ferreira MG. Características epidemiológicas de pacientes diabéticos da rede. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009; 53:1-80.
15. Souza M, Dantas S, Lima M, Salgado M, Cândido M. Prevalência de doenças crônicas não transmissíveis em mulheres na fase do climatério. In: 2º Congresso Internacional de Atividade Física, Nutrição e Saúde; 2016 set. 21-24; Sergipe, Brasil.
16. Santos MS, Freitas MN, Pinto FO. O diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2 e sua evolução no município de Quissama-RJ. Revista Científica Interdisciplinar. 2014;1(1).
17. Schmidt MI, Hoffmann JF, Diniz MFS, Lotufo PA, Griep RH, Bensenor IM, et al. High prevalence of diabetes and intermediate hyperglycemia - The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). Diabetol Metab Syndr. 2014;6(123):1-9.
18. Fidelis LC, Moreira OC, Teodoro BG, Oliveira CEP. Prevalência de diabetes melitus no município de Teixeira-MG. Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde. 2012;14(1):23-7.
19. Cassiano DP, Aniche MF, Iochida LC. Análise de componentes da síndrome metabólica e complicações em pacientes com diabetes mellitus tipo II do Centro de Triagem de Diabetes da Universidade Federal de São Paulo. Rev Soc Bras Clín Méd. 2011;9(1):15-9.
20. Fonseca CR. Avaliação dos níveis glicêmicos, parâmetros hemodinâmicos e analgesia pós-operatória em diabéticos não insulino dependentes com uso de articaína 4% com epinefrina (1: 100.000 e 1: 200.000) em cirurgias periodontais. São Paulo. Tese [Mestrado em Ciências Odontológicas Aplicadas] - Universidade de São Paulo; 2014.
21. De Sousa JNL, De Medeiros, Nobrega DR, Araki AT. Perfil e percepção de diabéticos sobre a relação entre diabetes e doença periodontal. Rev Odontol UNESP. 2014;43(4):265-72.
22. Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichelt AJ, Azevedo MJD. Diabetes melito: diagnóstico, classificação e avaliação do controle glicêmico. Arq Bras Endocrinol Metab. 2002;46(1):16-26.
23. Pace AE, Ochoa-Vigo K, Caliri MHL, Fernandes APM. O conhecimento sobre diabetes mellitus no processo de autocuidado. Rev Latino-am Enfermagem. 2006;14(5):728-34.
24. Raposo JF. Diabetes in Coronary Disease: The Risk of Non-Diagnosis. Acta Med Port. 2017 Jun 30;30(6):429-30. [Article in Portuguese]

Correspondência

Adrielli Tenfen

Rua Antônio da Veiga, 140 - Itoupava Seca
89030-903 - Blumenau-SC, Brasil

Etiologia das dermatofitoses diagnosticadas em pacientes atendidos no Laboratório de Micologia Médica no Centro de Biociências da Universidade Federal de Pernambuco, entre 2014-2017

Diagnosed dermatophytosis etiology in patients at the Laboratory of Medical Mycology at the Center of Biosciences of the Federal University of Pernambuco, in 2014-2017

Kenia Alves da Silva¹

Bruno Severo Gomes²

Oliane Maria Correia Magalhães³

Armando Marsden Lacerda Filho⁴

Resumo

Objetivo: As dermatofitoses afetam boa parte da população mundial, sendo possível observar diferentes padrões de distribuição regional em relação aos tipos e frequências de espécies isoladas. No Brasil, estas diferenças nos padrões são observadas em diversas regiões, entretanto poucos dados foram publicados na região Nordeste nos últimos anos, gerando uma lacuna de informação sobre o tema. Este trabalho teve como objetivo atualizar os dados sobre a incidência de dermatofitose na região. **Métodos:** Foram agrupadas as dermatofitoses confirmadas em pacientes atendidos no Laboratório de Micologia Médica da Universidade Federal de Pernambuco, no período de janeiro de 2014 a junho de 2017, avaliando-se as possíveis mudanças nas espécies prevalentes. **Resultados:** Foram analisados 2.893 laudos, onde 268 foram positivos para dermatofitoses. O sítio de infecção variou significativamente conforme a faixa etária. Quanto à etiologia, o gênero *Trichophyton* foi isolado em um total de 252 amostras, o gênero *Microsporum* em 9 amostras e o gênero *Epidermophyton* em 7 amostras. **Conclusão:** Sobre a frequência das espécies, *Trichophyton rubrum* foi o agente etiológico predominante, semelhante ao já relatado em várias regiões do Brasil e do mundo, bem como em estudos anteriores da região. O dermatófito zoofílico mais comum foi *Microsporum canis*, corroborando com uma tendência já relatada por alguns autores. *Trichophyton mentagrophytes* foi isolado com maior frequência em pé e pele glabra, local em que se constitui um dos agentes etiológicos mais importantes. Contudo, foi observado um declínio significativo na sua detecção em todas as localizações, o que corrobora com estudos anteriores realizados na mesma região

Palavras-chave

Epidemiologia; *Trichophyton*; *Epidermophyton*; *Microsporum*; Dermatofitoses

INTRODUÇÃO

Infecções causadas por fungos constituem um sério problema de saúde pública no Brasil em decorrência de vários fatores como o predomínio de clima tropical, grande extensão territorial, alta incidência de doenças e baixa condição socioeconômica da população.⁽¹⁾

As micoses superficiais são as mais frequentes, tendo como características a transmissão por contato direto, inflamação local e ausência de anticorpos séricos, e os

dermatófitos constituem um grupo de fungos que, em vida parasitária, têm capacidade de invadir tecidos queratinizados de humanos e outros animais, causando infecções denominadas dermatofitoses, acometendo regiões anatômicas específicas como pelos, pele, unhas, mãos e pés, cujos agentes etiológicos são os gêneros *Microsporum*, *Trichophyton* e *Epidermophyton*.⁽²⁻⁵⁾

A distribuição geográfica de casos de dermatofitoses, quando relacionada a frequência das espécies encontradas e as regiões anatômicas acometidas com maior frequência,

¹Bacharel em Ciências Biológicas – Universidade Federal de Pernambuco – Recife-PE, Brasil.

²Doutor em Microbiologia – Universidade Federal de Pernambuco – Recife-PE, Brasil.

³Doutora em Biologia de Fungos – Universidade Federal de Pernambuco – Recife-PE, Brasil.

⁴Pós-doutor em Bioquímica – Universidade Federal de Pernambuco – Recife-PE, Brasil.

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco – Recife-PE, Brasil.

Artigo recebido em 18/09/2017

Artigo aprovado em 08/12/2017

DOI: 10.21877/2448-3877.201700619

é bem variável. Na literatura, mudanças nos perfis epidemiológicos das dermatofitoses são relatadas em vários países, e essas variações estão relacionadas a diversos fatores climáticos, geográficos, ocupacionais e migratórios.^(6,7)

O perfil epidemiológico das dermatofitoses é pouco conhecido quando se trata da região nordeste e, por estas não figurarem entre as doenças de notificação obrigatória, no Brasil, apenas estudos fragmentados são encontrados na literatura nacional, fazendo-se inquestionável a necessidade de pesquisas epidemiológicas, clínicas e laboratoriais que apresentem dados reais, no tocante à incidência das dermatofitoses nesta região, bem como a revalidação e atualização dos dados vigentes disponíveis na literatura.⁽³⁻⁸⁾

MATERIAL E MÉTODOS

As amostras clínicas foram obtidas de pacientes atendidos no Laboratório de Micologia Médica da Universidade Federal de Pernambuco, no período de janeiro de 2014 a junho de 2017, avaliando as possíveis mudanças nas espécies prevalentes.

Dos pacientes, foram registrados dados como idade, sexo e local da lesão. As amostras utilizadas para o diagnóstico das dermatofitoses foram: bulbo piloso, escamas epidérmicas e escamas ungueais colhidas por escarificação utilizando bisturis previamente esterilizados. O exame direto foi realizado após clarificação das amostras clínicas em solução aquosa de hidróxido de potássio a 20% e a espécie definida pela análise das características macro e microscópicas das culturas realizadas em meio ágar Sabouraud dextrosado adicionado de 50mg/L de cloranfenicol.

A identificação do agente etiológico foi feita através do estudo dos aspectos morfofisiológicos das culturas obtidas, segundo Lacaz et al.⁽⁹⁾ e Sidrim e Moreira.⁽⁵⁾

RESULTADOS

Foram analisados 2.893 casos de lesões suspeitas de dermatofitose. Destes, 1.332 (46%) foram positivos para

dermatomicoses, mas apenas 268 (20,1%) foram diagnosticados como dermatofitoses, através do exame direto e cultura.

Foi observada a associação de espécies de dermatófitos com outras espécies de fungos. Em 26 (9,7%) casos, esses organismos mostraram-se associados a outra espécie (leveduras do gênero *Candida*, *Fusarium* spp. e fungos do gênero *Trichosporon*).

As dermatofitoses foram mais frequentes em pacientes do sexo masculino, acometendo 140 indivíduos. Aspectos relacionados ao sexo e idade estão descritos na Tabela 1.

O sítio de infecção variou significativamente conforme a faixa etária, havendo um nítido predomínio de *Tinea pedis* e *Tinha unguium* nos indivíduos com faixa etária entre 31-60 anos, o que correspondeu a 86 (32,1%) pacientes. A idade mínima dos pacientes diagnosticados com dermatofitoses foi de 1 ano e a máxima de 78 anos. (Tabela 1).

Quanto à etiologia, o gênero *Trichophyton* foi o gênero mais isolado com um total de 252 amostras, onde, em nível de espécie, *Trichophyton rubrum* se comportou como a mais prevalente, acometendo 46 (17,1%) pacientes. Outras espécies de dermatófitos do gênero *Trichophyton* também foram encontradas, onde *Trichophyton mentagrophytes* foi identificado em 17 (6,3%) amostras, *Trichophyton verrucosum* em uma (0,3%) e *Trichophyton tonsurans* em uma (0,3%) amostra cada.

O gênero *Microsporum* foi isolado em nove amostras, sendo *Microsporum canis* em oito (2,9%) e *Microsporum gypseum* isolado em apenas uma (0,3%) amostra. O gênero *Epidermophyton* foi isolado e confirmado em nível de espécie em sete (2,6%) amostras como *Epidermophyton floccosum*. As espécies isoladas nos dois períodos estão demonstradas na Figura 1.

O principal agente isolado e identificado em nível de espécie nas amostras de pele glabra, região inguinal e pés foi o *Trichophyton rubrum* que totalizou 38 (14,1%) das amostras coletadas no estudo; no couro cabeludo *Microsporum canis* e *Microsporum gypseum* somaram respecti-

Tabela 1 - Distribuição das dermatofitoses de acordo com a localização das lesões, idade e sexo dos pacientes atendidos no Laboratório de Micologia Médica, no período de janeiro de 2014 a junho de 2017

	Couro cabeludo		Pele glabra		Região inguinal		Mãos		Pés		Unhas													
	Fem.	Mas.	Fem.	Mas.	Fem.	Mas.	Fem.	Mas.	Fem.	Mas.	Fem.	Mas.												
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%												
0 a 15 anos	14	82,4	23	100	2	7,4	5	21,8	-	-	4	23,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
16 - 30 anos	-	-	-	-	8	29,7	6	26,1	4	30,8	5	29,4	-	-	-	-	4	10,8	2	4,5	3	9,4	2	6,1
31 - 60 anos	2	11,7	-	-	14	51,8	11	47,8	7	53,8	7	41,2	2	100	-	-	25	67,6	25	56,8	16	50,0	20	60,6
≥ 61 anos	1	5,9	-	-	3	11,1	1	4,3	2	15,4	1	5,9	-	-	-	-	8	21,6	17	38,7	13	40,6	11	33,3
Total	17	100	23	100	27	100	23	100	13	100	17	100	2	100	-	-	37	100	44	100	32	100	33	100

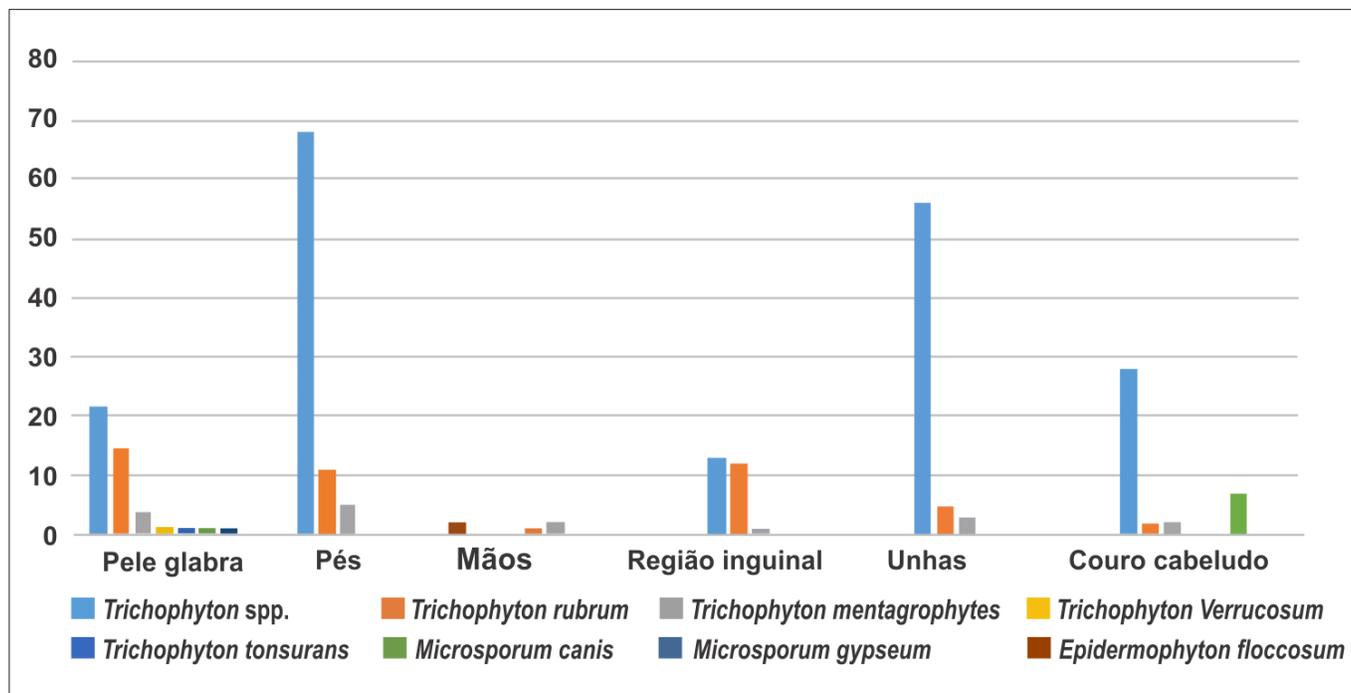


Figura 1. Relação entre as espécies identificadas e os locais das lesões nos pacientes atendidos com suspeita de dermatofitoses no Laboratório de Micologia Médica - CB/UFPE no período de janeiro de 2014 a junho de 2017.

vamente oito (2,9%) e uma (0,3%) do total de amostras; nas escamas ungueais *Trichophyton rubrum* foi isolado em cinco (1,8%) amostras e *Trichophyton mentagrophytes* em três (1,1%). Dos quarenta casos de dermatofitose em couro cabeludo, 57,5% ocorreram nas amostras de pacientes pertencentes ao sexo masculino. Das sete ocorrências de *Epidermophyton floccosum*, cinco amostras foram isoladas na região inguinal.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Foi observada maior ocorrência de dermatofitoses no gênero masculino em comparação ao feminino, e a maior frequência de casos identificados esteve em indivíduos com faixa etária entre 31 e 60 anos. Este resultado corrobora com dados já discriminados na literatura, que indicam que essa frequência pode ser proveniente da alta atividade da população durante essa faixa etária, somado a hábitos de vida que levam a maior exposição aos dermatófitos. Alguns autores também relatam que os fatores predisponentes para a alta infecção nessa faixa etária podem ser caracterizados pela profissão exercida, traumas por atividades profissionais e contato com produtos químicos.⁽⁶⁻⁸⁾

O grupo com faixa etária entre 0 e 15 anos não apresentou incidência para dermatofitoses em pés, mãos e unhas. O fato de crianças possuírem sítios menos queratinizados que adultos e tornarem-se menos susceptíveis a

infecções por tais fungos queratinofílicos é relatado por Araújo et al.⁽¹²⁾ Já Sidrim et al.⁽⁵⁾ relatam que casos de infecção em couro cabeludo são mais comuns em crianças do gênero masculino e em idade escolar.

Os dados da literatura corroboram com esta pesquisa ao indicar a maior frequência de infecções fúngicas e *Tinea capitis* na população de 0 a 12 anos. Alguns autores relacionam a maior incidência de casos nessa faixa de idade com fatores imunológicos, que ainda não são bem desenvolvidos contra esse tipo de infecção, agregado a facilidade de contaminação elevada em escolas devido a aglomeração de crianças em um ambiente pequeno. Existe a probabilidade de haver maior infecção nos meninos do que nas meninas da mesma idade, devido ao tamanho dos cabelos, que, por serem curtos, facilitam a infecção do couro cabeludo pelos dermatófitos.^(6,7,12)

As lesões na região inguinal são mais comuns, segundo a literatura, em adolescentes e adultos jovens que praticam atividades físicas mais intensas, devido ao constante contato da pele local com a roupa íntima, acrescido do calor e da umidade, que favorece o aparecimento de lesões. O índice de contágio acaba sendo alto e frequentemente ocorrem epidemias em ambientes familiares ou escolar, já que a transmissão pode ocorrer de forma indireta, através do contato íntimo com roupas e/ou locais contaminados.

Divergindo de outras pesquisas, observou-se que a incidência de infecções na região inguinal foi maior na

faixa etária de 31 a 60 anos, tal resultado pode ser relacionado ao aumento atividades físicas ou a rotina intensa dos indivíduos dessa faixa etária.^(7,10,12)

A alta incidência de casos de infecções nos pés e unhas comprova os relatos da literatura de infecções fúngicas na região dos pés serem comuns em regiões tropicais, devido ao clima quente e úmido que, quando combinados e associados aos hábitos de vida, favorecem a contaminação.^(1,6,7)

Também é comum haver contaminação entre sítios anatômicos do próprio paciente, o que explica os casos encontrados neste trabalho de infecções ungueais múltiplas (unhas dos pés e das mãos), infecções ungueais múltiplas com lesões nos pés ou em diversas áreas do corpo. Em relação à alta taxa de acometimento do gênero masculino, a possibilidade da alta prevalência de infecções nos pés e unhas pode ser atribuída ao maior uso de sapatos fechados por longos períodos durante o dia, bem como uma menor atenção à higiene pessoal quando comparado aos hábitos femininos.^(1,7,10)

Sobre a frequência das espécies, *T. rubrum* foi o agente etiológico predominante neste estudo, o que corrobora os dados da literatura de vastas pesquisas realizadas em outras regiões e em diferentes épocas.^(5-8,12)

Contudo, apesar do gênero *Trichophyton* compor a maior quantidade de casos de *Tinea capitis*, em nível de espécie, *Microsporum canis* foi observado na maior quantidade de isolados devido à sua extrema facilidade em parasitar pelos. A prevalência de *Microsporum canis* nos casos de *Tinea capitis* também foram citadas por Siqueira et al.⁽¹⁰⁾ e Couto et al.⁽¹¹⁾

O dermatófito *Microsporum canis* é relatado como importante agente etiológico de *Tinea capitis* em outras regiões, fato que pode ser considerado verídico quando correlacionado aos dados encontrados no nosso estudo, onde dos sete casos de infecção por *M. canis*, seis acometeram a região do couro cabeludo e apenas um caso acometeu a pele glabra. Da mesma forma que já foi relatado em estudos realizados em outras regiões do país, as dermatofitoses por *M. gypseum* não costumam ter alta frequência. Também foi observado que apesar de *Trichophyton rubrum* não ser considerado um agente frequente de *Tinea capitis*, a espécie foi isolada neste tipo de lesão, corroborando com os dados de outros autores.^(7,11,13)

A espécie *T. mentagrophytes* foi a segunda espécie com menor incidência (1,1%) nos laudos analisados. Pesquisas publicadas de outras regiões do país mostram um padrão divergente do encontrado em nosso trabalho, onde colocam *T. mentagrophytes* como o segundo agente mais frequente em casos de dermatofitoses e com alta taxa de distribuição em regiões tropicais, sendo superado apenas por *T. rubrum*.^(12,13)

A espécie *Epidermophyton floccosum* obteve índice de incidência próximo ao da espécie *M. canis*, em contrapartida, obteve incidência maior do que a espécie *T. mentagrophytes*, o que vai contra os dados disponíveis na literatura. Contudo, *E. floccosum* manteve uma relação equivalente em incidência quando comparado com outros trabalhos. As infecções por *E. floccosum* diagnosticadas em nosso trabalho foram observadas com maior incidência na região inguinal e em indivíduos do sexo masculino, o que é validado por estudos semelhantes realizados por outros autores.⁽⁷⁾

Variações na frequência das espécies de fungos dermatófitos são algo comum de uma região para outra com o passar dos anos, pois existe a susceptibilidade dos agentes a diversos fatores como alterações climáticas, migração populacional e o desenvolvimento de novas terapias antifúngicas. Por conta disso, estudos prospectivos sobre a epidemiologia e etiologia das dermatofitoses e de outros tipos de micoses devem ser realizados continuamente, de modo a contribuir com o conhecimento, atualização dos dados sobre o tema e o controle de infecções fúngicas em cada região.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Universidade Federal de Pernambuco e ao Laboratório de Micologia Médica do Centro de Biociências pelo apoio e colaboração durante a execução deste trabalho.

Abstract

Objective: Dermatophytosis affect a large part of the world population making possible to observe different patterns of regional distribution in relation to the types and frequencies of isolated species. In Brazil, these differences in patterns are observed in several regions, but few data have been published in the Northeast region in recent years, generating a lack of information about the theme. This study had as objective to update data on the incidence of dermatophytosis in the region. **Methods:** The dermatophytosis confirmed in patients were grouped at the Laboratory of Medical Mycology of the Federal University of Pernambuco, from January 2014 to June 2017, evaluating the possible changes in the prevalent species. **Results:** A total of 2.893 reports were analyzed, where 268 were positive for dermatophytosis. The site of infection varied significantly by age group. Regarding the etiology, the genus *Trichophyton* was isolated in a total of 252 samples, the genus *Microsporum* in 9 samples and the genus *Epidermophyton* in seven samples. **Conclusion:** About the frequency of species, *Trichophyton rubrum* was the predominant etiological agent, similar to the one that had already been reported in several regions of Brazil and of the world, as well as in previous studies of the region. The most common zoophilic dermatophyte was *Microsporum canis*, corroborating with a tendency already reported by some authors. *Trichophyton mentagrophytes* was isolated more frequently on the skin of the feet and glabrous skin, where it is one of the most important etiological agents. However, a significant decline in detection was observed at all areas, which corroborates previous studies conducted in the same region.

Keywords

Epidemiology; *Trichophyton*; *Epidermophyton*; *Microsporum*; *Dermatophytosis*

REFERÊNCIAS

1. Aquino PMLP, Lima EO. Estudo retrospectivo de 145 casos de *Tinea capitis* na população de João Pessoa-Paraíba. *Rev Bras. Anal. Clin.* 2002;34(4):229-31
2. Siqueira ER, Ferreira JC, Maffei CML, Candido RC. Ocorrência de dermatófitos em amostras de unhas, pés e mãos coletadas de estudantes universitários. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39(3):269-71.
3. Zaitz C, Campbell I, Marques SA, Ruiz LRB, Framil VMS. *Compêndio de Micologia Médica.* 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara - Koogan, 2010. 432p.
4. Oliveira JAA, Barros JÁ, Cortez ACA, Oliveira JSRL. Micoses superficiais na cidade de Manaus/AM, entre Março e Novembro/2003. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2006;81:238-43.
5. Sidrim JJC, Moreira JLB. *Micologia médica à luz de autores contemporâneos.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 388p.
6. Brilhante RS, Paixão GC, Salvino LK, Diógenes MJ, Bandeira SP, Rocha MF, et al. Epidemiology and ecology of dermatophytoses in the City of Fortaleza: *Trichophyton tonsurans* as important emerging pathogen of *Tinea capitis*. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000; 33(5):417-25.
7. Damázio PMRBC, Lacerda HR, Lacerda Filho AM, Magalhães OMC, Neves RP. Epidemiologia, etiologia e formas clínicas das dermatofitoses em Pernambuco, 1995-2005. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007; 40(4):484-6.
8. Araújo AJG, Bastos OM, Souza MAJ, Oliveira JC. Ocorrência de onicomicose em pacientes atendidos em consultórios dermatológicos da cidade do Rio de Janeiro, Brasil. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2003;78(3):299-308.
9. Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-Vaccari EM, Melo NT. *Treatado de Micologia Médica.* 9a ed. São Paulo: Sarvier, 2002. 1104p.
10. Siqueira ABS, Toscano MG, Irmão JI, Giampaoli V, Queiroz L. Dermatomicoses e enteroparasitoses em escolares da comunidade de Brasília Teimosa, Recife-PE, Brasil. *Rev Bras Anál Clín.* 2005; 37(2):71-5.
11. Couto FM, Nascimento S, Neves RP. Epidemiologia e etiologia das dermatofitoses em Pernambuco, 2005-2010 *Rev Bras Anál Clín.* 2013;45(1-4):43-4.
12. Araújo SM, Fontes CJF, Leite Júnior DP, Hahn RC. Fungal agents in different anatomical sites in public health services in Cuiabá, state of Mato Grosso, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2012; 54(1):5-10.
13. Costa M, Passos XS, Souza LK, Miranda AT, Lemos JÁ, Júnior JG, Silva MR. Epidemiologia e etiologia das dermatofitoses em Goiânia, GO, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002;35(1):19-22.

Correspondência

Kenia Alves da Silva

*Rua Osvaldo Guimarães, 349 - Iputinga
50.670-330 - Recife-PE, Brasil*

Avaliação dos métodos de controle interno da qualidade no Laboratório Clínico da Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Alternative method evaluation of internal quality control in the Clinical Laboratory of Pontifical Catholic University of Goiás

Sérgio Henrique Nascente Costa¹

Kassya Lopes Epaminondas Martins²

Fernando de Almeida Dias³

Resumo

Objetivo: Analisar a confiabilidade e a eficácia dos métodos alternativos de controle interno de qualidade utilizados no Laboratório Clínico da PUC Goiás, entre setembro de 2016 a janeiro de 2017. **Métodos:** Foi realizada a avaliação dos métodos de dupla leitura através da estatística de Kappa, tabela de Rümke e teste T de Student, nas seções de parasitologia, hematologia e uranálise respectivamente. Para análise interlaboratorial se utilizou o teste de tipagem sanguínea e fator Rh. Avaliou-se ainda a eficácia do Algoritmo de Bull na seção de hematologia. **Resultados:** Na seção de parasitologia foi obtido um grau bom de concordância (0,79) entre ambos os leitores, já na hematologia foi encontrado um percentual de conformidade de (99,88%), enquanto que na uranálise a contagem de hemácias apresentou variância de (0,20578), leucócitos (0,92104), células epiteliais (0,85467), não caracterizando diferença significativa ($p > 0,05$). Durante a avaliação do Algoritmo de Bull foi detectada, em dois dias, valores que ultrapassaram o limite superior de erro ($\chi \pm 2dp$) em relação ao parâmetro número de eritrócitos (RBC). Não foi observada discordância na avaliação de processos interlaboratoriais. **Conclusão:** A análise dos resultados revelou que os métodos alternativos avaliados apresentaram alto índice de confiabilidade, podendo ser utilizados na rotina laboratorial como auxílio na qualidade do processo analítico.

Palavras-chave

Controle de qualidade; Laboratório clínico; Avaliação de processos

INTRODUÇÃO

O histórico da qualidade está fortemente ligado à revolução industrial da década de 1920, com ênfase nas indústrias bélicas, que, em decorrência da Primeira Guerra Mundial, aumentaram a produção de armamentos. Desse modo, surgiu então a necessidade de avaliar a qualidade do produto final, com o intuito de evitar a comercialização do mesmo de forma defeituosa, constituindo, assim, a primeira fase de evolução da qualidade. Em um segundo momento passa a existir a preocupação em todos os procedimentos da produção, tendo-se o entendimento de que fatores, como matéria-prima e profissional responsável pela operação, bem como equipamentos utilizados no processo, podem afetar direta ou indiretamente na variabilidade do produto.⁽¹⁾

O conceito de qualidade na área da saúde tem alcançado um nível maior de interesse, sobretudo no âmbito laboratorial, graças ao notável crescimento tecnológico, aos

avanços em pesquisas, à solicitação frequente de testes laboratoriais mais complexos e específicos, à alta competitividade no mercado de trabalho e um crescente nível de exigências por parte de usuários dos serviços laboratoriais.⁽²⁾

Nas áreas da saúde e industrial, a qualidade apresenta características semelhantes nas quais diversos estabelecimentos de saúde têm se adequado aos anseios dos clientes, bem como às exigências relacionadas à qualidade, que são consideradas como obrigatoriedade para a sobrevivência do laboratório clínico no mercado, tendo como prioridade o bem-estar e o contentamento do paciente e médico assistente.^(1,3)

Em consequência, o controle de qualidade (CQ) é definido como o conjunto de metodologias e procedimentos operacionais que têm como finalidade monitorar o cumprimento dos requisitos específicos da qualidade, sendo dividido em Controle Externo de Qualidade (CEQ) e Controle

¹Doutor. Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás) – Goiânia-GO, Brasil.

²Mestre. Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás) – Goiânia-GO, Brasil.

³Graduando. Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás) – Goiânia-GO, Brasil.

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

Recebido em 26/06/2017

Artigo aprovado em 13/04/2018

DOI: 10.21877/2448-3877.201800590

Interno de Qualidade (CIQ). Assim, o CEQ envolve a verificação do correto desempenho dos sistemas analíticos em que se faz o uso de ensaios de proficiência e comparações interlaboratoriais. Por outro lado, o CIQ é feito em conjunto com as amostras dos pacientes e tem como objetivo avaliar se o sistema analítico apresenta resultados dentro dos intervalos pré-estabelecidos.⁽⁴⁾

De tal modo, para a realização do CIQ são utilizados materiais que podem ou não apresentar valores conhecidos, com a finalidade de verificar se a variabilidade das análises está dentro de limites aceitáveis e, também, identificar inconformidades para garantir a melhoria das atividades realizadas no laboratório clínico.^(4,5)

Para padronizar as diversas ações no Laboratório Clínico, em 2005 foi elaborada e instituída a Resolução da Diretoria Colegiada de 2005 (RDC 302/2005), que foi parte fundamental na adesão do controle interno de qualidade por parte dos laboratórios clínicos brasileiros, que, durante cerca de 30 anos, utilizavam o CIQ como ferramenta alternativa de controle de qualidade. Com a criação da referida resolução, o uso do CIQ se tornou obrigatório para o funcionamento do laboratório.^(2,4)

Na implementação de um CIQ com eficácia é necessária a escolha de um controle ideal para utilização em que geralmente são usados controles comerciais em concordância com a determinação da RDC 302/2005. A resolução exige que todos os laboratórios clínicos devem empregar preferencialmente controles comerciais e que, na ausência destes, poderão ser utilizadas metodologias alternativas de controle de qualidade que possibilitem analisar os parâmetros de precisão e exatidão dos sistemas analíticos nas diversas seções técnicas do laboratório clínico.⁽⁴⁾

Uma das estratégias que podem ser utilizadas é o controle alternativo de qualidade, que vem sendo empregado nas seções técnicas de bioquímica e imunologia, como, por exemplo, o uso de *pool* de soro e os chamados soros positivos e negativos. Na hematologia se observa o uso do algoritmo de Bull, repetição de amostras com base em parâmetros globais e a dupla leitura microscópica na avaliação diferencial de células, a utilização da estatística de Kappa na parasitologia e o teste T de Student na uranálise.^(6,7)

Em situações onde não há a reprodutibilidade dos resultados laboratoriais, entende-se que podem ter ocorrido anormalidades no processo analítico, que poderiam resultar em erros nos exames. Tais erros podem ser considerados aleatórios quando ocorrem uma vez na rotina, ou sistemáticos quando é observado o mesmo padrão de erro em rotinas subsequentes.⁽⁸⁾

Desta forma, considerando a importância do controle interno de qualidade no laboratório clínico e a dificuldade na obtenção de controles comerciais para alguns exames, o presente estudo teve o objetivo de avaliar a eficácia dos métodos alternativos de controle interno de qualidade no La-

boratório Clínico da Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC Goiás (LAC PUCGO).

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado no Laboratório Clínico da PUC Goiás durante o período de setembro de 2016 a janeiro de 2017, com o objetivo de analisar os métodos alternativos de controle interno de qualidade para avaliar sua funcionalidade, confiabilidade e a facilidade de utilização.

Tipos de controle alternativos avaliados.

Controle Interlaboratorial

A avaliação do método alternativo de controle interlaboratorial ocorreu por meio da análise comparativa de testes de tipagem sanguínea e fator Rh entre o LAC PUC GO e um segundo laboratório. Amostras aleatórias foram selecionadas de acordo com a demanda semanal do exame e enviadas ao laboratório comparativo, que, após a análise da amostra, enviou o laudo ao LAC PUC GO para comparação de resultados.

Algoritmo de Bull

O Algoritmo de Bull⁽⁹⁾ ou Controle *X-bar* é uma ferramenta auxiliar encontrada nos analisadores mais modernos, que se baseia na avaliação da média dos pacientes ao longo de um tempo, com o desígnio de auxiliar o laboratório na avaliação do perfil de pacientes de sua rotina.⁽¹⁵⁾

O método foi avaliado durante o período de cinco meses. As médias consistiram exclusivamente a partir de amostras de vinte pacientes da rotina e não foram incluídos controles comerciais ou de autocalibração. Os pacientes que apresentaram resultados muito discrepantes (*outliers*) foram excluídos e considerados fora dos limites de aceitação. As médias calculadas foram incorporadas ao gráfico *X-bar* e posteriormente analisadas no *software* Excel®2016 para construção dos gráficos.

Dupla Leitura

Para a avaliação do método de dupla leitura foram escolhidas e analisadas, semanalmente, lâminas aleatórias das seções de hematologia, parasitologia e uranálise. Após a leitura realizada pelo primeiro observador, também, posteriormente, foram observadas por um segundo microscopista, devidamente habilitado e que não possuía conhecimento prévio a respeito dos resultados das análises selecionadas. Para a avaliação de conformidade da leitura das lâminas hematológicas foi utilizada a tabela construída por C.L Rümke.⁽¹⁰⁾ Já na detecção de variação entre os dois observadores, a seção de uranálise foi realizada pelo teste T de Student, enquanto que as lâminas parasitológicas foram avaliadas pelo índice de Kappa de Cohen.⁽¹¹⁾

RESULTADOS

Durante a análise do controle interlaboratorial foram analisadas 15 amostras de tipagem sanguínea e fator Rh, não sendo observada variação entre os resultados do laboratório avaliado e o segundo laboratório em que foi realizado o controle interlaboratorial.

A dupla leitura na seção de hematologia se constituiu durante quatro semanas, fazendo-se a análise de quatro lâminas aleatórias semanais, desta forma, totalizando 16 lâminas mensais. A partir da análise, com a tabela de Rümke, foi observada uma concordância de (99,88%) entre os dois observadores, ou seja, o percentual de discordância foi de apenas (0,12%). Assim detectando a não concordância na contagem de linfócitos da semana dois, na lâmina 2, e nos valores contados de monócitos na semana quatro, na lâmina 1. Durante a análise da primeira e terceira semana não foram observadas discordâncias que fugissem aos valores da tabela de Rümke. (Tabela 1)

Na seção de parasitologia foram analisadas 19 amostras de fezes. A concordância observada foi de 0,79, enquanto a concordância esperada foi 0,60. Conforme o valor de Kappa houve um grau de concordância classificado como "bom", pois se situou entre o intervalo de 0,60 - 0,79.

Na seção de urinalise ocorreu a leitura de 20 amostras de urinas aleatórias da rotina laboratorial. Assim, a contagem de hemácias apresentou variância de (0,20578), leucócitos (0,92104), células epiteliais (0,85467), ou seja, não apresentaram diferença significativa ($p > 0,05$).

Durante o período de avaliação do Algoritmo de Bull foi observada discreta ultrapassagem do limite superior pelo índice (Células Vermelhas do Sangue) RBC, retornando para os valores normais após um intervalo de dois dias consecutivos. Em continuidade, os demais padrões hematológicos não apresentaram valores que ultrapassassem a Média de ± 2 DP, conforme a observação das Figuras 1, 2, 3, 4, 5 e 6.

Tabela 1 - Resultados da dupla observação a partir da contagem diferencial de leucócitos nas semanas 1, 2, 3 e 4

Leucócitos Semana 1	Observador 1 (%) Lâmina 1	Observador 2 (%) Lâmina 1	Observador 1 (%) Lâmina 2	Observador 2 (%) Lâmina 2	Observador 1 (%) Lâmina 3	Observador 2 (%) Lâmina 3	Observador 1 (%) Lâmina 4	Observador 2 (%) Lâmina 4
Bastonetes	1	1	3	1	1	1	1	3
Segmentados	50	59	63	65	54	54	61	60
Eosinófilos	6	3	1	1	2	1	5	4
Linfócitos	36	33	28	23	36	32	24	23
Monócitos	7	4	5	10	7	12	9	10
Leucócitos Semana 2	Observador 1 (%) Lâmina 1	Observador 2 (%) Lâmina 1	Observador 1 (%) Lâmina 2	Observador 2 (%) Lâmina 2	Observador 1 (%) Lâmina 3	Observador 2 (%) Lâmina 3	Observador 1 (%) Lâmina 4	Observador 2 (%) Lâmina 4
Bastonetes	1	1	1	1	1	1	1	1
Segmentados	51	50	67	56	44	46	49	51
Eosinófilos	4	3	3	1	1	1	2	3
Linfócitos	36	36	24	28	47	44	36	35
Monócitos	8	10	5	4	7	8	12	10
Leucócitos Semana 3	Observador 1 (%) Lâmina 1	Observador 2 (%) Lâmina 1	Observador 1 (%) Lâmina 2	Observador 2 (%) Lâmina 2	Observador 1 (%) Lâmina 3	Observador 2 (%) Lâmina 3	Observador 1 (%) Lâmina 4	Observador 2 (%) Lâmina 4
Bastonetes	1	1	1	1	1	1	1	1
Segmentados	52	57	48	45	61	66	69	70
Eosinófilos	2	2	1	6	4	2	1	1
Linfócitos	36	31	41	44	27	26	24	23
Monócitos	9	9	9	4	4	5	5	5
Leucócitos Semana 4	Observador 1 (%) Lâmina 1	Observador 2 (%) Lâmina 1	Observador 1 (%) Lâmina 2	Observador 2 (%) Lâmina 2	Observador 1 (%) Lâmina 3	Observador 2 (%) Lâmina 3	Observador 1 (%) Lâmina 4	Observador 2 (%) Lâmina 4
Bastonetes	1	1	1	1	1	1	1	1
Segmentados	49	38	58	58	56	56	57	51
Eosinófilos	4	1	3	1	3	3	2	2
Linfócitos	42	46	30	32	31	36	32	39
Monócitos	4	14	8	8	9	4	8	7

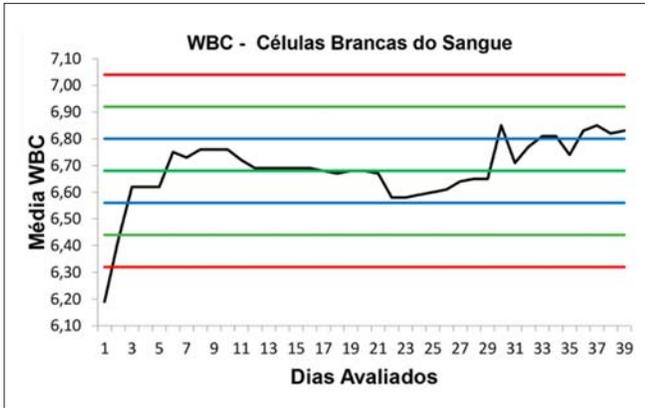


Figura 1. Média do número de leucócitos totais (WBC) de pacientes da rotina do Laboratório Clínico da PUC Goiás durante o período de quatro meses.

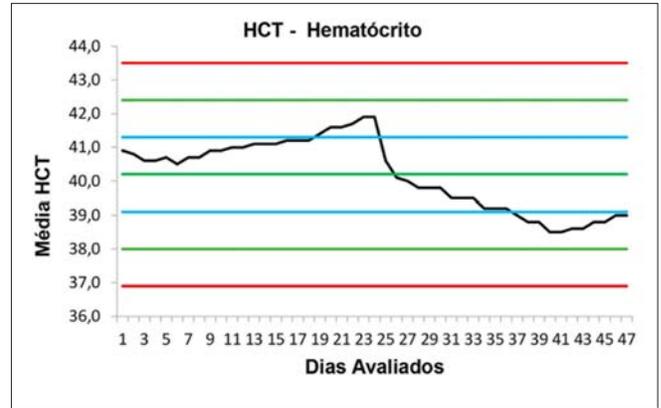


Figura 4. Média do hematócrito (HCT) de pacientes da rotina do Laboratório Clínico da PUC Goiás durante o período de quatro meses.

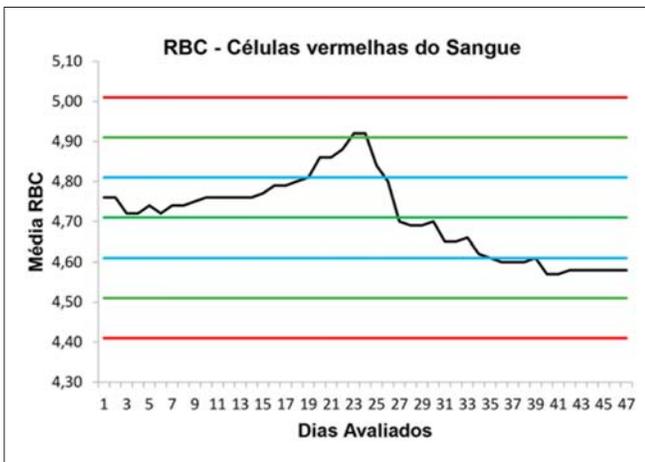


Figura 2. Média do número de eritrócitos (RBC) de pacientes da rotina do Laboratório Clínico da PUC Goiás durante o período de quatro meses.

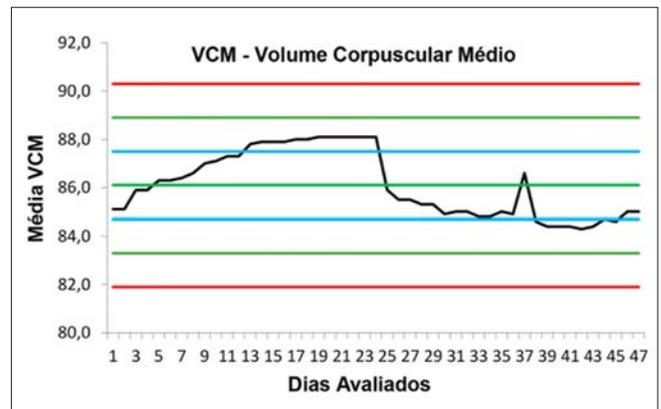


Figura 5. Média do volume corpuscular médio (VCM) de pacientes da rotina do Laboratório Clínico da PUC Goiás durante o período de quatro meses.

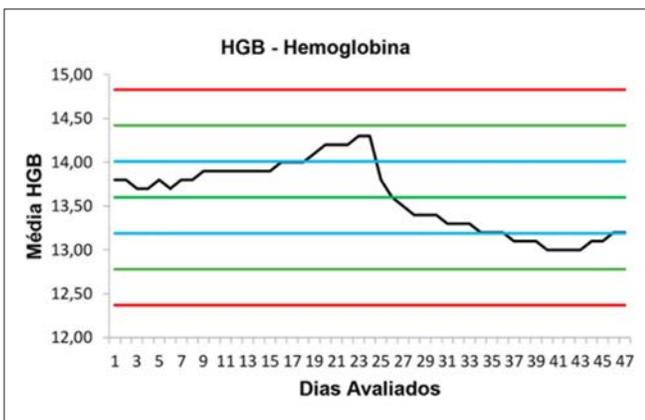


Figura 3. Média dos níveis de hemoglobina (HGB) de pacientes da rotina do Laboratório Clínico da PUC Goiás durante o período de quatro meses.

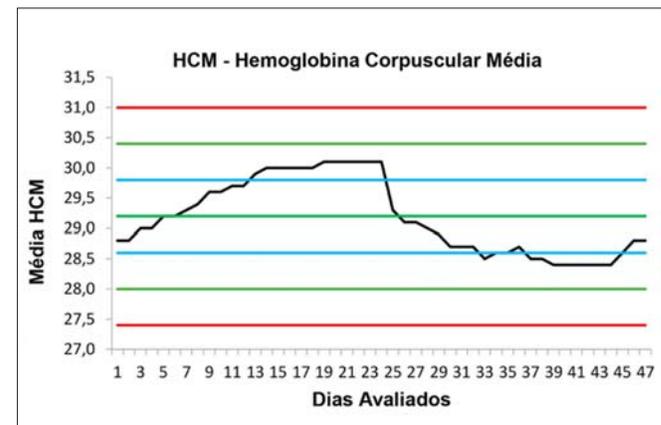


Figura 6. Média da hemoglobina corpuscular média (HCM) de pacientes da rotina do Laboratório Clínico da PUC Goiás durante o período de quatro meses.

DISCUSSÃO

A RDC 302 de 2005 estabelece o uso obrigatório do CIQ na rotina laboratorial com o desígnio de avaliar a qualidade do sistema analítico, por conseguinte, fazendo o uso de amostras conhecidas. Os critérios de aceitação variam de acordo com o tipo de material analisado e a metodologia utilizada, uma vez que os controles utilizados podem ser de origem comercial ou poderão ser usadas formas alternativas de controle descritas na literatura.^(4,6)

Na seção de hematologia, no que se refere à análise morfológica, foi utilizada a tabela de Rümke, que é uma estatística para avaliar a contagem diferencial de leucócitos em distensões sanguíneas que permite a contagem de 100, 200, 500 e 1.000 leucócitos, apresentando assim um intervalo de confiança de 95% para leucócitos em diferentes concentrações. A variação da contagem dependerá do total de células contadas, à vista que quanto maior o (n), menor será o índice permitido de variâncias entre as contagens.⁽¹²⁾ Neste estudo, no decorrer de quatro semanas, foi realizada a contagem diferencial de leucócitos em distensões sanguíneas e posteriormente o método de dupla leitura se baseando nos valores da tabela Rümke.

Assim, dois valores excederam a referência preconizada por Rümke. Na semana 2, o primeiro microscopista observou 24% de linfócitos, enquanto que o segundo encontrou 38%, ou seja, ultrapassou o limite estabelecido pela tabela de Rümke, pois a mesma estipula que, em contagens de 20 a 25 células, a variação aceitável para um segundo observador é de 12,7 a 29,2. Na semana 4, o microscopista 1 obteve a contagem de 4% de monócitos em total de 100, enquanto que o segundo microscopista realizou a contagem de 14% de células monocíticas, sendo que a variação em contagens de quatro células é de 1,1 a 9,9. Nas demais semanas não foram observadas variações significativas entre os dois microscopistas. As variações observadas nas leituras das lâminas podem ser justificadas como sendo possíveis erros aleatórios, tendo em vista que não ocorreram com grande frequência,^(2,8) assim como possível subjetividade na avaliação morfológica pelos microscopistas ou provável erro no processo de confecção das lâminas microscópicas.

Como método alternativo para a seção de parasitologia, utilizou-se o coeficiente de Kappa, empregado geralmente para dados de caráter nominal com a função de fornecer o grau de concordância entre dois observadores que realizaram uma mesma análise.⁽¹²⁾ Os valores observados nas leituras das lâminas de parasitologia foram considerados bons (0,79) em uma escala Kappa de 0,60-0,79, todavia cabe ao laboratório clínico definir os critérios de aceitação.

Na seção de uranálise, de acordo com o teste T de Student, não foram observadas variações significativas

entre os dois microscopistas nas lâminas analisadas durante o período do presente estudo. Logo, esse resultado demonstra a eficácia do método de dupla leitura, assim como o desempenho dos microscopistas frente à rotina do laboratório em estudo.

Métodos para padronização da análise microscópica são de extrema importância para a garantia da qualidade dos resultados gerados pelo laboratório clínico. Existe uma série de variáveis envolvidas, desde a coleta do material biológico, a confecção das lâminas, a capacitação do pessoal envolvido, findando-se, portanto, na liberação do laudo.^(13,14)

O resultado da avaliação do controle interlaboratorial apresentou 100% de concordância entre o laboratório avaliado e o segundo laboratório utilizado para a comparação; assim, são excluídas, portanto, possíveis falhas no sistema analítico e nas fases pré-analítica e pós-analítica nestas análises.

O algoritmo de Bull utiliza exclusivamente pacientes da rotina laboratorial excluindo aqueles que apresentam valores alterados em alguns dos padrões hematológicos avaliados, pois, para a obtenção da média alvo do algoritmo, deve-se fazer a seleção de resultados normais ou que apresentam leve alteração e fazer a exclusão de valores discrepantes utilizando-se uma média e até ± 2 desvios-padrões. Este controle tem como função avaliar quesitos técnicos do contador hematológico, tais como a deterioração do reagente, a sensibilidade dos flag, assim como o perfil da comunidade atendida pelo laboratório clínico. Tem sua aplicação restrita a índices que não apresentam grandes variações no indivíduo, apresenta baixa sensibilidade em casos de erros aleatórios e parâmetros que apresentam alta variação.⁽¹⁵⁾ No presente estudo avaliou-se a metodologia do algoritmo de Bull como controle interno em hematologia, durante o período de estudo, utilizando-se vinte pacientes como estipula o método.

A discreta ultrapassagem dos índices de RBC no limite superior ocorreu durante dois dias consecutivos e logo após os valores retornaram para a normalidade. Esta observação é aceitável, uma vez que a literatura afirma que, durante a implantação do Algoritmo de Bull, na seção de hematologia, são aceitos valores normais e discretamente alterados, excluindo-se apenas aqueles que apresentam resultados com grande discrepância (*outliers*).⁽¹⁵⁾

O resultado da média móvel dentro dos limites superior e inferior estabelecido, apresentando apenas ligeira ultrapassagem em um dos padrões, pode ser justificado pelo perfil de pacientes atendidos no laboratório clínico em estudo, que presta serviço ambulatorial. Nas rotinas que atendem pronto-socorro e UTI podem ser detectados frequentemente valores que ultrapassam os limites de tolerância aceitáveis. Fato esse justificado pelo estado patológico desses indivíduos.

CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos nesse estudo, pode-se afirmar que os métodos alternativos de controle interno de qualidade aqui avaliados apresentam grande confiabilidade, desde que os profissionais envolvidos nos processos estejam em constante atualização de seus conhecimentos, como é notório na dupla leitura.

A normativa que regulamenta o funcionamento dos laboratórios clínicos fornece prioridade ao uso de amostras comerciais para serem utilizadas em controle interno. No entanto, nas seções ou exames em que não são disponibilizadas amostras comerciais, torna-se fundamental e necessário o emprego de métodos alternativos, os quais demonstraram ser eficientes no presente estudo.

Abstract

Objective: To analyze the reliability and effectiveness of alternative methods of internal quality control used at the Clinical Laboratory of PUC Goiás from September 2016 to January 2017. **Methods:** The evaluation of double reading methods was performed using the Kappa statistic, Rümke's table and Student's T-test, in the parasitology, hematology and uranalysis sections, respectively. For the interlaboratory analysis, blood typing and Rh factor were used. The effectiveness of the Bull Algorithm in the hematology section was also evaluated. **Results:** In the parasitology section, a good degree of concordance (0.79) was obtained between both readers, whereas in hematology a percentage of compliance was found (99.88%), while in uranalysis the red cell count presented a variance of (0.20578), leukocytes (0.92104), epithelial cells (0.85467), not characterizing significant difference ($p > 0.05$). During the evaluation of the Bull Algorithm, values that exceeded the upper limit of error ($\chi \pm 2dp$) in relation to the number of erythrocytes (RBC) were detected in two days. There was no disagreement in the interlaboratory evaluation. **Conclusion:** The analysis of the results showed that the alternative methods evaluated had a high reliability index and can be used in the laboratory routine as an aid in the quality of the analytical process.

Keywords

Quality control; Clinical laboratory; Process assessment

REFERÊNCIAS

- Vieira KF, Shitara ES, Mendes ME, Sumita NM. A utilidade dos indicadores da qualidade no gerenciamento. J Bras Patol Med Lab. 2011;47(3):201-10. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442011000300002&lng=en. <http://dx>
- ControlLab. Gestão da fase analítica do laboratório: Como assegurar a qualidade na prática. 1ª ed. Rio de Janeiro: ControlLab Controle de Qualidade para Laboratórios LTDA; 2011.
- Mendes ME. Avaliação da Implantação de um Sistema da Qualidade em um Laboratório Clínico Público [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina. 1998.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada No 302 de 13 de outubro de 2005. Dispõe sobre regulamento técnico para funcionamento de laboratórios clínicos Brasília, DF: Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo; 3 out 2005.
- Stempliuk VdA. Controle interno da qualidade para testes de sensibilidade a antimicrobianos: OPAS/ANVISA/SVS; 2006.
- Schons CD, Tavares RG. Proposta do uso de pool de sangue total como controle. J. Bras. Patol. Med. Lab. 2010;46(3):181-186. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442010000300005&lng=en. <http://dx>
- Burtis CA, Ashwood ER, Tietz: Fundamentos de química clínica Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998.
- Nunes, Araújo MR Ed. Relatório da Avaliação do Controle Interno da Qualidade - CQI dos Laboratórios de Microbiologia da Rede Nacional de Monitoramento da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde - Rede RM; 2008.
- Bull BS, Ellasroff R, Heilbron D. A study of various estimators for the derivation of quality control procedures from erythrocytes indices. Am J Clin Pathol. 1974;61(4):473-81
- Rümkecl C. Variability of results in differential cell counts on blood smears. Triangle. 1960;4:154-8.
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics. 1977;33(1):159-74.
- Munhoz MAG, Junior M. Comparação intralaboratorial em microscopia. In Lab C. Gestão da fase analítica do laboratório como assegurar a qualidade. Rio de Janeiro: ControlLab Controle de Qualidade para Laboratórios LTDA; 2010. p. 95-116.
- Weyer K. Tuberculosis: part II Microscopy Quality Control: SA HealthInfo; 2006.
- Institute CCALS. Body analysis for cellular compositions; Approved Guideline - H56-A. 26(26);2006.
- ControlLab. Controle de processo em hematologia. In Junior N, Munhoz MAG. Gestão da Fase Analítica do Laboratório: como assegurar a qualidade na prática. ControlLab Controle de Qualidade para Laboratórios LTDA; 2012. p. 47-69.

Correspondência

Sérgio Henrique Nascente Costa
Av. Universitária 1.440, Setor Universitário
74605-010 – Goiânia-GO, Brasil

Variações dos valores séricos do CEA, bilirrubinas e aminotransferases em indivíduos oncológicos

Variations of serum values of CEA, bilirubins and aminotransferases in oncologic individuals

Ana Catarina Simonetti¹
José Humberto de Lima Melo²
Érica Carla Barbosa Andrade³
Vinicius Soares de Vasconcelos⁴

Resumo

Objetivo: esta pesquisa baseou-se na determinação sérica de marcadores biológicos importantes, em indivíduos oncológicos, para uma possível detecção prognóstica de câncer colorretal, tais como o CEA (antígeno carcinoembrionário), as aminotransferases (ALT e AST) e a bilirrubina total (BT) e suas frações direta (BD) e indireta (BI). **Métodos:** prontuários arquivados de indivíduos (n=80), atendidos no ambulatório e sob internação do setor de oncologia do Hospital Barão de Lucena, localizado em Recife, Pernambuco, Brasil, foram catalogados para análise. O estudo de coorte transversal foi adotado para se avaliar a prevalência de positividade do CEA, correlacionada com os índices séricos elevados das bilirrubinas e aminotransferases. **Resultados:** o percentual mais elevado de indivíduos com valores alterados, em cada marcador biológico analisado, correspondeu ao sexo masculino, com a maior diferença observada para BI (44,0% vs. 18,2%). O percentual de resultados com alteração para AST, BT, BD e BI foi correspondentemente maior entre os indivíduos que expressaram valores de CEA alterados, com as duas maiores diferenças constatadas para BT (20,6% vs. 8,7%) e BI (35,3% vs. 19,6%). **Conclusão:** a associação dos biomarcadores séricos (CEA, bilirrubinas e aminotransferases) não demonstrou resultados significativos. Entretanto, valores do CEA alterados não podem ser desconsiderados, pois, quando averiguados isoladamente, inferem um possível risco de desenvolvimento de neoplasias do sistema digestório, principalmente na região colorretal, assim como da mama, do pulmão e do ovário.

Palavras-chave

Marcadores biológicos; Antígeno carcinoembrionário; Bilirrubina; Alanina transaminase; Aspartato aminotransferases

INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença relativamente comum, responsável por 25% de todas as causas de óbito no mundo, apresentando taxas de morbimortalidade mais expressivas em países desenvolvidos devido à expectativa de vida mais elevada e, conseqüentemente, à prevalência de doenças de caráter crônico degenerativo.^(1,2) O Brasil deverá seguir esta tendência, mais tardiamente, conforme às mudanças estruturais que alterem o quadro das desigualdades sociais que poderão influenciar na redução dos fatores responsáveis pelas mortes decorrentes de causas externas. Conforme projeções do Instituto Nacional do Câncer (Inca),⁽³⁾ estima-

se, para o biênio 2016-2017, 600 mil novos casos desta doença na população brasileira.

A mortalidade por câncer é dependente das taxas de incidência, de prevalência e da experiência de sobrevivência após o diagnóstico. Os estudos de mortalidade são úteis não apenas para a avaliação do problema de câncer em uma comunidade, mas também para a estimativa da efetividade das estratégias de prevenções primária e secundária de controle da doença, assim como para o impacto do tratamento na sobrevivência dos indivíduos acometidos.⁽⁴⁾ Embora os fatores genéticos exerçam papel fundamental na carcinogênese, a ocorrência dessa enfermidade é fortemente influenciada pela predominância de fatores externos

¹Farmacêutica-Bioquímica e Doutora em Ciências Biológicas/Universidade Federal de Pernambuco. Centro Universitário Tabosa de Almeida/Asces-Unita. Caruaru-PE, Brasil.

²Biomédico. Rede D'Or São Luiz – Hospital São Marcos – Recife-PE, Brasil.

³Biomédica. Laboratório de Análises Clínicas Gilson Cidrim – Recife-PE, Brasil.

⁴Farmacêutico. Centro Universitário Tabosa de Almeida/Asces-Unita – Caruaru-PE, Brasil.

Instituições: Centro Universitário Tabosa de Almeida/Asces-Unita-Caruaru-PE, Rede D'Or São Luiz-Hospital São Marcos e Laboratório de Análises Clínicas Gilsom Cidrim – Recife-PE, Brasil.

Artigo recebido em 29/09/2017

Artigo aprovado em 12/04/2018

DOI: 10.21877/2448-3877.201800623

que, em conjunto, são responsáveis por cerca de 80% a 90% dos casos de incidência. Dessa forma, características populacionais específicas de exposição relacionadas à dieta e nutrição, prevalência de tabagismo, viroses, exposições ambientais e ocupacionais, fatores atrelados às desigualdades sociais são, provavelmente, os principais determinantes de mortalidade.⁽⁵⁾

O câncer colorretal (CCR) representa a terceira causa de morte no mundo por neoplasia, tanto para homens, quanto para mulheres.⁽⁶⁾ Os índices de mortalidade vêm se alterando lentamente, não obstante os recentes avanços obtidos no diagnóstico precoce e tratamento. No Brasil, a evolução do CCR tem apresentado comportamento semelhante, sendo, no momento, a quinta causa mais comum de morte relacionada aos cânceres nas regiões Sul e Sudeste.⁽⁷⁾

Marcadores Tumorais

Marcadores tumorais são definidos como moléculas biológicas encontradas na circulação sanguínea, fluidos corporais ou em tecidos, como reflexo de processos fisiológicos ou patológicos. Tais marcadores não são necessariamente produtos únicos das células malignas, mas podem estar sendo expressos pelo tumor em quantidades superiores em relação às células normais. A sua detecção é efetivada por métodos laboratoriais e, assim, pode ser correlacionada com a presença e/ou com o progresso de uma neoplasia.⁽⁸⁾

A possível utilização desses marcadores como método de detecção do câncer, em indivíduos assintomáticos, tem despertado um grande interesse por parte dos pesquisadores. Em decorrência do custo elevado e da baixa especificidade desses exames, ou seja, por não indicarem precisamente o órgão afetado, na maioria das vezes, o seu uso como um método de investigação de rotina é desaconselhável. Entretanto, os marcadores tumorais são bastante valiosos para o diagnóstico, estudos prognósticos e tratamento do câncer. Nesses dois últimos casos, quando um marcador não mais é constatado na amostra sanguínea é provável que o tratamento tenha sido bem sucedido, porém o seu reaparecimento é indicativo de uma recidiva dessa doença.⁽⁹⁾

O CEA é um antígeno glicoproteico encontrado no epitélio gastrointestinal, que migra eletroforicamente na área β -globulina, geralmente associado aos carcinomas do sistema digestório, mama e pulmão, os quais comumente metastatizam para a pleura. Este antígeno tumoral é constituído por um conjunto de outras glicoproteínas semelhantes, pertencentes à família das imunoglobulinas, com peso molecular de 200 kDa, cuja principal função é promover a adesão intercelular.⁽¹⁰⁾ Trata-se de uma proteína expressa por tumores originários do tecido endodérmico, em especial os da mucosa do cólon, que possui determinantes antigê-

nicos localizados na fração proteica da molécula formada por cadeias polipeptídicas simples, sendo o componente carboidrato composto principalmente por frutose, manose, galactose, N-acetilglucosamina e N-acetil-galactosamina.⁽¹¹⁾

A dosagem do CEA e de outros analitos bioquímicos tem sido realizada em efusões pleurais na tentativa de identificar marcadores tumorais que poderiam discriminar a etiologia benigna e maligna dos tumores.⁽¹²⁾ Muitos autores sugerem a avaliação de alguns produtos tumorais, utilizando-se tanto o soro quanto o líquido pleural de indivíduos com suspeita de derrame pleural maligno. Estudos histoquímicos destacam a importância de diversos marcadores tumorais, tais como: CEA; antígenos carboidrato 125 (CA125), 19-9 (CA19-9), 15-3 (CA15-3), 72-4 (CA72-4) e 50 (CA50); gonadotrofina coriônica humana (hCG); alfafetoproteína (AFP), dentre outros.⁽¹³⁾ Na suspeita de neoplasia, esses marcadores podem sugerir a etiologia maligna do derrame pleural. A avaliação da concentração do CEA é a que tem sido mais adotada, provavelmente por se tratar de um método acessível e de fácil interpretação clínico-laboratorial. No entanto, os resultados encontrados são bastante variáveis, sendo questionados por alguns autores.^(14,15)

A detecção sérica do CEA, antígeno não específico, associa-se às outras malignidades, como as de estômago, pâncreas, gastrintestinais, mama, pulmão e ovário. Em geral, esse marcador está presente também em doenças benignas, tais como hepatopatias, pancreatites, enfisema pulmonar, tumores benignos da mama, colite ulcerativa, doença de Crohn e pólipos retais. Esse método não invasivo é utilizado na monitoração de tumores gastrintestinais, particularmente no câncer colorretal. Níveis pré-operatórios elevados são prognósticos de elevadas taxas de recidiva e de baixas taxas de sobrevida, podendo ser encontrados em metástases ósseas e hepáticas.⁽¹⁰⁾

Existem autores que afirmam que dosagens de fosfatase alcalina (FA) e gama-glutamilttransferase (GGT) contribuem para seu estadiamento e/ou acompanhamento dos enfermos submetidos à operação colorretal, por enfermidades malignas; e várias técnicas têm sido adotadas, rotineiramente, para a detecção de metástases hepáticas e acompanhamento pós-operatório. No entanto, alguns estudos afirmam que as dosagens dessas enzimas não contribuem para o diagnóstico das recidivas dos tumores colorretais.⁽¹⁶⁾

A bilirrubina é um pigmento resultante do catabolismo da hemoglobina, após a degradação (fisiológica ou patológica) dos eritrócitos. Ao passar pelo interior dos hepatócitos, a bilirrubina conjuga-se ao ácido glicurônico, transformando-se em mono e diglicuronídeo de bilirrubina, o que ocorre sob a ação de uma enzima específica, a glicuroniltransferase. Desta forma, a bilirrubina encontra-se no plasma sob duas formas distintas: I) glicuronídeos de bilirrubina e II) bilirrubina livre, não esterificada. Os glicuronídeos são solúveis em água, ao passo que a bilirrubina livre é insolúvel e está

fortemente ligada às proteínas plasmáticas, especialmente à albumina. Somente a forma conjugada de bilirrubina (fração direta, solúvel em água) é eliminada pelo fígado e rim, não sendo a forma indireta. Níveis elevados de bilirrubina, em um intervalo de variação referencial, estão associados a menores riscos de incidência e mortalidade por neoplasias, especialmente no que se refere ao câncer colorretal.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

As aminotransferases são enzimas envolvidas, sobretudo, no processo de metabolização de aminoácidos. As principais enzimas desta classe são: I) Aspartato Aminotransferase (AST), encontrada principalmente no citoplasma dos hepatócitos e II) Alanina Aminotransferase (ALT), cuja fração majoritária (80%) concentra-se na mitocôndria dos hepatócitos. O extravasamento das aminotransferases para o meio extracelular com o subsequente aumento da atividade sérica destas enzimas ocorre mediante estímulos físicos ao fígado. Em casos de dano hepatocelular leve, observa-se a predominância da forma citoplasmática (AST), enquanto que, em casos de dano severo, elevação conjunta das formas citoplasmática (AST) e mitocondrial (ALT) é factível.⁽²⁰⁾ Diversos estudos têm elencado uma relação direta entre o aumento da concentração sérica das aminotransferases e o risco de desenvolvimento e progressão de neoplasias.⁽²¹⁻²³⁾

O objetivo dessa pesquisa baseou-se na identificação de marcadores biológicos importantes, em indivíduos oncológicos, para uma possível detecção prognóstica de câncer colorretal, tais como o CEA, as aminotransferases (ALT e AST) e a bilirrubina total (BT) e suas frações direta (BD) e indireta (BI).

MATERIAL E MÉTODOS

Casuística

Prontuários arquivados de pacientes (n=80) atendidos no ambulatório e sob internação do setor de Oncologia do Hospital Barão de Lucena (HBL), localizado em Recife-PE, Brasil, foram catalogados para análise. O estudo de coorte transversal foi adotado para se avaliar a prevalência de positividade do CEA, correlacionada com os índices séricos elevados das bilirrubinas e aminotransferases.

Foram incluídos na pesquisa dados de pacientes ambulatoriais ou sob internação, de ambos os sexos, com idade superior a 14 e inferior a 80 anos. Os critérios de exclusão englobaram gestantes, recém-nascidos, crianças menores de 13 anos, indivíduos acima dos 80 anos e/ou com histórico médico de carcinoma comprovado e que foram submetidos a qualquer tipo de tratamento antineoplásico (Ex.: quimioterapia e radioterapia); assim como pacientes com processos benignos, a exemplo de outras doenças hepáticas (Ex.: cirrose, pancreatite e úlcera). Prontuários com preenchimento ilegível e com possibilidade de extravio também foram desconsiderados.

Ensaio Imunológico e Bioquímico

A análise do CEA foi feita pelo aparelho Elecsys 210 da Abbot Diagnóstica S/A, baseado no conceito da eletroquimioluminescência, com tempo total de reação de 9 a 18 minutos. As dosagens das aminotransferases e bilirrubinas foram determinadas pelo analisador de sistema randômico e turbidimétrico Hitachi 912 da Roche, com identificação das amostras por código de barras. A operação de ambos os aparelhos, de simples execução, permitiu a aquisição de informações sobre a calibração e programação dos parâmetros, por sua vez transferidas ao sistema, através de código de barras bidimensional. Esse procedimento dispensou a entrada de dados via teclado para a realização das análises imunológica e bioquímica, a partir de 10 µL de soro do indivíduo. O controle de qualidade foi realizado automaticamente, em intervalos definidos.

Processamento e Análise dos Dados

Para a análise dos dados, foram obtidas distribuições absolutas, percentuais, medidas estatísticas (média, mediana e desvio padrão) e os valores de mínimo e máximo das variáveis sexo e idade, por meio do teste estatístico Qui-quadrado de Pearson, ou o teste Exato de Fisher, quando as condições para utilização do primeiro teste não foram possíveis.

A tabulação dos dados foi realizada na planilha Excel 2003 (Microsoft Corporation), enquanto que a análise dos dados foi efetuada no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), na versão 13. A margem de erro de 5,0% ($p < 0,05$) foi adotada para efetivação dos testes estatísticos. Como base na análise dos prontuários obtidos, os seguintes valores de referência foram adotados: CEA, até 3,4 ng/mL; AST, até 38 U/L; ALT, até 41 U/L; BT, até 1,10 mg/dL; BD, até 0,40 mg/dL e BI, até 0,70 mg/dL.

Ética

A realização dessa pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário Tabosa de Almeida/Asces-Unita, sob o protocolo de nº 046/08.

RESULTADOS

De um total de 80 indivíduos, 68,8% (n=55) pertenciam ao sexo feminino, enquanto que 31,3% (n=25), ao sexo masculino, conforme Gráfico 1. A idade do grupo de estudo variou em mínima e máxima de, respectivamente, 35 e 83 anos, com média de $55,60 \pm 12,63$ anos e mediana de 56,50 anos.

O marcador biológico CEA apresentou mediana de 3,09 ng/mL, enquanto que as aminotransferases (AST e ALT) e bilirrubinas (BT, BD e BI) demonstraram valores de me-

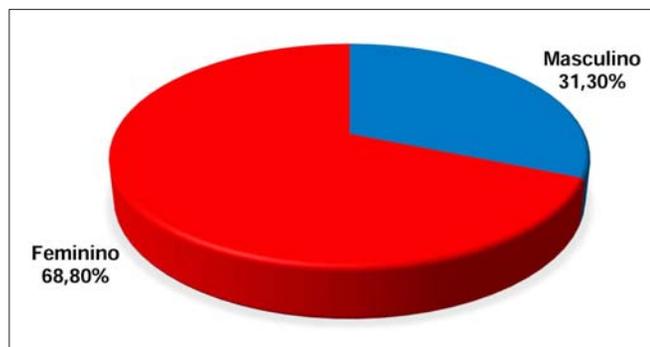


Figura 1. Distribuição dos pesquisados segundo o sexo.

diana, respectivamente, de: 22 U/L; 24 U/L; 0,60 mg/dL; 0,13 mg/dL e 0,42 mg/dL. A Tabela 1 apresenta as estatísticas dos biomarcadores CEA, AST, ALT, BT, BD e BI.

Em relação ao sexo dos pesquisados no estudo foi observado que o percentual mais elevado de indivíduos

com valores alterados, em cada marcador biológico analisado, correspondia ao sexo masculino. A maior diferença percentual foi registrada para a BI (44% vs. 18,2%), sendo este o único biomarcador que apresentou associação com o sexo em nível de significância considerado ($p < 0,05$).

Na análise dos resultados das aminotransferases e bilirrubinas, segundo os resultados do CEA, verificou-se que, com exceção de ALT, o percentual de dados com alteração foi correspondentemente mais elevado entre os pacientes que expressaram valores divergentes de CEA, mediante padrão referencial, sendo as duas maiores diferenças constatadas para BI (35,3% vs. 19,6%) e BT (17,6% vs. 8,7%). A associação entre os níveis séricos do CEA e os demais biomarcadores averiguados (AST, ALT, BT, BD e BI) não foi significativamente comprovada ($p > 0,05$). A Tabela 2 demonstra os valores das aminotransferases e bilirrubinas em relação ao CEA.

Tabela 1 - Estatísticas dos biomarcadores avaliados (CEA, AST, ALT, BT, BD e BI)

Biomarcadores	n	Estatísticas			
		Feminino	Masculino	Mediana	Q1* - Q3**
CEA (ng/mL)	80	55	25	3,09	1,98 - 9,72
AST (U/L)	80	55	25	22,0	15,0 - 29,25
ALT (U/L)	80	55	25	24,0	13,75 - 35,25
BT (mg/dL)	80	55	25	0,60	0,46 - 0,92
BD (mg/dL)	80	55	25	0,13	0,10 - 0,23
BI (mg/dL)	80	55	25	0,42	0,34 - 0,63

Q1 = quartil 1 ou percentil 25; **Q3 = quartil 3 ou percentil 75

Tabela 2 - Avaliação dos valores séricos das aminotransferases e bilirrubinas correlacionada com a determinação do CEA, categorizada como alterada ou normal

Biomarcadores	CEA (ng/mL)						Valor de p	OR e IC com 95,0%
	Alterado		Normal		Grupo Total			
	n	%	n	%	n	%		
AST (U/L)								
Alterado (>30)	9	26,5	7	15,2	16	20,0	$p^{(1)} = 0,214$	2,01 (0,66 a 6,07)
Normal (Até 30)	25	73,5	39	84,8	64	80,0		
ALT (U/L)								
Alterado (>41)	4	11,8	7	15,2	11	13,8	$p^{(2)} = 0,751$	0,74 (0,20 a 2,77)
Normal (Até 41)	30	88,2	39	84,8	69	86,3		
BT (mg/dL)								
Alterado (>1,10)	7	20,6	4	8,7	11	13,8	$p^{(2)} = 0,189$	2,72 (0,73 a 10,19)
Normal (Até 1,10)	27	79,4	42	91,3	69	86,3		
BD (mg/dL)								
Alterado (>0,40)	6	17,6	4	8,7	10	12,5	$p^{(2)} = 0,310$	2,25 (0,58 a 8,70)
Normal (Até 0,40)	28	82,4	42	91,3	70	87,5		
BI (mg/dL)								
Alterado (>0,70)	12	35,3	9	19,6	21	26,3	$p^{(1)} = 0,130$	2,24 (0,81 a 6,17)
Normal (Até 0,70)	22	64,7	37	80,4	59	73,8		
Total	34	100	46	100	80	100	-	-

DISCUSSÃO

A dosagem do CEA e de outros analitos bioquímicos tem sido realizada na tentativa de identificar marcadores tumorais capazes de discriminar a etiologia benigna ou maligna dessas neoplasias.⁽¹⁶⁾ A busca por novos biomarcadores séricos ou teciduais é um fator indispensável para o diagnóstico precoce dos cânceres. Esses marcadores deveriam ser, em tese, detectados antes mesmo do desenvolvimento macroscópico do tumor, permitindo a intervenção clínica prévia do processo da invasão, angiogênese e disseminação metastática. Com isso, alterar-se-ia de forma muito significativa o prognóstico dessa enfermidade, com maiores índices de tratamento de indivíduos e possibilidades de cura.⁽²⁴⁾ A determinação dos biomarcadores delimita uma condição na qual se pode ter a capacidade de prever o surgimento de metástases em indivíduos operados curativamente, ou seja, a quantificação sorológica de alguns marcadores prediz, com certa clareza, se o indivíduo corre risco de vir a desenvolver uma recidiva tumoral. Essa condição pode influenciar no uso da quimioterapia adjuvante e intensificar o seguimento dos pacientes, com indicação de tratamento cirúrgico para lesões extirpáveis.^(25,26)

Tendo em vista que o CEA é uma glicoproteína produzida pela célula neoplásica, acredita-se que a sua detecção é específica para o adenocarcinoma do cólon, porém, resultados alterados também puderam ser constatados em casos de carcinoma do cólon, de neoplasias malignas em vários órgãos, de tumores benignos e em indivíduos fumantes.⁽²⁷⁾ Os níveis séricos do CEA em doenças malignas divergem não apenas com o tipo de tumor, mas também com o seu estágio de progressão, sendo geralmente mais elevados em indivíduos com doença metastática. Embora o CEA não seja útil para triagem ou diagnóstico, ele tem sido indicado no acompanhamento clínico de pacientes com diversos tipos de câncer, especialmente àqueles portadores de carcinoma colorretal, nos quais os níveis pré-operatórios frequentemente estão elevados e se correlacionam com a histologia tumoral e condição patológica. Indivíduos com níveis pré-operatórios elevados, ou seja, acima de 10 ng/mL, apresentam prognóstico mais desfavorável em relação àqueles com índices inferiores ao referencial supra-citado.^(28,29)

Analisando individualmente os valores do CEA, os resultados apontaram dosagens medianas baixas em comparação com os valores de referência, do padrão para não fumantes (3,09 ng/mL vs. 3,4 ng/mL, respectivamente). As principais indicações para a dosagem desse biomarcador mostram-se nos casos de investigação prognóstica pré-operatória em câncer colorretal e nos seguimentos de indivíduos com câncer colorretal tratado.⁽³⁰⁾ Isoladamente, esses dados demonstraram que esses indivíduos são alvos

potenciais para o desenvolvimento de processos neoplásicos, destacando-se os cânceres de cólon, reto, fígado e pulmão, o que demonstra o valor desse antígeno tumoral no acompanhamento dos estados clínico e terapêutico. Contudo, deve-se lembrar que a sua dosagem também pode-se encontrar alterada em processos benignos, doenças hepáticas, pancreatite, úlcera gástrica e até no tabagismo.⁽⁶⁾

A detecção do CEA não tem valor prognóstico quando realizada como triagem, porém é possível haver correlação entre os seus níveis séricos elevados com os estágios da doença neoplásica. Entretanto, a literatura afirma que duas taxas séricas elevadas, em um intervalo de 3 a 4 semanas, em pacientes assintomáticos com doença tratada, podem indicar recidiva tumoral, na maioria das vezes, hepática. Um novo tumor primário não pode ser detectado nessa situação e a investigação clínica adicional é indicada. Basicamente, pode-se inferir que aproximadamente 25% a 50% dos indivíduos com metástases locorregionais e 95% com metástases hepáticas têm níveis de CEA constantemente elevados.⁽¹⁶⁾

Todos os biomarcadores analisados apresentaram valores medianos na faixa de variação dos padrões referenciais. Além disso, não foi possível constatar a relação conjunta entre os valores do CEA com os demais marcadores bioquímicos ($p > 0,05$), provavelmente em decorrência do reduzido n amostral.

CONCLUSÃO

A associação dos biomarcadores séricos (CEA, bilirrubinas e aminotransferases) não demonstrou resultados laboratoriais significativos. Entretanto, valores do CEA alterados não podem ser desconsiderados, pois, quando averiguados isoladamente, inferem um possível risco de desenvolvimento de neoplasias do sistema digestório, principalmente na região colorretal; assim como da mama, do pulmão e do ovário.

Agradecimentos

Aos pacientes e colaboradores do Hospital Barão de Lucena (HBL), Recife-PE, Brasil, pela permissão na aquisição dos prontuários para a realização da pesquisa.

Abstract

Objective: this research was based on the serum determination of important biological markers, in oncologic individuals, for a possible prognostic detection of colorectal cancer, such as CEA (carcinoembryonic antigen), aminotransferases (ALT and AST) and total bilirubin (TB) and its direct (DB) and indirect (IB) fractions. **Methods:** archived medical records from individuals ($n=80$), attended at the outpatient clinic and under hospitalization of the Barão de Lucena Hospital oncology sector, located in Recife, Pernambuco, Brazil, were cataloged for analysis. The cross-sectional cohort study was adopted to evaluate the prevalence of CEA positivity, correlated with elevated serum levels of bilirubins and aminotransferases. **Results:** the highest percentage of individuals with

altered values, in each biological marker analyzed, corresponded to the male sex; with the major difference observed for IB (44,0% vs. 18,2%). The percentage of altered results for AST, TB, DB and IB was correspondingly higher among individuals that expressed altered CEA values; with the two major differences verified for TB (20.6% vs. 8.7%) and IB (35.3% vs 19.6%). **Conclusion:** the association of serum biomarkers (CEA, bilirubins and aminotransferases) didn't demonstrate significant results. However, altered CEA values shouldn't be disregarded, because, when individually analyzed, infer a possible neoplasm development risk of the digestive system, mainly in the colorectal region, as well as of the breast, lung and ovary.

Keywords

Biological markers; Carcinoembryonic antigen; Bilirubin; Alanine transaminase; Aspartate aminotransferases

REFERÊNCIAS

1. Simard JF, Ekberg S, Johansson AL, Askling J. What is the impact of chronic systemic inflammation such as rheumatoid arthritis on mortality following cancer? *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):862-6.
2. Munhoz MP, Oliveira J, Gonçalves RD, Zambon TB, Oliveira LCN. Efeito do exercício físico e da nutrição na prevenção do câncer. *Revista Odontológica de Araçatuba*. 2016;37(2):9-16.
3. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2015.
4. Perera FP. Molecular epidemiology: insights into cancer susceptibility, risk assessment, and prevention. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(8):496-509.
5. Pacheco FA, Paschoal MEM, Carvalho MGC. Marcadores tumorais no câncer de pulmão: um caminho para a terapia biológica. *J Pneumol*. 2002;28(3):143-9.
6. Barrenechea JRC, Solís TH, Acevedo JLA. Antígeno carcinoembrionario en la recurrencia y sobrevida de pacientes con resección curativa de cáncer colorrectal. *Anales de la Facultad de Medicina*. 2014; 75 (2):137-43.
7. Gomes CIMR, Furtado PCF, Silva CSF, Coelho M, Rocha DC, Coutinho FLS. Estudo sobre a acurácia da colonoscopia na detecção do câncer colorretal. *Rev Méd Minas Gerais*. 2013; 23(3): 307-10.
8. Henry NL, Hayes DF. Cancer biomarkers. *Mol Oncol*. 2012;6:140-6.
9. Miranda S, Chibante AMS, Dias RM. Valor da dosagem do antígeno carcinoembrionário no diagnóstico diferencial dos derrames pleurais. *Pulmão RJ*. 1996;2(2):78-80.
10. Hoskovec D, Varga J, Konecná E, Antos F. Levels of CEA and Ca 19 - 9 in the sera and peritoneal cavity in patients with gastric and pancreatic cancers. *Acta Cir Bras*. 2012;27(6):410-6.
11. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med*. 1986; 104(1):66-73.
12. Mandorwski S, Lourenço LG, Forones NM. CA 72-4 e CEA no soro e no lavado peritoneal de doentes com câncer gástrico. *Arq Gastroenterol*. 2002;39(1):17-21.
13. Malati T. Tumour markers: an overview. *Indian J Clin Biochem*. 2007;22(2):17-31.
14. Lundin J, Roberts PJ, Kuusela P, Haglund C. The prognostic value of preoperative serum levels of CA 19-9 and CEA in patients with pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 1994;69(3):515-9.
15. Castro Júnior MAM, Rosemberg NP, Leuck Júnior I. Antígeno carcinoembrionário no diagnóstico diferencial dos derrames pleurais. *Rev Col Bras Cir*. 2005;32(1):15-7.
16. Rocklin MS, Senagore AJ, Talbott TM. Role of carcinoembryonic antigen and liver function tests in the detection of recurrent colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 1991;34(9):794-7.
17. Temme EH, Zhang J, Schouten EG, Kesteloot H. Serum Bilirubin and 10-Year Mortality Risk in a Belgian Population. *Cancer Causes Control*. 2001;12(10):887-94.
18. Zucker SD, Horn PS, Sherman KE. Serum bilirubin levels in the U.S. population: gender effect and inverse correlation with colorectal cancer. *Hepatology*. 2004;40(4):827-35.
19. Ong KL, Allison MA, Cheung BM, Wu BJ, Barter PJ, Rye KA. The relationship between total bilirubin levels and total mortality in older adults: the United States National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *PLoS One*. 2014;9(4):e94479
20. Telli EMRP, Frigeri M, Mello SR. Avaliação da atividade de enzimas hepáticas em dependentes, ex-dependentes e não usuários do etanol. *RBAC*. 2016;48(3):245-52.
21. Al-Shaiba R, McMillan DC, Angerson WJ, Leen E, McArdle CS, Horgan P. The relationship between hypoalbuminaemia, tumour volume and the systemic inflammatory response in patients with colorectal liver metastases. *Br J Cancer*. 2004;919(2):205-7.
22. Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ*. 2004;328(7446):983-9.
23. Kunutsor SK, Apekey TA, Hemelrijck MV, Calori G, Perseghin G. Gamma glutamyltransferase, alanine aminotransferase and risk of cancer: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2015;136(5):1162-70.
24. Novakvic S, Sersa G, Krosi G, Plesnicar S. CEA, MCA e CA 125 tumor markers in pregnant women. *Radiol Jugosl*. 1990;24:79-84.
25. Gervaz P, Blanchard A, Pampallona S, Mach JP, Fontollet C, Gillet M. Prognostic value of postoperative carcinoembryonic antigen concentration and extent of invasion of resection margins after hepatic resection for colorectal metastases. *Eur J Surg*. 2000;166 (7):557-61.
26. Dorrance HR, McGregor JR, McAllister EJ, O'Dwyer PJ. Bile carcinoembryonic antigen levels and occult hepatic metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(9):1292-96.
27. Priolli DG, Cardinali IA, Piovesan H, Margarido NF, Martinez CAR. Proposta para estadiamento do câncer colorretal baseada em critérios morfofuncionais. Correlação com níveis séricos do antígeno carcinoembrionário. *Rev bras Coloproct*. 2007;27(4): 374-83.
28. Choi SR, Jang JS, Lee JH, Roh MH, Kim MC, Lee WS, Qureshi W. Role of serum tumor markers in monitoring for recurrence of gastric cancer following radical gastrectomy. *Dig Dis Sci*. 2006;51 (11):2081-6.
29. Filiz AI, Sucullu I, Kurt Y, Karakas DO, Gulec B, Akin ML. Persistent high postoperative carcinoembryonic antigen in colorectal cancer patients - is it important? *Clinics (São Paulo)*. 2009;64(4):287-94.
30. Beddene L, Jouve JL. Monitoring colorectal cancer after surgical resection. *Presse Med*. 1999;28(18):651-6. [Article in French]

Correspondência

Ana Catarina Simonetti

Centro Universitário Tabosa de Almeida/Asces-Unita
Av. Portugal, nº 584, Bairro Universitário
55016-901.– Caruaru-PE, Brasil

Avaliação da qualidade e da estabilidade de amostras de soro humano para análise e armazenamento em biorrepositório

Evaluation of the quality and the stability of human samples for analysis and storage in biorepository

Leonardo André Lange¹

Caroline Galgowski¹

Anna Cecília Roncalio¹

Fabiana Sehnem¹

Gabriela Borgmann¹

Caio Mauricio Mendes de Cordova²

Resumo

Objetivo: O Estudo das Condições de Vida e Saúde de Pomerode, SC (SHIP-Brasil), conduzido pela Universidade Regional de Blumenau, visa estratificar os fatores de risco genéticos eventualmente existentes na gênese das mais variadas doenças. Para tal são necessários exames laboratoriais, antropométricos, genéticos e de imagem para a definição das mesmas e o acompanhamento de sua evolução. Este trabalho teve como objetivo avaliar a qualidade das amostras armazenadas no biorrepositório do estudo, que podem ser utilizadas para pesquisas de biomarcadores no futuro. **Métodos:** Foram avaliadas amostras de soro em jejum de 56 voluntários. Os analitos estudados foram glicose, colesterol total, creatinina e transaminase glutâmico-pirúvica (ALT), após 1, 2 e 3 anos de armazenamento a -80°C. Os resultados foram analisados com o Teste t de Student e de acordo com o Erro Permitido Máximo para cada analito. **Resultados:** Não encontramos evidências de que as amostras do Estudo SHIP-Brasil possam perder a sua qualidade após serem armazenadas por longos períodos. **Conclusão:** Os Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) estabelecidos estão adequados para o processamento e preservação das amostras.

Palavras-chave

Estudos de coortes; Marcadores biológicos; Bancos de espécimes biológicos; Estabilidade proteica; Preservação de amostras; Manejo de espécimes

INTRODUÇÃO

O presente trabalho faz parte de um estudo de coorte na população de Pomerode, SC (SHIP-Brasil; *Study of Health in Pomerode*), conduzido pela Universidade Regional de Blumenau, a fim de estratificar os fatores de risco e genéticos eventualmente existentes na gênese das mais variadas doenças. Para tal são necessários exames laboratoriais, antropométricos, genéticos e de imagem para a constatação dos mesmos e o acompanhamento de sua evolução. O estudo em Pomerode é um estudo multicêntrico tendo como âncora o projeto SHIP SC (*Study of Health in Pomerania*) conduzido na região da Pomerânia Alemã.⁽¹⁾ Este estudo já se encontra em andamento há mais de 15 anos, na Universidade de Greifswald, e a colaboração dos pesquisadores de lá conosco permitirá também a utilização dos dados obtidos na Alemanha para efeitos de compara-

ção. Pomerode é uma cidade fundada por imigrantes pomeranos que mantêm vivas a tradição e a cultura germânicas. Do ponto de vista da saúde, apresenta algumas particularidades, como elevadas taxas de suicídios e de câncer de pele e elevada mortalidade por doenças cardiovascular entre outras, combinadas com indicadores sociais considerados de primeiro mundo.

Os objetivos do trabalho foram avaliar a estabilidade das amostras de soro e assim a garantia da qualidade do processamento destas amostras para exames e armazenamento no biorrepositório do estudo, possibilitando o estabelecimento futuro de parâmetros hematológicos e bioquímicos básicos para a definição das condições de saúde e doença. Foram criados e implantados os Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) para a realização dos exames bioquímicos e hematológicos necessários ao estudo SHIP-Brasil, no que tange aos aspectos pré-analíticos e

¹Universidade Regional de Blumenau – Blumenau-SC, Brasil.

²Doutor pela Universidade de São Paulo – USP – São Paulo-SP, Brasil. Professor.

Instituição: Universidade Regional de Blumenau – Blumenau-SC, Brasil.
Suporte Financeiro: Edital FAPESC/PPSUS 2012; FURB; PIBIC/CNPq.

Artigo recebido em 02/11/2017

Artigo aprovado em 08/01/2018

DOI: 10.21877/2448-3877.201800637

pós-analíticos, notadamente os POPs para a operacionalização da coleta, transporte e processamento das amostras biológicas do estudo, os POPs para a operacionalização do Biorrepositório de Amostras Biológicas do estudo SHIP-Brasil, bem como o sistema de registro e controle das amostras e alíquotas armazenadas no Biorrepositório.

Foi assim conduzido um estudo da estabilidade das amostras de soro armazenadas no Biorrepositório do SHIP-Brasil. Para este fim, biomarcadores de diferentes naturezas químicas foram avaliados em amostras de soro armazenadas para verificar se estas mantêm a sua estabilidade durante um longo período de armazenamento após o processamento a que foram submetidas. Os biomarcadores avaliados foram glicose como representante dos carboidratos, colesterol total como representante dos lipídios, creatinina representando um catabólito nitrogenado não proteico e alanina aminotransferase (ALT) como enzima.

MATERIAL E MÉTODOS

– *Amostragem*: A população do SHIP-Brasil constituiu-se de amostragem aleatória simples por sete estratos de faixa etária e sexo a partir de 20 anos, com intervalos de 10 anos; considerando a população por sexo de cada faixa etária, prevalência de 50%, precisão de 5% (IC de 95%), 20% para perdas e 20% para análise de confundimento, calculada em 3.091 pessoas da população de 27.759 habitantes de Pomerode, SC (IBGE 2010). Para minimizar problemas com perdas e baixa adesão, a amostragem da população a ser convidada a participar do estudo foi aumentada para 4.000 indivíduos. Foram incluídos no estudo os indivíduos que residem no município há pelo menos seis meses, com 20 anos de idade ou mais. São excluídos do estudo os indivíduos que possuem qualquer limitação de ordem física ou mental que o impeçam de responder aos questionários, realizar exames, ou que se recusaram a assinar o TCLE. É aplicado um amplo questionário geral com variáveis socioeconômicas, demográficas, de estilo de vida, médico-assistenciais e mentais. São realizados ainda exames de ultrassonografia de fígado e carótidas, abdômen total e de calcâneo (para estimativa de risco de fratura óssea). A participação dos indivíduos no estudo SHIP-Brasil, bem como o uso das amostras biológicas e seus resultados, foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Regional de Blumenau sob o nº 33/2012. O estudo é financiado pelo Edital FAPESC/PPSUS 2012.

– *Amostras biológicas*: Dos participantes que assim o autorizam, são coletadas amostras de sangue total, soro, plasma, urina, saliva, *swab* nasal, de orofaringe, de língua, de bolsas gengivais (quando detectadas), raspado endocervical e fezes.⁽¹⁾ As amostras são processadas e armazenadas em ultrafreezer a -80°C.⁽²⁾ Dos voluntários do projeto

SHIP-Brasil, foram selecionados vinte do ano de 2014, formando o Grupo 1, vinte do ano de 2015, formando o Grupo 2, e vinte do ano de 2016, formando o Grupo 3. O critério de exclusão para os Grupos 1 e 2 foi o de não haver resultados laboratoriais no banco de dados do estudo, e no Grupo 3 também o de não terem sido realizados os exames no mesmo laboratório encarregado de realizar os testes a partir de 2016. O número total de amostras obtido foi 56. Cada amostra foi testada em uma nova alíquota, a partir do primeiro semestre de 2016 (2016/1), a cada seis meses (2016/2 e 2017/1), de forma a verificar uma eventual tendência significativa de alterações dos resultados. Para a análise estatística, foram excluídos os dados das dosagens discrepantes (*outliers*) cuja diferença de resultado entre o valor de referência (primeira dosagem realizada no laboratório de rotina) tenha ultrapassado 1,96 vezes o desvio padrão médio dos primeiros resultados, pela maior probabilidade de se tratarem de erros aleatórios dentro de um intervalo de confiança de 95%.

– *Processamento das amostras*: As amostras biológicas utilizadas foram de soro coletado em jejum. Essas amostras foram separadas em até 12 alíquotas de 500 µL em criotubos e armazenadas em freezer a -80°C. A cada seis meses, uma destas alíquotas foi retirada do freezer -80°C para a realização das determinações laboratoriais.

– *Avaliação laboratorial das desordens metabólicas e danos em órgãos*: Os distúrbios metabólicos e danos em órgãos nos voluntários do Estudo SHIP-Brasil foram avaliados inicialmente através dos resultados laboratoriais de hemoglobina glicada (HbA1c), glicemia em jejum, glicemia pós-sobrecarga, ALT, gama-GT, colesterol total, triglicérides, HDL-c, e creatinina sérica. Os testes foram realizados por laboratório clínico de rotina e calibrados com padrão rastreável a material de referência internacional, de acordo com as instruções dos fabricantes. Os procedimentos para o controle de qualidade dos processos foram realizados de acordo com as normas do Programa Nacional de Controle de Qualidade (PNCQ), e das normas ISO 15.189 e NBR 14.500.

– *Estudo de estabilidade*: Os exames de glicose e colesterol total foram realizados segundo metodologia Labtest (Lagoa Santa, MG, Brasil); já os exames de creatinina e ALT foram realizados segundo a metodologia da Kovalent (São Gonçalo, RJ). Nos Grupos 1 e 2 foram feitas as determinações da concentração de glicose, colesterol total e creatinina; no Grupo 3 também foi avaliada a atividade de ALT, estabelecendo-se curvas de tendência para estimativa da estabilidade dos analitos em relação aos limites de variabilidade aceitos, para que os resultados não ultrapassem o erro total permitido para as diferentes análises laboratoriais.⁽³⁾

– *Análise estatística*: Os dados obtidos foram tratados por estatística paramétrica, como o Teste t de Student,

média, desvio padrão e diferença média, com o auxílio do programa MS Excel, considerando o intervalo de confiança, de acordo com as recomendações do grupo STARD.⁽⁴⁾

RESULTADO E DISCUSSÃO

As Tabelas 1 a 4 a seguir apresentam os resultados das dosagens de glicose, colesterol total, creatinina e ALT determinadas em novas alíquotas a cada seis meses (2016/2 e 2017/1), em comparação com os resultados laboratoriais originais determinados em 2016/1. Os dados são apresentados como média e desvio padrão, valor de P calculado pelo Teste t de Student entre cada análise, bem como a di-

ferença média entre os resultados obtidos a cada semestre para efeitos de comparação com o Erro Permitido Máximo para cada analito, ou seja, 7% para Glicose, 9% para Colesterol e Creatinina, e 27,5% para ALT.⁽³⁾

Observando os dados é possível perceber que as análises realizadas em nosso laboratório de pesquisa (2016/2 e 2017/1) apresentaram, de maneira geral, diferenças em relação aos valores originais determinados pelo laboratório clínico de rotina.

Essas diferenças aparentam ser uma combinação de erro aleatório e erro sistemático. O erro aleatório fica evidente pelo maior desvio padrão em muitos de nossos resultados (Figura 1), e o erro sistemático pela discrepância de

Tabela 1. Média (desvio padrão) dos resultados dos testes de Glicose realizados a cada seis meses (2016/2, 2017/1 e 2017/2) e a diferença média entre estes (\neq Média) em alíquotas das amostras coletadas em 2014 (Grupo 1), 2015 (grupo 2) e 2016 (Grupo 3). EPM: Erro Permitido Máximo.

	2016/1	2016/2	P ¹	\neq Média ¹ (EPM=7%)	2017/1	P ²	\neq Média ² (EPM=7%)
Grupo 1 (2014)	186(31) n=15	**149(20) n=4	0,002	-21%	*177(29) n=10	0,023	7%
Grupo 2 (2015)	118(63) n=19	**163(58) n=19	<0,001	29%	**226 (131) n=19	0,001	23%
Grupo 3 (2016)	118(63) n=19	**163(58) n=19	<0,001	29%	**226 (131) n=19	0,001	23%

¹Comparação dos resultados entre 2016/2 e 2016/1; ²comparação dos resultados entre 2017/1 e 2016/2. */** : diferenças estatisticamente/extremamente significativas.

Tabela 2. Média (desvio padrão) dos resultados dos testes de Colesterol Total realizados a cada seis meses (2016/2, 2017/1 e 2017/2) e a diferença média entre estes (\neq Média) em alíquotas das amostras coletadas em 2014 (Grupo 1), 2015 (grupo 2) e 2016 (Grupo 3). EPM: Erro Permitido Máximo.

	2016/1	2016/2	P ¹	\neq Média ¹ (EPM=9%)	2017/1	P ²	\neq Média ² (EPM=9%)
Grupo 1 (2014)	234(47) n=17	151(7) n=2	0,109	-27%	200(45) n=2	0,204	0%
Grupo 2 (2015)	213(41) n=19	**198(32) n=19	0,001	-4%	**279(51) n=11	<0,001	28%
Grupo 3 (2016)	186(31) n=20	192(30) n=20	0,056	2%	**253(43) n=10	<0,001	22%

¹Comparação dos resultados entre 2016/2 e 2016/1; ²comparação dos resultados entre 2017/1 e 2016/2. */** : diferenças estatisticamente significativas.

Tabela 3. Média (desvio padrão) dos resultados dos testes de Creatinina realizados a cada seis meses (2016/2, 2017/1 e 2017/2) e a diferença média entre estes (\neq Média) em alíquotas das amostras coletadas em 2014 (Grupo 1), 2015 (grupo 2) e 2016 (Grupo 3). EPM: Erro Permitido Máximo.

	2016/1	2016/2	P ¹	\neq Média ¹ (EPM=9%)	2017/1	P ²	\neq Média ² (EPM=9%)
Grupo 1 (2014)	1,35(0,29) n=17	**0,64(0,19) n=173	<0,001	-123%	1,01(0,38) n=2	0,112	38%
Grupo 2 (2015)	0,92 (0,19) n=19	*0,58(0,10) n=4	0,018	-28%	2,04(1,67) n=2	0,082	34%
Grupo 3 (2016)	0,78(0,16) n=20	0,56(0,04) n=5	0,038	-22%	**2,34(1,17) n=193	<0,001	72%

¹Comparação dos resultados entre 2016/2 e 2016/1; ²comparação dos resultados entre 2017/1 e 2016/2. */** : diferenças estatisticamente significativas. ³Não foram excluídos os valores discrepantes da análise pois todos apresentaram uma diferença maior que 1,96x o desvio padrão dos resultados de 2016/1

Tabela 4. Média (desvio padrão) dos resultados dos testes de ALT realizados a cada seis meses (2016/2, 2017/1 e 2017/2) e a diferença média entre estes (\neq Média) em alíquotas das amostras coletadas em 2016 (Grupo 3). Nos períodos de 2014 (Grupo 1) e 2015 (grupo 2) não foram realizadas as dosagens desta enzima. EPM: Erro Permitido Máximo.

	2016/1	2016/2	P^1	\neq Média ¹ (EPM=27,5%)	2017/1	P^2	\neq Média ² (EPM=27,5%)
Grupo 3 (2016)	19(8) n=20	*17(7) n=14	0,015	-24%	**34(22) n=9	0,009	41%

¹Comparação dos resultados entre 2016/2 e 2016/1; ²comparação dos resultados entre 2017/1 e 2016/2.

*/**: diferenças estatisticamente significativas

valores que não se explica por uma linha de tendência condizente com uma eventual degradação das amostras.

Por exemplo, os valores de glicose tiveram uma diminuição significativa de 2016/1 para 2016/2 no Grupo 1, o que poderia indicar uma degradação do analito na amostra, mas a diferença foi inversa nos Grupos 2 e 3, o que só poderia ser explicado por uma concentração dos analitos por evaporação da amostra, por mal fechamento dos criotubos. Entretanto, essa concentração teria que ocorrer também com os tubos armazenados desde 2014 (Grupo 1), e não somente nos tubos de amostras mais recentes (2015 e 2016). Esse padrão, que poderia explicar uma concentração da amostra, não se observa para os resultados de colesterol entre 2016/1 e 2016/2 nos Grupos 2 e 3, observando-se o mesmo bias (erro sistemático) negativo no Grupo 1 neste período. Inclusive, entre 2016/1 e 2016/2, nos Grupos 2 e 3 as diferenças médias para o colesterol estão dentro no Erro Permitido Máximo (EPM), mas não em 2017/1 em relação a 2016/2, exceto no Grupo 1. Assim, é evidente uma combinação de erros sistemáticos e aleatórios em nossas análises, como causa da variabilidade observada. O mesmo se observa com os resultados de creatinina, com uma diferença bem maior em relação ao EPM. Para ALT, foi possível fazer a avaliação apenas no Grupo 3, pois os demais não tiveram este analito determinado em suas amostras por questões operacionais. No primeiro período (2016/1 e 2016/2), o EPM ficou dentro do limite estabelecido, apesar de o Teste t indicar que a diferença foi significativa para os novos valores menores. No segundo período (2016/2 versus 2017/1) observamos resultados maiores, o que seria indicativo de concentração da amostra, o que não é corroborado pelos resultados do primeiro período.

Para essas variações foram encontradas as seguintes possibilidades. O espectrofotômetro que foi utilizado para as análises desta pesquisa é um aparelho utilizado em aulas práticas de graduação, já um tanto antigo e que não sofre manutenção periódica e nem é submetido a um processo de controle de qualidade interno e externo. Da mesma forma, as micropipetas utilizadas têm mais de 10 anos de uso e não calibradas. Além disso, nesta pesquisa foram utilizados reagentes e padrões de marcas diferentes daqueles utilizados nos testes de rotina, o que acarreta uma variabilidade adicional.

Assim, estes dados não demonstram evidências de degradação das amostras acondicionadas no biorrepositório do Estudo SIP-Brasil, com uma linha de tendência consistente de aumento ou diminuição dos resultados ao longo do tempo.

Protocolos padronizados são necessários para obter perfis imparciais em várias dosagens em longos períodos de tempo e permitir análises estatísticas confiáveis. Fatores já determinados que podem causar variabilidade são o tempo de coagulação da amostra de sangue e temperatura a que as amostras são submetidas.⁽⁵⁾ O processamento pré-analítico é essencial para a manutenção da qualidade das amostras para a determinação de biomarcadores séricos, e mesmo assim ainda não foi totalmente caracterizado. Por exemplo, o armazenamento a temperatura ambiente, ao invés de refrigeração, antes da centrifugação, pode afetar significativamente os níveis de muitos metabólitos.⁽⁶⁾ Foi demonstrado que a coagulação do sangue a temperatura ambiente resulta em concentrações maiores de metabólitos do que sob refrigeração.⁽⁷⁾ Além disso, o tipo de tubo utilizado afeta os resultados. A utilização de tubos com gel de polímero afeta a concentração de metabólitos dos aminoácidos como alanina, prolina e treonina, de glicerolípido e metabólitos primários como ácido aconítico e ácido láctico, em comparação ao uso de tubos convencionais.⁽⁸⁾ Assim, vemos que padronização é essencial. É muito importante também que o processo garanta que as amostras venham a ser armazenadas a -80°C e o mais rapidamente possível, uma vez que muitos analitos podem não ser estáveis a temperaturas mais baixas.⁽⁹⁾ O congelamento imediato das amostras após a centrifugação é um aspecto chave, pois alguns analitos podem apresentar alteração se a demora chegar a 24 horas.⁽¹⁰⁾ Não só amostras com marcadores sensíveis, como de estresse oxidativo, mas também proteicos como Proteína C Reativa, homocisteína e ALT devem ser armazenadas a -80°C .⁽¹¹⁾ Entretanto, é necessário prever que o armazenamento a longo prazo a -80° pode preservar metabólitos e mesmo DNA por muitos anos, mas o RNA se torna instável em 5 anos de armazenamento. E de maneira geral, permanece não resolvido se o armazenamento a partir de -150°C proporciona vantagens significativas em relação a -80°C .⁽¹²⁾ Outros analitos, como marcadores urinários, podem não ser estáveis em períodos maiores que 5

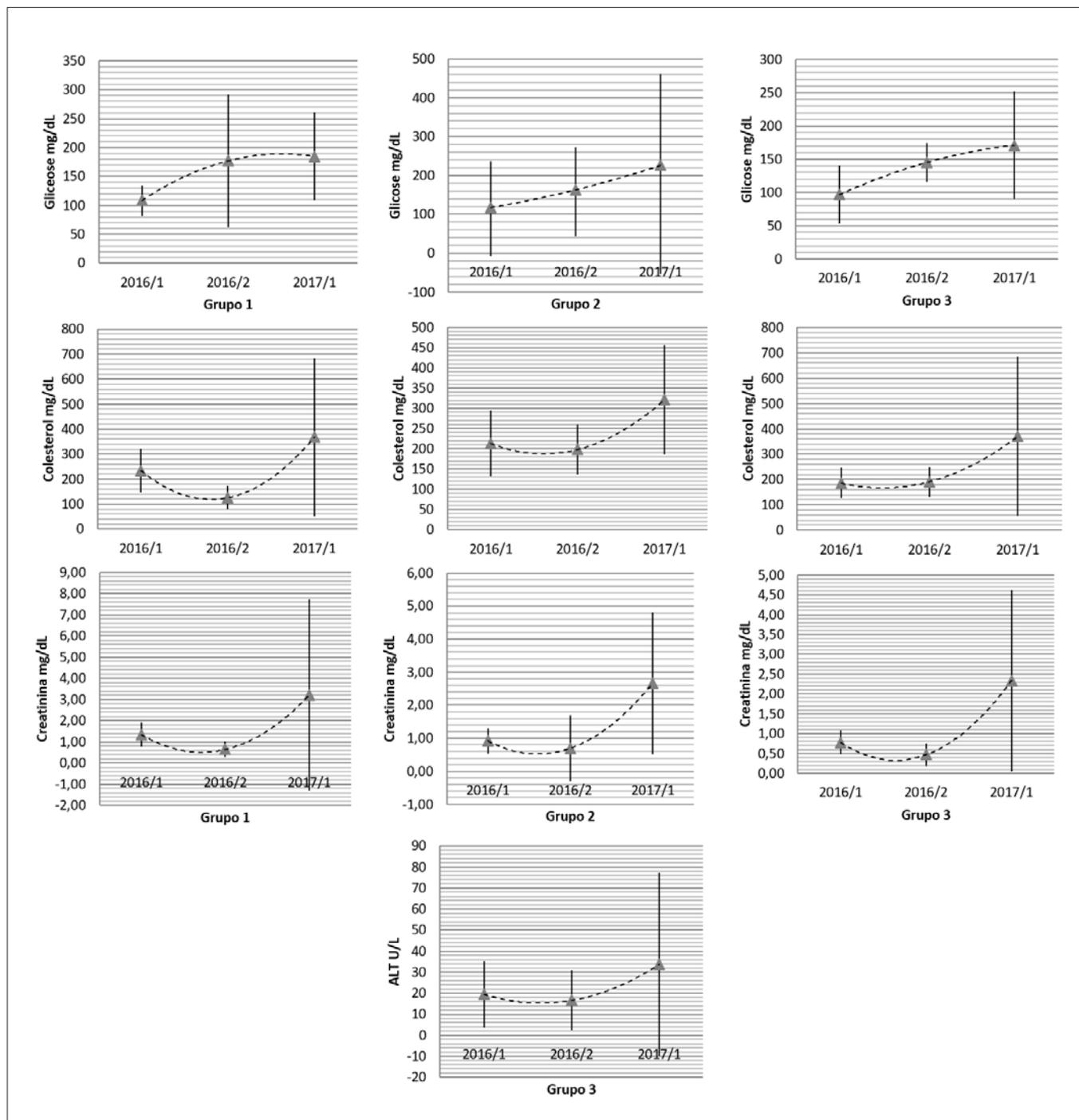


Figura 1. Distribuição com média e 1,96 vezes o desvio padrão dos resultados obtidos pelo laboratório clínico de referência (2016/1) e os dados de nosso laboratório de pesquisa (2016/2 e 2017/1), para os valores de Glicose, Colesterol, Creatinina e ALT nas amostras avaliadas, com linha de tendência polinomial. Todos os dados estão representados, sem exclusão dos valores discrepantes (outliers).

anos.⁽¹³⁾ Entretanto, para a maioria dos analitos séricos, incluindo hormônios, se espera estabilidade por ao menos 3 décadas de armazenamento, exceto alguns, que podem apresentar alteração significativa já a partir de 15 anos, como lipídeos (exceto colesterol total), apolipoproteínas, e prolactina.⁽¹⁴⁾

Apesar destas informações, continua a haver uma falta de padronização no gerenciamento de qualidade entre os biobancos e consenso sobre quais indicadores de qualidade fornecem ferramentas de desempenho ideal e informações para amostras biológicas. Ainda, é improvável que um único marcador forneça a informação ideal sobre as

amostras, mas sim um painel de marcadores que avalie a integridade molecular do seu tempo de vida parece ser necessário.⁽¹⁵⁾ Como se vê, a obtenção de amostras de alta qualidade requer a implementação de procedimentos operacionais padrão para controlar as variáveis pré-analíticas nos biobancos. Atualmente, a maioria dos biobancos não controla estas variáveis ao coletar, processar e armazenar suas amostras.⁽¹⁶⁾

De qualquer maneira, é salutar a repetição do presente estudo nesta linha, com um maior financiamento, e fazendo todas as dosagens em um laboratório clínico de referência, com um sistema de controle de qualidade analítico bem instituído, e preferencialmente o mesmo laboratório onde as determinações originais foram realizadas, para confirmar a estabilidade das amostras submetidas ao processo de alíquotamento e armazenamento do Estudo SHIP-Brasil.

Gostaríamos de ressaltar que o escopo, a natureza e a oportunidade deste estudo são inéditos no Brasil. Não se identificou na literatura revisada estudo epidemiológico nacional que além de medir a incidência ou prevalência de uma grande gama de doenças e condições, também estudasse sua possível causalidade genética, cultural e ambiental. A opção pelo município de Pomerode para este estudo justifica-se pela oportunidade de se realizar um estudo multicêntrico com o *SHIP-Study of Health in Pomerania* realizado na região da Pomerânia na Alemanha, que será capaz de fornecer dados para dimensionar a associação do fator genético, semelhante nessa população, com fatores de ordem ambiental, distintos nos dois grupos. A Universidade Regional de Blumenau possui convênio com a Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald para diversas áreas de atuação e neste estudo multicêntrico.

Este projeto representa uma grande oportunidade ao permitir comparações entre populações que apresentam grandes semelhanças relacionadas ao fator genético e cultural e grandes diferenças em relação ao fator ambiental. Os dados obtidos nesse estudo, de base populacional para Pomerode-SC, poderão servir de base para o planejamento da atenção em saúde do município. Pomerode conta com cobertura total do município com equipes de Estratégia Saúde da Família cadastradas em sistema informatizado único.

Além disso, os dados obtidos poderão servir para o controle de qualidade dos sistemas municipais, além de permitir a construção de indicadores de saúde mais precisos, e subsidiar o monitoramento e o planejamento da atenção em saúde do município, extrapolados para o Estado e o País, com base nos indicadores sociodemográficos existentes. Entretanto, para isso, é necessário que os resultados laboratoriais gerados sejam confiáveis, e que as amostras biológicas coletadas tenham sua estabilidade garantida para a realização de exames laboratoriais adicionais,

à medida que novas verbas forem captadas, ou novas tecnologias e novos biomarcadores forem sendo descobertos.

Agradecimentos

O estudo SHIP-Brasil foi financiado pelo Edital FAPESC/PPSUS 2012. Agradecemos à Universidade Regional de Blumenau pelo suporte à implantação do estudo, e em especial a todos os alunos e colaboradores envolvidos.

Abstract

Objective: *The Study of Health in Pomerode, SC (SHIP-Brazil), conducted by the University of Blumenau, aims to stratify the genetic and risk factors eventually existing in the genesis of the most varied diseases. Laboratory, anthropometric, genetic and imaging examinations are necessary to verify them and to monitor their evolution. This work aimed to evaluate the quality of the samples stored in biorepositories, such as samples of the SHIP Brazil project, which can be used for future research. Methods:* Fasting serum samples from 56 volunteers were evaluated. Glucose, total cholesterol, creatinine and glutamic-pyruvic transaminase (ALT) were measured after 1, 2 and 3 years of storage. The results were analyzed using Student's t-Test and Maximum Permitted Error for each analyte. **Results:** It was found no evidence that the SHIP-Brazil Study samples may lose their quality after being stored for long periods. **Conclusion:** The Standard Operating Procedures (SOPs) established are suitable for the processing and preservation of samples.

Keywords

Cohort studies; Biological markers; Biological specimen banks; Protein stability; Sample preservation; Specimen handling

REFERÊNCIAS

- Völzke H, Alte D, Schmidt CO, Radke D, Lörber R, Friedrich N, et al. Cohort Profile: The Study of Health in Pomerania. *Int J Epidemiol*. 2011;40(2):294-307.
- Haverstick DM & Groszback AR. Coleta de espécimes, processamento e outras variáveis pré-analíticas. In: Tietz Fundamentos de Química Clínica e Diagnóstico Molecular. Eds.: Burtis CA, Bruns DE. 7a ed., eBook, Rio de Janeiro: Elsevier, 2016, p. 15-61.
- Westgard JO. Managing quality vs. measuring uncertainty in the medical laboratory. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(1):31-40. <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>.
- Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al; STARD Group. STARD 2015: An Updated List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies. *Clin Chem* 2015;61(12):1446-52.
- Hirayama A, Sugimoto M, Suzuki A, Hatakeyama Y, Enomoto A, Harada S, et al. Effects of processing and storage conditions on charged metabolomic profiles in blood. *Electrophoresis*. 2015, doi: 10.1002/elps.201400600.
- Nishiumi S, Suzuki M, Kobayashi T, Yoshida M. Differences in metabolite profiles caused by pre-analytical blood processing procedures. *J Biosci Bioeng*. 2017 Dec 16. pii: S1389-1723(17) 30900-3.
- Jørgenrud B, Jäntti S, Mattila I, Pöhö P, Rønningen KS, Yki-Järvinen H, et al. The influence of sample collection methodology and sample preprocessing on the blood metabolic profile. *Bioanalysis*. 2015;7(8):991-1006.
- López-Bascón MA, Priego-Capote F, Peralbo-Molina A, Calderón-Santiago M, Luque de Castro MD. Influence of the collection tube on metabolomic changes in serum and plasma. *Talanta*. 2016 1; 150:681-9.

9. Jansen EHJM, Beekhof PK, Viezeliene D, Muzakova V, Skalicky J. Long-term stability of oxidative stress biomarkers in human serum. *Free Radic Res.* 2017;51(11-12):970-97.
10. Mechanic L, Mendez A, Merrill L, Rogers J, Layton M, Todd D, et al. Planned variation in preanalytical conditions to evaluate biospecimen stability in the National Children's Study (NCS). *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(12):2287-94.
11. Jansen E, Beekhof P, Viezeliene D, Muzakova V, Skalicky J. Long-term stability of cancer biomarkers in human serum: biomarkers of oxidative stress and redox status, homocysteine, CRP and the enzymes ALT and GGT. *Biomark Med.* 2015;9(5):425-32.
12. Shabihkhani M, Lucey GM, Wei B, Mareninov S, Lou JJ, Vinters HV, et al. The procurement, storage, and quality assurance of frozen blood and tissue biospecimens in pathology, biorepository, and biobank settings. *Clin Biochem.* 2014;47(4-5):258-66.
13. Schuh MP, Nehus E, Ma Q, Haffner C, Bennett M, Krawczeski CD, Devarajan P. Long-term Stability of Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury in Children. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(1):56-61.
14. Gislefoss RE, Grimsrud TK, Mørkrid L. Stability of selected serum hormones and lipids after long-term storage in the Janus Serum Bank. *Clin Biochem.* 2015;48(6):364-9.
15. Caixeiro NJ, Lai K, Lee CS. Quality assessment and preservation of RNA from biobank tissue specimens: a systematic review. *J Clin Pathol.* 2016;69(3):260-5.
16. Zhou JH, Sahin AA, Myers JN. Biobanking in genomic medicine. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(6):812-8.

Correspondência

Caio Mauricio Mendes de Cordova
Rua São Paulo 2171, Campus 3
Lab. de Bioquímica Clínica, sala A-503
89030-001 – Blumenau-SC, Brasil
Email: cmcordova@furb.br

Prevalência de disfunções tireoidianas em pacientes atendidos no Laboratório Clínico do Hospital da Polícia Militar do Estado de Goiás no período de 2015 a 2016

Prevalence of thyroid dysfunctions in patients attended at the Clinical Laboratory of the Military Police Hospital of the Goiás State in the period from 2015 to 2016

Fábio Castro Ferreira¹

Sérgio Henrique Nascente Costa²

Iasmim Ribeiro da Costa³

Resumo

Objetivo: Realizar o rastreamento da prevalência das disfunções tireoidianas dos pacientes atendidos no Laboratório Clínico do Hospital do Policial Militar de Goiás, em Goiânia, GO. **Métodos:** Foi realizada a coleta de dados de 3.365 indivíduos com idades entre 01 e 99 anos, apresentando resultados das dosagens de TSH e T4 Livre e autoanticorpos tireoidianos (antitireoglobulina e antitireoperoxidase). A metodologia utilizada foi a eletroquimio-luminescência. **Resultados:** Dos 3.365 pacientes, 31,0% eram do sexo masculino e 69,0% do sexo feminino. Desse total, 25,9% utilizavam medicamento para tireoide e 74,1% não. A classificação quanto à disfunção tireoidiana foi baseada no número de indivíduos que não realizavam uso de medicamentos para tireoide, dos quais, 81,4% apresentaram resultados normais e 18,6% resultados alterados. Dentre os resultados alterados, o hipotireoidismo subclínico apresentou prevalência de 64,9% no sexo feminino, sendo a faixa de 40 a 49 anos a mais acometida. No sexo masculino, a prevalência foi de 35,1% sendo a faixa de 50 a 59 anos a mais atingida. As mulheres apresentaram 36,1% de positividade para um ou dois dos autoanticorpos e os homens um percentual de 26,3%. Indivíduos com hipotireoidismo subclínico associado ao índice de massa corporal alterado, exibiram um percentual de 69,8%. **Conclusão:** Na triagem das disfunções tireoidianas, é indispensável a solicitação do TSH, pois esse teste aponta pequenas variações séricas dos hormônios tireoidianos, porém a adoção do T4 Livre é fundamental quando o TSH apresenta limitações. O hipotireoidismo subclínico foi mais prevalente em mulheres, sendo justificado por idade avançada, menopausa e maior procura pelos serviços de saúde.

Palavras-chave

Glândula tireoide; Hipotireoidismo; Hipertireoidismo

INTRODUÇÃO

As disfunções da tireoide representam uma classe de distúrbios predominante na clínica médica e são capazes de causar importantes alterações.⁽¹⁾ A glândula tireoide está posicionada inferiormente à laringe e estende-se sob as regiões laterais e anterior da traqueia.⁽²⁾ A função desta glândula é de elevada importância, uma vez que é responsável pela produção de três hormônios, a tiroxina (T4) e a tri-iodotironina (T3), responsáveis pela regulação do metabolismo, e a calcitonina, que está ligada à regulação da concentração de cálcio no organismo.⁽²⁾

O hormônio liberador de tireotropina (TRH), produzido no hipotálamo, exerce um controle sobre a ação da tireoide, uma vez que atua sobre a hipófise anterior, estimulando a síntese e liberação do TSH, agindo sobre a tireoide na produção e secreção do T3 e T4.⁽³⁾

A regulação da atividade desta glândula também é realizada pelo hormônio estimulador da tireoide (TSH), produzido e liberado pela hipófise anterior. De maneira mais acurada, pacientes com o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide íntegro, têm como mecanismo de controle o *feedback* negativo, em que os hormônios tireoidianos bloqueiam a liberação do TRH e do TSH, resultando assim no controle do metabolismo da glândula.⁽⁴⁾

¹Acadêmico do curso de Biomedicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia-GO, Brasil.

²Doutor em Ciências da Saúde. Professor da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia-GO, Brasil.

³Doutoranda em Biotecnologia e Biodiversidade. Professora da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia-GO, Brasil.

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

Artigo recebido em 06/11/2017

Artigo aprovado em 06/02/2018

DOI: 10.21877/2448-3877.201800639

Dentre os distúrbios tireoidianos, destacam-se o hipotireoidismo e o hipertireoidismo, que são duas condições clínicas capazes de causar impactos significativos no metabolismo do organismo humano.⁽⁵⁾ De maneira geral, os distúrbios tireoidianos têm prevalência de 0,5% a 1,0% na população geral e, em pacientes geriátricos na faixa etária acima de 65 anos, ficam em torno de 2,0% a 4,0%.⁽⁶⁾

O hipotireoidismo clínico é descrito como uma condição que decorre de valores diminuídos dos hormônios tireoidianos circulantes.⁽⁷⁾ Por conseguinte, tem-se o hipotireoidismo subclínico (HSC), caracterizado por valores normais dos hormônios tireoidianos em face de concentrações aumentadas de TSH.⁽⁸⁾

O HSC possui prevalência variável, pois é necessário considerar o tipo do estudo e a população que será analisada. De maneira geral, varia em torno de 4,0% a 10,0%, sendo de maior frequência em pessoas do sexo feminino e idosos, além de indivíduos com consumo muito aumentado de iodo na alimentação.^(7,8)

Ainda como alteração tireoidiana se menciona o hipertireoidismo clínico, que tem como característica bioquímica a elevação da produção e liberação dos hormônios tireoidianos pela glândula.⁽⁹⁾ Outra condição clínica é o hipertireoidismo subclínico, caracterizado por um quadro de valores de tiroxina livre (T4L) normais e TSH abaixo do limite inferior da normalidade entre 0,3 e 0,5 mU/L.⁽¹⁰⁾

A tireoidite autoimune crônica também conhecida como tireoidite de Hashimoto é a razão mais frequente do hipotireoidismo, e o hipertireoidismo tem como causa comum a Doença de Graves.^(4,5)

Os testes mais usados na observação da rotina diagnóstica da função tireoidiana e na sequência do tratamento do hipotireoidismo e hipertireoidismo é a dosagem do TSH e do T4L. Em relação às doenças autoimunes da tireoide, existem três antígenos tireoidianos relevantes ligados a patogênese dessas tireoidopatias, sendo eles: tireoglobulina (Tg), tireoperoxidase (TPO) e receptor de TSH (TSH-R).⁽¹⁾

Considerando a relevância do estudo sobre tireoidopatias, o objetivo deste trabalho foi realizar um rastreamento da prevalência das disfunções tireoidianas através da análise dos resultados de TSH e T4 Livre, além da investigação de causas autoimunes secundárias as disfunções nos indivíduos atendidos em um laboratório clínico do município de Goiânia-GO.

MATERIAL E MÉTODOS

Um estudo do tipo transversal, descritivo e retrospectivo foi desenvolvido baseado no banco de dados dos indivíduos atendidos no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2016, no Laboratório Clínico Coronel Vasco Martins Cardoso do Hospital do Policial Militar do Esta-

do de Goiás (HPM-GO), localizado na cidade de Goiânia, GO. A faixa etária dos indivíduos avaliados ficou entre 01 e 99 anos.

Realizou-se a análise inicial de 6.149 pacientes do banco de dados, atendidos nos anos de 2015 e 2016, adotando-se como critério de inclusão apenas os pacientes que apresentavam, no mínimo, resultados dos exames de TSH e T4L e os resultados da pesquisa dos autoanticorpos anti-tireoglobulina (anti-TG) e anti-tireoperoxidase (anti-TPO). Desta forma, o número amostral foi reduzido para 3.365 pacientes, sendo excluídos do estudo 2.784 indivíduos.

Os parâmetros avaliados no estudo consideraram idade, sexo e classificação a partir dos resultados das concentrações hormonais encontrados no soro, além dos autoanticorpos. A classificação dos resultados levou em consideração o que está descrito na literatura e nos Consensos atualizados, sendo eles: Consenso Brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo, Consenso Brasileiro para a abordagem clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos, Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo e Utilização dos testes de função tireoidiana na prática clínica (Tabelas 1 a 3).^(1,4,8,9,11)

Para realização dos testes de função tireoidiana, o equipamento utilizado foi o Cobas e 411® da marca Roche Diagnostics – com a aplicação do método de eletroquimioluminescência, com kits também da marca Roche®.

Tabela 1 - Valores referenciais do hormônio estimulador da tireoide - TSH em mU/L segundo faixa etária⁽⁸⁾

Idade	Percentil	
	2,5	97,5
1-3 anos	0,38	8,14
4-6 anos	0,66	5,15
7-11 anos	0,80	5,24
12 anos	0,66	4,88
13-19 anos	0,41	3,78
20-29 anos	0,40	3,60
30-39 anos	0,38	3,60
40-49 anos	0,44	3,90
50-59 anos	0,49	4,20
60-69 anos	0,46	4,70
70-79 anos	0,47	5,60
80+ anos	0,44	6,30

Tabela 2 - Valores referenciais do hormônio tiroxina livre (T4L) em ng/dL segundo faixa etária⁽¹¹⁾

Idade	Percentil	
	2,5	97,5
1-6 anos	0,96	1,77
7-11 anos	0,97	1,67
12-20 anos	0,98	1,63
>20 anos	0,70	1,80

Tabela 3 - Valores referenciais dos autoanticorpos da tireoide ⁽¹¹⁾

Autoanticorpos Tireoidianos	Valores	Categoria
Ac Anti TG (UI/mL)	≤115	Normal
	>115	Alterado
Ac Anti TPO (UI/mL)	≤34	Normal
	>34	Alterado
TRAb (UI/mL)	≤1,75	Normal
	>1,75	Alterado

Ac Anti TG: Anticorpo Anti-tireoglobulina. Ac Anti TPO: Anticorpo Anti-tireoperoxidase
TRAb: Anticorpo Anti-receptor de TSH

Todos os testes passaram por rigoroso controle de qualidade, sendo o controle de qualidade interno (CQI) dos testes de TSH e T4L realizado com o controle PreciControl Universal (soro controle), e dos testes de anti-tireoglobulina (anti-TG) e anti-tireoperoxidase (anti-TPO), realizado com o controle PreciControl ThyroAB, todos dentro do prazo de validade do fabricante, sendo controles específicos para o equipamento Cobas e 411® da marca Roche Diagnostics®. A finalidade dos controles é monitorar a exatidão e precisão dos ensaios realizados.

O controle externo de qualidade (CQE) adotado pelo laboratório são controles do Programa Nacional de Controle de Qualidade (PNCQ). Os lotes dos controles utilizados foram: Lote 364 (01/2015) ao lote 388 (12/2016), referentes ao período de coleta dos dados utilizados no estudo.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Pontifícia Universidade Católica de Goiás sob parecer número 235.376 de 20/03/2013.

O sistema utilizado para a elaboração de tabelas, gráficos, médias e desvio padrão foi o Microsoft Office® Excel 2013 e para análise estatística o software Bioestat 5.3.

RESULTADOS

Um total de resultados de 3.365 pacientes foi coletado do banco de dados do Laboratório Clínico Coronel Vasco Martins Cardoso, sendo que 31,0% (1047/3.365) dos indivíduos eram do sexo masculino e 69,0% (2318/3.365) do sexo feminino.

Dos 3.365 pacientes do estudo, 74,1% (2.494/3.365) dos indivíduos não utilizavam nenhum tipo de medicamento para tireoide e 25,9% (871/3.365) faziam uso de medicamentos específicos para disfunções da tireoide.

No total de indivíduos que não faziam uso de medicamento para tireoide, 74,1% (2.494/3.365), foi realizada a classificação quanto à disfunção tireoidiana. Desses 2.494, 81,4% (2.032/2.494) indivíduos apresentavam resultados normais e 18,6% (462/2.494) apresentavam resultados alterados.

O cálculo da média e do desvio padrão dos resultados de TSH e T4 Livre, dos 2.032 pacientes eutireoideos, evidenciou que o TSH foi de $2,1 \pm 0,9$ mUI/L e o T4 Livre foi de $1,2 \pm 0,2$ ng/dL.

Em relação aos pacientes com disfunção tireoidiana, classificados pelo estudo, a Tabela 4 mostra a distribuição de indivíduos com hipotireoidismo subclínico e clínico, classificados de acordo com idade e gênero declarado. Observa-se que, no sexo feminino, o hipotireoidismo subclínico

Tabela 4 - Distribuição de indivíduos com hipotireoidismo subclínico e clínico de acordo com idade e gênero (n=415)

idade	Feminino (n=270)		Masculino (n=145)	
	Hipotireoidismo Subclínico*	Hipotireoidismo Clínico	Hipotireoidismo Subclínico*	Hipotireoidismo Clínico
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)
1-3 anos	0 (0/261)	0 (0/9)	0 (0/141)	0 (0/4)
4-6 anos	0 (0/261)	0 (0/9)	0,7 (1/141)	0 (0/4)
7-11 anos	0,7 (2/261)	0 (0/9)	0 (0/141)	50,0 (2/4)
12 anos	0 (0/261)	0 (0/9)	0 (0/141)	0 (0/4)
13-19 anos	5,0 (13/261)	0 (0/9)	8,0 (11/141)	0 (0/4)
20-29 anos	16,5 (43/261)	0 (0/9)	3,5 (5/141)	0 (0/4)
30-39 anos	16,1 (42/261)	0 (0/9)	9,2 (13/141)	0 (0/4)
40-49 anos	23,4 (61/261)	11,1 (1/9)	23,4 (33/141)	25,0 (1/4)
50-59 anos	20,7 (54/261)	0 (0/9)	31,9 (45/141)	0 (0/4)
60-69 anos	12,6 (33/261)	33,3 (3/9)	17,0 (24/141)	0 (0/4)
70-79 anos	4,6 (12/261)	44,5 (4/9)	4,2 (6/141)	0 (0/4)
80+	0,4 (1/261)	11,1 (1/9)	2,1 (3/141)	25,0 (1/4)
TOTAL	100,0 (261/261)	100,0 (9/9)	100,0 (141/141)	100,0 (4/4)
Média de TSH (mUI/L)	5,9	53,5	6,8	70,6

* Teste G, $p=0,0002$ (considerando idades de 13-19 até 80+ de ambos os grupos analisados)

teve uma prevalência de 10,5% (261/2.494), sendo a faixa etária de 40 a 49 anos a mais acometida, com um percentual de 23,4% (61/261), e, para o hipotireoidismo clínico, a prevalência encontrada foi de 0,3% (9/2.494), onde a faixa de 70 a 79 anos mostra-se mais prevalente com 44,5% (4/9)

Por outro lado, em relação ao sexo masculino, houve 5,7% (141/2.494) de casos de hipotireoidismo subclínico, onde o intervalo de idade mais frequente se encontra entre 50 a 59 anos, com um percentual de 31,9% (45/141) e a maior frequência de hipotireoidismo clínico teve um percentual de 0,2% (4/2.494), sendo a faixa entre 7 a 11 anos a mais prevalente, com 50,0% (2/4).

É importante ressaltar que o número amostral foi consideravelmente baixo para o diagnóstico do hipotireoidismo clínico em ambos os sexos.

A Tabela 5 apresenta a distribuição de pacientes com hipertireoidismo subclínico e clínico de acordo com a idade e gênero declarado. Os indivíduos do sexo feminino que

apresentaram maior prevalência de hipertireoidismo subclínico, apresentaram um percentual de 1,0% (24/2.494) e a faixa de 50 a 59 anos a mais atingida, com um percentual de 29,2% (7/24) e a maior frequência de hipertireoidismo clínico mostrou um percentual de 0,4% (11/2.494) onde duas faixas de idade apresentaram maior número de casos, sendo elas de 30 a 39 anos e de 60 a 69 anos com um percentual de 27,3% (3/11) em ambas.

Em relação ao sexo masculino, observou-se uma frequência de 0,4% (10/2.494) de indivíduos compatíveis com hipertireoidismo subclínico, com 30,0% (3/10) na faixa de 50 a 59 anos e para o hipertireoidismo clínico, o percentual encontrado foi de 0,1% (2/2494), com duas faixas de idade mais prevalentes, de 30 a 39 e 60 a 69 anos, com percentual de 50,0% (1/2) em ambas.

É importante ressaltar que o número amostral foi consideravelmente baixo para o diagnóstico do hipertireoidismo clínico no sexo masculino.

Tabela 5 - Distribuição de indivíduos com hipertireoidismo subclínico e clínico de acordo com idade e gênero (n=47)

idade	Feminino (n=35)		Masculino (n=12)	
	Hipertireoidismo Subclínico*	Hipertireoidismo Clínico	Hipertireoidismo Subclínico*	Hipertireoidismo Clínico
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)
20-29 anos	8,3 (2/24)	0 (0/11)	10,0 (1/10)	0 (0/2)
30-39 anos	8,3 (2/24)	27,3 (3/11)	0 (0/10)	50,0 (1/2)
40-49 anos	20,8 (5/24)	9,1 (1/11)	10,0 (1/10)	0 (0/2)
50-59 anos	29,2 (7/24)	18,1 (2/11)	30,0 (3/10)	0 (0/2)
60-69 anos	25,0 (6/24)	27,3 (3/11)	20,0 (2/10)	50,0 (1/2)
70-79 anos	4,2 (1/24)	9,1 (1/11)	20,0 (2/10)	0 (0/2)
80+	4,2 (1/24)	9,1 (1/11)	10,0 (1/10)	0 (0/2)
TOTAL	100,0 (24/24)	100,0 (11/11)	100,0 (10/10)	100,0 (2/2)
Média de TSH (mUI/L)	0,2	3,5	0,3	3,3

* Tabuladas faixas etárias de pacientes que apresentaram casos de hipertireoidismos

**Não houve casos de hipertireoidismo em pacientes menores que 20 anos de idade

***Teste G, p=0,7037

A Tabela 6 evidencia a relação de pacientes que apresentaram autoanticorpos tireoidianos normais e alterados. Dentre os pacientes que tinham dosagens de autoanticorpos normais, o sexo feminino apresentou um percentual de 63,9% (23/36) e o sexo masculino exibiu uma porcentagem de 73,7% (14/19). Para os pacientes que apresentaram os dois autoanticorpos alterados (positivos), no sexo feminino houve uma prevalência de 16,7% (6/36) e no sexo masculino não houve positividade para os dois autoanticorpos.

O Gráfico 1 mostra a estratificação dos medicamentos utilizados no tratamento de hipotireoidismo e hipertireoidismo. Dos 871 pacientes que relataram o uso de medicamentos para disfunção tireoidiana, 21,1% (184/871) eram do sexo masculino e 78,9% (687/871) do sexo feminino. Observou-se

Tabela 6 - Distribuição de indivíduos com autoanticorpos normais e alterados de acordo com o gênero (n=55)

Ac Anti-TPO (UI/mL)	Autoanticorpos Tireoidianos				Total
	Ac Anti-TG (UI/mL)				
	≥115	>115	≥115	>115	
	Sexo Feminino (n=36)		Sexo Masculino (n=19)		
≥34	63,9% (23/36)*	2,7% (1/36)	73,7% (14/19)*	5,3% (1/19)	70,9% (39/55)
>34	16,7% (6/36)	16,7% (6/36)*	21,0% (4/19)	0 (0/19)*	29,1% (16/55)
Total	100,0% (36/36)		100,0% (19/19)		100,0% (55/55)

Ac Anti-TG: Anticorpo Anti-tireoglobulina; Ac Anti-TPO: Anticorpo Anti-tireoperoxidase

*Teste G, p=0,0228 (comparando pacientes com os dois autoanticorpos normais e alterados entre o sexo masculino e feminino).

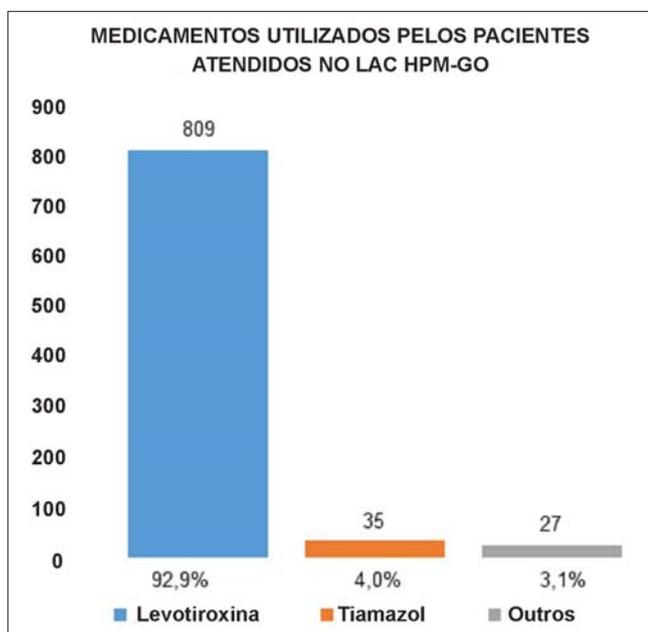


Gráfico 1 - Estratificação dos medicamentos utilizados no tratamento de hipotireoidismo e hipertireoidismo (n=871).

que o medicamento mais indicado para o tratamento de disfunções hormonais tireoidianas foi a Levotiroxina, com percentual de 92,9% (809/871), seguido pelo Tiamazol com 4,0% (35/871) e Outros com 3,1% (27/871).

A Tabela 7 destaca a classificação do diagnóstico nutricional dos pacientes que fazem uso de medicamento para tireoide ou não. Dos pacientes que estão em uso de terapia medicamentosa para doenças da tireoide, a maior

prevalência apresentou um índice de massa corpórea alterado, classificado como sobrepeso (≥ 25 e < 30) com percentual de 40,5% (174/430), em associação com uma média também alterada ($\chi=27,4$). Os pacientes que relataram não realizar nenhuma terapia medicamentosa apresentaram de igual forma, um IMC alterado, com prevalência de sobrepeso, mostrando percentual de 37,3% (615/1646) também associado a uma média alterada ($\chi=27,3$). A análise estatística através do teste G evidenciou que existe diferença significativa entre o grupo de pacientes que fazem uso de medicação específica para tireoide e o grupo que não utiliza nenhum tipo de terapia medicamentosa para disfunções tireoidianas sendo $p < 0,05$.

A Tabela 8 traz informações referentes a pacientes com diagnóstico de disfunções tireoidianas e eutireoideos associado ao índice de massa corporal (IMC). Foram adotados apenas os dados de indivíduos que apresentaram os resultados dos exames de TSH e T4L, bem como os dados de peso e altura para realização do cálculo do IMC.

Observou-se que os pacientes com provável diagnóstico de hipotireoidismo subclínico tiveram uma prevalência de 40,6% (84/207) para diagnóstico nutricional de sobrepeso e 28,0% (58/207) para obesidade. Comparado com os pacientes eutireoideos, observa-se que para o diagnóstico de sobrepeso, houve uma prevalência de 36,4% (511/1403) e para obesidade um percentual de 23,2% (325/1.403), sendo semelhantes aos dois grupos analisados.

Em relação ao hipotireoidismo clínico, a prevalência maior foi observada nos pacientes com sobrepeso 55,6% (5/9).

Tabela 7 - Classificação dos indivíduos segundo utilização ou não de terapia medicamentosa para tireoide (n=2.076)

IMC	Em Uso*		Não Uso**		Diagnóstico Nutricional
	% (n) ‡	$\chi \pm DP$	% (n) ‡	$\chi \pm DP$	
<18,5					Baixo peso
$\geq 18,5$ e <25	28,6 (123/430)	22,7 \pm 1,39	34,3 (564/1646)	22,4 \pm 1,70	Adequado ou Eutrófico
≥ 25 e <30	40,5 (174/430)	27,4 \pm 1,45	37,3 (615/1646)	27,3 \pm 1,38	Sobrepeso
≥ 30	29,3 (126/430)	33,8 \pm 5,17	23,6 (388/1646)	33,7 \pm 3,60	Obesidade
Total	100,0 (430/430)		100,0 (1.646/1.646)		100,0% (2.076/2.076)

*Pacientes em uso de terapia medicamentosa para tireoide

**Pacientes sem uso de terapia medicamentosa para tireoide

‡Teste G, $p=0,0003$

Tabela 8 - Associação de pacientes com diagnóstico de disfunções tireoidianas e eutireoideos associado ao índice de massa corporal (IMC) (n=1.637)

IMC	Condição Clínica					
	Hipotireoidismo Subclínico*	Hipotireoidismo Clínico	Eutireoidismo*	Hipertireoidismo Subclínico	Hipertireoidismo Clínico	Diagnóstico Nutricional
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	
< 18,5	5,8 (12/207)	0 (0/9)	4,6 (65/1403)	0 (0/10)	25,0 (2/8)	25,0 (2/8)
$\geq 18,5$ e <25	25,6 (53/207)	22,2 (2/9)	35,8 (502/1403)	10,0 (1/10)	37,5 (3/8)	Adequado ou Eutrófico
≥ 25 e <30	40,6 (84/207)	55,6 (5/9)	36,4 (511/1.403)	70,0 (7/10)	37,5 (3/8)	Sobrepeso
≥ 30	28,0 (58/207)	22,2 (2/9)	23,2 (325/1.403)	20,0 (2/10)	0 (0/8)	Obesidade
Total	100,0 (207/207)	100,0 (9/9)	100,0 (1.403/1.403)	100,0 (10/10)	100,0 (8/8)	100,0% (1.637/1.637)

*Correlação Linear de Pearson, $p=0,1128$

Para o hipertireoidismo subclínico, a prevalência maior foi nos indivíduos também com diagnóstico nutricional de sobrepeso, 70,0% (7/10), comparando com o grupo de eutireoideos, também foi a categoria com maior frequência, 36,4% (511/1.403). Observando o grupo de indivíduos com hipertireoidismo clínico, houve uma prevalência de 37,5% (3/8) tanto em pacientes com um índice de massa corporal adequado, quanto para indivíduos com sobrepeso. Comparando com pacientes eutireoideos, as frequências maiores também foram encontradas nas mesmas categorias, sendo 35,8% (502/1.403) para indivíduos com IMC adequado e 36,4% (511/1.403) para pacientes com IMC na categoria sobrepeso.

DISCUSSÃO

O hormônio tireoestimulante (TSH) tem sido qualificado como teste inicial franco para detecção de condições primárias de hipotireoidismo e hipertireoidismo na prática clínica.⁽¹⁾

A determinação da concentração do TSH vem sendo empregada na triagem de pacientes com possível diagnóstico de disfunções da tireoide, principalmente quando se trata do hipotireoidismo subclínico. Essa razão se dá porque indivíduos que possuem a atividade hipotálamo-hipofisária normal podem sofrer pequenas variações séricas dos hormônios tireoidianos levando a altas variações séricas do TSH, sendo esse hormônio ideal para apontar alterações discretas na síntese tireoidiana.^(12,13)

Porém, na investigação da função tireoidiana é importante que outros testes hormonais, como a tiroxina livre (T4L), sejam adotados devido a casos especiais em que o TSH apresente limitações no uso diagnóstico.⁽¹⁾

A incidência de disfunções tireoidianas no presente estudo mostrou uma maior prevalência de hipotireoidismo subclínico em mulheres, com percentual de 10,5%, onde a faixa etária de 40 a 49 anos apresentou maior número de casos, com 23,4%, e em homens o percentual foi de 5,7% onde a faixa etária ficou entre 50 e 59 anos com 31,9%. Esses dados diferem do estudo realizado por Santos e Pinto,⁽¹⁴⁾ no município de Carazinho-RS, onde encontraram uma prevalência de hipotireoidismo subclínico de 20,7% em mulheres, e, na faixa etária de 51 a 60 anos, percentual de 25,0%; em pacientes do sexo masculino uma prevalência de 21,2%, com maior frequência na faixa entre 61 e 70 anos, representando 36,4%.

A prevalência de hipotireoidismo clínico em mulheres mostrou um índice de 0,3% e se concentrou na faixa etária de 70 a 79 anos, com incidência de 44,5%, e, em homens, a prevalência foi de 0,2%, sendo a faixa entre 7 a 11 anos a mais acometida, com 50,0%. Moraes et al.⁽¹⁵⁾ analisaram de forma similar e encontraram uma frequência de 34,21% de casos em idosos do sexo feminino com idade acima de

60 anos e 13,63% de casos em indivíduos homens na faixa de 1 a 18 anos, sendo prevalências menores em relação às detectadas neste estudo.

Em relação ao hipertireoidismo subclínico, o sexo feminino apresentou 1,0%, sendo prevalente a faixa de 50 a 59 anos com percentual de 29,2%, e no sexo masculino a frequência foi de 0,4%, sendo a mesma faixa de idade a mais acometida, com 30,0%. Santos e Pinto⁽¹⁴⁾ analisaram os casos de hipertireoidismo subclínico e obtiveram prevalências maiores, sendo de 2,4% em mulheres, em que a faixa etária entre 41 e 70 anos foi a mais prevalente, com 11,4%, e 1,6% em homens, com maior frequência na faixa etária entre 41 e 70 anos, representando um percentual de 7,2%.

Observou-se neste estudo que a frequência de hipertireoidismo clínico no sexo feminino foi de 0,4%, sendo encontrada em duas faixas de idade, de 30 a 39 anos e de 60 a 69 anos, com um percentual de 27,3% para ambas, e para o sexo masculino houve um percentual de 0,1%, onde as faixas etárias mais frequentes foram entre 30 a 39 e 60 a 69 anos com percentual de 50,0%. Ainda no mesmo estudo de Santos e Pinto,⁽¹⁴⁾ os mesmos encontraram prevalências maiores de hipertireoidismo, sendo 2,8% em mulheres, não havendo diferença da prevalência entre as faixas de idade, tendo em média um percentual de 2,9%, e no sexo masculino, 2,2% dos homens apresentaram hipertireoidismo, não havendo também prevalência desta por faixa etária.

Em relação aos autoanticorpos da tireoide, no sexo feminino houve um percentual de 63,9% normais e 36,1% para um ou dois dos autoanticorpos alterados, e no sexo masculino, a prevalência foi representada por 73,7% normais e 26,3% para um dos autoanticorpos alterados. Esses dados se assemelham ao estudo realizado por Erbes et al.,⁽¹⁶⁾ que encontraram 28,6% de positividade para um ou dois dos autoanticorpos tireoidianos e 71,4% apresentaram normalidade para os mesmos.

Os pacientes atendidos no LAC HPM-GO que utilizavam alguma terapia medicamentosa tiveram a Levotiroxina como a formulação mais utilizada, representando um percentual de 92,9%. Isso pode ser justificado por uma maior recomendação da clínica médica, pois a Levotiroxina é a formulação mais satisfatória para a reposição hormonal, sendo um dos medicamentos mais utilizados no tratamento do hipotireoidismo. O medicamento utilizado no tratamento do hipertireoidismo foi o Tiamazol com percentual de 4,0%, sendo o fármaco recomendado no tratamento de adultos e crianças.⁽¹⁷⁾

Na comparação do índice de massa corporal (IMC) dos indivíduos que utilizavam algum tipo de terapia medicamentosa para disfunções da tireoide e para aqueles que não faziam uso de nenhum tipo de medicamento, os dois grupos apresentaram média de IMC elevado, com prevalência de sobrepeso para os dois grupos analisados,

com diferença estatística significativa quando comparados ($p < 0,05$). Não foram localizados trabalhos com variáveis iguais ou semelhantes ao deste estudo.

Na análise comparativa dos pacientes que apresentaram algum tipo de disfunção tireoidiana e pacientes com resultados de exames normais, comparando o IMC dos grupos com disfunção e eutireoideos, observou-se que a maioria apresentou índices de massa corpórea alterados e semelhante uns aos outros quanto ao percentual apresentado, porém não houve diferença estatística na correlação do grupo classificado com hipotireoidismo subclínico e eutireoidismo relacionados com o IMC, sendo $p > 0,05$.

O hipotireoidismo subclínico associado ao IMC alterado foi mais prevalente (69,8%) quando comparado com pacientes eutireoideos (59,6%). Verma et al.⁽¹⁸⁾ realizaram um estudo na cidade de Hyderabad, na Índia, e encontraram frequências menores nos pacientes com hipotireoidismo subclínico, sendo um índice de 34,0% com IMC alterado.

CONCLUSÃO

O estudo mostrou que a disfunção mais frequente foi o hipotireoidismo subclínico, concordando assim com a literatura atual e os consensos sobre tireoide no Brasil, sendo dez vezes mais elevado em relação ao hipotireoidismo clínico.

Neste estudo, o hipotireoidismo subclínico e clínico em mulheres mostrou-se mais prevalente, principalmente em idades mais avançadas, corroborando com estudos que mostram maior acometimento das doenças tireoidianas em mulheres durante o período de menopausa, onde ocorrem alterações hormonais significativas.^(20,21)

Este estudo também indicou que de maneira geral, os pacientes de ambos os sexos apresentaram maior prevalência do hipotireoidismo subclínico, e o maior acometimento também foi encontrado em idades mais avançadas, mostrando que a idade é outro aspecto que interfere na fisiologia normal da glândula.⁽²²⁾

Além disso, é importante observar que a prevalência dessas disfunções pode variar quando levado em consideração os fatores analisados como idade, sexo, raça, grau de iodo na dieta, população específica e o valor de referência do TSH utilizado para diagnóstico dessas tireoideopatias.⁽⁴⁾

Observou-se ainda que existe uma maior prevalência de hipotireoidismo subclínico quando comparado com o percentual de pacientes com diagnóstico de hipertireoidismo subclínico e clínico. É importante ressaltar que o número amostral para cada classificação foi bastante heterogêneo.

Outro resultado importante nos achados deste estudo foi a prevalência do índice de massa corporal associado ao

hipotireoidismo, concordando com a literatura, uma vez que essa condição clínica cursa com a diminuição do metabolismo corpóreo, geralmente resultando no excesso de peso.⁽²⁾

Para um diagnóstico mais acurado das disfunções tireoidianas é de fundamental importância que os testes hormonais sejam constituídos no mínimo pelo TSH e T4L, aumentando assim o valor preditivo positivo para detecção de tireoideopatias. Desta forma, a recomendação da Associação Americana de Tireoide⁽¹⁹⁾ se torna imprescindível, pois propõe que adultos comecem a realizar uma triagem a partir da determinação do TSH, iniciando aos 35 anos de idade e, logo após, a cada cinco anos, principalmente indivíduos do sexo feminino por terem maior prevalência de disfunções tireoidianas.

Agradecimentos

Agradeço à equipe do Laboratório Clínico Coronel Vasco Martins Cardoso do Hospital do Policial Militar do Estado de Goiás pelo auxílio e por ter cedido os dados para realização deste estudo, aos meus professores, minha família e amigos por todo apoio na realização deste trabalho.

Abstract

Objective: Carry out the screening of the prevalence of thyroid dysfunctions of patients attended at the Clinical Laboratory of the Military Police Hospital of Goiás, Goiânia-GO. **Methods:** Data were collected from 3.365 individuals aged between 1 and 99 years, presenting TSH and free T4 dosages and thyroid autoantibodies (anti-thyroglobulin and anti-thyroperoxidase). The methodology used was electrochemiluminescence. **Results:** Of the 3.365 patients, 31.0% were male and 69.0% female. Of this total, 25.9% used thyroid medication and 74.1% did not. The classification for thyroid dysfunction was based on the number of individuals who did not use thyroid medications, where 81.4% had normal results and 18.6% had altered results. Among the altered results, subclinical hypothyroidism had a prevalence of 64.9% in females, and the age range from 40 to 49 years was the most affected. In the male sex, the prevalence was 35.1%, with the age group 50 to 59 being the most affected. The women had 36.1% of positivity for one or two of the autoantibodies and the men a percentage of 26.3%. Individuals with subclinical hypothyroidism associated with the altered body mass index, exhibited a percentage of 69.8%. **Conclusion:** In the screening of thyroid dysfunctions, the request for TSH is indispensable, since this test indicates small serum variations of the thyroid hormones, but the adoption of Free T4 is fundamental when the TSH has limitations. Subclinical hypothyroidism was more prevalent in women, being justified by advanced age, menopause and greater demand for health services.

Keywords

Thyroid gland; Hypothyroidism; Hyperthyroidism

REFERÊNCIAS

1. Carvalho GA de, Luhm Silva Perez C, Ward LS. Utilização dos testes de função tireoidiana na prática clínica. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013;57(3):193-204.
2. Guyton AC, Hall JE. Hormônios Metabólicos da Tireoide. Tratado de Fisiologia Médica. 12ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011, p. 955-967.

3. Ribeiro MLS, Affonso LFS. Hormônios Tireoidianos. In: Kanaan S, et al. *Bioquímica Clínica*. 1ª ed. São Paulo: Atheneu/Universidade Federal Fluminense; 2008, p. 217-230.
4. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Andrada NC, Bravo PP, et al. Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57(4):265-99.
5. Oliveira V, Maldonado RR. Hipotireoidismo e hipertireoidismo - Uma breve revisão sobre as disfunções tireoidianas. *Interciência & Sociedade*. 2014;3(2): 36-44.
6. Freitas MC, Lima LHC. Diagnóstico e tratamento do hipotireoidismo. *Endocrinologia Clínica*. São Paulo: Medsi, 2001, p. 219-235.
7. Nogueira CR. Hipotireoidismo. Projeto Diretrizes: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina., p. 1-11, 2005.
8. Sgarbi JA, Teixeira PFS, Maciel LMZ, Mazeto GMFS, Vaisman M, Junior RMM, et al. Consenso brasileiro para a abordagem clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013; 57(3):166-83.
9. Maia AL, Scheffel RS, Meyer ELS, Mazeto GM, Carvalho GA de, Graf H, et al. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57(3):205-32.
10. Bandeira F, Graf H, Griz L, Faria M, Lazaretti-Castro M. *Endocrinologia e Diabetes*. 2a ed. Rio de Janeiro: Científica; 2009, p.191.
11. Roche Diagnostics®. Reference Intervals for Children and Adults. Elecsys Thyroid Tests. Cobas®. Germany; 2009.
12. Stockigt JR. Free thyroid hormone measurement: A critical appraisal. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30:265-89.
13. Lazzari R, Beck ST. Avaliação da função tireoidiana em mulheres com idade superior a 45 anos no município de Sobradinho, RS. *Rev. Bras. Anal. Clin*. 2013;45(1-4):14-8.
14. Santos K, Pinto AB. Prevalência de alterações dos hormônios TSH e T4 livre em pacientes atendidos em um laboratório de análises clínicas do município de Carazinho, RS. *Rev. Bras. Anal. Clin*. 2013;45(1-4):45-8.
15. Moraes SR, Cintra TJDS, Cardoso CE, Côrtes PPR. Hipotireoidismo em pacientes do SUS no município de Vassouras/RJ. *Almanaque Multidisciplinar de Pesquisa*. 2017;1(2):18-27.
16. Erbes JM, Ronsoni MF, Colombo BS, Correa CG, Hohl A, Lee SVS. Prevalência de autoimunidade tireoidiana em portadores de diabetes tipo 1 atendidos no Hospital Universitário em Florianópolis. *ACM Arq. Catarin. Med*. 2014;43(3):46-53.
17. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Farmacologia básica e clínica*. 12ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
18. Verma A, Jayaraman M, Kumar HK, Modi KD. Hypothyroidism and obesity. *Saudi Med J*. 2008;29(8):1135-8.
19. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med*. 2000; 160(11):1573-5. Erratum in: *Arch Intern Med*. 2001;161(2):284.
20. Mazzaferri EL. Evaluation and management of common thyroid disorders in women. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176(3):507-14.
21. Oral E, Senturk LM, Hallac M, Edil E, Ertungealp E. Screening for thyroid disease at the menopause clinic. 2002; *Climateric* 5(suppl 1):162.
22. Romaldini JH, Sgarbi JA, Farah CS. Disfunções mínimas da tireoide: Hipotireoidismo subclínico e hipertireoidismo subclínico. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004;48(1):147-58.

Correspondência

Fábio Castro Ferreira

*Avenida Universitária, nº 1440 - Setor Leste Universitário
74610090 – Goiânia-GO, Brasil*

Análise da profilaxia pós-exposição ao HIV em um hospital de doenças infecciosas em Fortaleza, CE

HIV post-exposure prophylaxis in a hospital of infectious diseases in Fortaleza, CE

Mércia Bezerra Guimarães Carneiro¹
Darcielle Bruna Dias Elias²

Resumo

Objetivo: O estudo objetivou analisar a profilaxia pós-exposição ao HIV realizada em hospital de doenças infecciosas em Fortaleza - CE. **Métodos:** Trata-se de estudo descritivo, realizado com dados secundários coletados da Ficha de Acompanhamento de 858 pacientes atendidos durante o ano de 2014. **Resultados:** A maioria das pessoas atendidas era do sexo feminino (63,3%), com média de idade de 31,4 anos ($dp \pm 11,15$) e 67% dos atendimentos foram ocasionados por exposição ocupacional. O tratamento foi indicado para a maioria dos pacientes (63,7%). O seguimento é composto por três consultas de retorno: a primeira consulta, após seis semanas, é chamada de acompanhamento 2; a segunda, após três meses, acompanhamento 3; e a última, acompanhamento 4, após seis meses. Trinta vírgula oito por cento dos pacientes compareceram ao acompanhamento 2; 16,7% ao 3 e, apenas 9,8% ao 4. Não houve caso de soroconversão ao HIV. **Conclusão:** A profilaxia pós-exposição deve ser utilizada de forma mais ampla pelos serviços de saúde, para impactar diretamente na diminuição da transmissão do vírus.

Palavras-chave

HIV; Terapia antirretroviral de alta atividade; Profilaxia pós-exposição

INTRODUÇÃO

Em função da sua gravidade e de seu perfil pandêmico a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é uma doença que representa um dos maiores problemas mundiais atualmente. Essa patologia tem como agente etiológico o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), um retrovírus que lesiona o sistema imunológico deixando o indivíduo propenso a infecções oportunistas e neoplasias.⁽¹⁾

Em meados da década de 1980 tomou-se conhecimento do primeiro caso de AIDS no Brasil; desde então até junho de 2015 foram registrados 798.366 casos, com uma prevalência de 0,39%, sendo 65% desse número correspondente a homens e 35% a mulheres. Nos últimos cinco anos, o país registrou uma média de 40,6 mil casos por ano, e a região Nordeste uma média de 8,3 mil. No estado do Ceará foram registrados, até 2014, 4.916 óbitos cuja causa básica era AIDS.⁽²⁾

Pela Lei 9.313 de 13 de novembro de 1996, o Governo Federal garantiu a distribuição universal e gratuita dos medicamentos antirretrovirais (ARV), tornando o Brasil um dos primeiros países em desenvolvimento a propiciar o acesso à terapia antirretroviral (TARV) como política pública.⁽³⁾ A TARV atua promovendo a inibição da replicação viral e, conseqüentemente, retardando a evolução da imunodeficiência e restaurando a imunidade do indivíduo. Assim, é fator principal na diminuição da mortalidade e na promoção de uma melhora na qualidade de vida de soropositivos ao HIV.⁽⁴⁾

Após a exposição inicial, o HIV replica-se dentro das células dendríticas da pele e mucosa antes de alcançar os vasos linfáticos e desenvolver a infecção. Esse intervalo de tempo na disseminação sistêmica possibilita o uso da profilaxia pós-exposição (PEP, sigla em inglês), que consiste no uso de ARV para evitar a replicação do vírus e, portanto, prevenir o estabelecimento da infecção crônica.

¹Farmacêutica Infectologista. Residência em Infectologia pela Escola de Saúde Pública do Ceará e Hospital São José de Doenças Infecciosas Fortaleza-CE, Brasil.

²Doutorado - (Coordenadora do Curso Farmácia FVJ; Chefe de Laboratório Hospital São José.

Instituição: Hospital São José de Doenças Infecciosas – Fortaleza-CE, Brasil.

Artigo recebido em 27/10/2017

Artigo aprovado em 12/04/2018

DOI: 10.21877/2448-3877.201800631

Inicialmente, a PEP era utilizada apenas nos casos de exposições ocupacionais como medida de prevenção nos acidentes em que profissionais da saúde tiveram contato com material biológico.⁽⁵⁾

Simultaneamente à implantação dos protocolos de atendimento ao profissional da saúde, e até por analogia a eles, é introduzida a PEP para pessoas que sofreram violência sexual.⁽⁶⁾ E apenas em 2010 o Ministério da Saúde amplia o uso da PEP, recomendando-a para exposições sexuais, tais como relação sexual entre sorodiscordantes e exposição ocasional, realizando assim a PEP sexual.⁽⁷⁾

Até julho de 2015, os profissionais de saúde que atendiam às pessoas expostas ao HIV tinham sua conduta clínica norteada pelo manual "Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV: Suplemento III - Tratamento e Prevenção", publicado em 2010 pelo Ministério da Saúde. Esse protocolo orientava que o esquema básico de ARV para profilaxia pós-exposição deveria ter duas drogas, zidovudina (AZT) e lamivudina (3TC), sendo ambas da classe dos inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (INTR). Caso a exposição fosse julgada como de maior gravidade, o esquema expandido básico era recomendado. Este era composto por três ITRN, os dois citados anteriormente no esquema básico e o tenofovir (TDF).⁽⁷⁾

No segundo semestre de 2015 é lançado um novo protocolo clínico de diretrizes terapêuticas para profilaxia pós-exposição. Nesse documento, o esquema preferencial de ARV indicado é composto por quatro drogas, duas INTR, que são 3TC e TDF, e duas da classe dos inibidores de protease (IP), atazanavir + ritonavir (ATV/r). A mudança para um esquema mais abrangente foi para facilitar a avaliação do risco e a prescrição da PEP por profissionais que não sejam especialistas.⁽⁸⁾

Em outros aspectos do manejo clínico, as recomendações sobre a PEP se mantiveram as mesmas. Deve ser iniciada o mais rápido possível, de preferência nas duas primeiras horas após a exposição e não podendo exceder 72 horas, pois, após esse período, não há comprovação de sua eficiência, portanto não tem mais aplicabilidade. A quimioprofilaxia é feita por 28 dias e, em algumas situações, o profissional médico deve fazer a análise individual para escolher, diante de múltiplos fatores, o esquema de medicamentos que mais se adequa a cada situação. Os exames sorológicos são solicitados inicialmente e durante o seguimento da profilaxia para que se possa verificar se houve soroconversão. Vale ressaltar que, comumente, o uso dos ARV causa reações adversas, o que causa dificuldade na adesão à quimioprofilaxia e, muitas vezes, o não cumprimento do tratamento.^(7,8)

Diante do exposto, faz-se necessário conhecer o perfil da PEP realizada na instituição em que o estudo ocorreu e analisá-lo. Será possível esclarecer se há grande varia-

ção nos esquemas de ARV utilizados e se aconteceu soroconversão nos pacientes que utilizaram a quimioprofilaxia. Os mesmos também poderão ser usados como fonte norteadora para ações de políticas públicas que envolvam essa ferramenta de prevenção ao HIV na cidade de Fortaleza, bem como no estado do Ceará, uma vez que a instituição é o local de referência no estado para o atendimento dos casos que requerem a PEP.

O estudo tem, portanto, o objetivo de analisar a profilaxia pós-exposição realizada no Hospital referência de doenças infecciosas no município de Fortaleza-CE. Para tal feito, buscou-se identificar e quantificar o tipo de profilaxia, conhecer os esquemas de antirretrovirais utilizados, verificar se o usuário concluiu o seguimento do processo comparando às consultas de acompanhamento e identificar se houve soroconversão ao HIV.

MATERIAL E MÉTODOS

Pesquisa documental e descritiva, desenvolvida no Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ), localizado na cidade de Fortaleza-Ceará. A referida instituição é referência no atendimento a doenças infecciosas e também desenvolve assistência no hospital dia, onde são atendidos os casos de exposição a sangue e outras matérias orgânicas e onde se realiza a PEP.

Foram analisadas 913 Fichas de Acompanhamento de Profissionais de Saúde vítimas de acidente com matéria orgânica (sangue e outros fluidos corpóreos), instrumento utilizado pela instituição para o registro das informações e atendimento de pacientes que sofreram exposição ao HIV.

Os critérios de inclusão são: terem recebido atendimento no hospital dia do HSJ durante o período de 01 de janeiro a 31 de dezembro de 2014 e possuírem o formulário padronizado da PEP devidamente preenchido. Como critérios de exclusão têm-se: registro em documento diferente do padrão, fichas ilegíveis e o não preenchimento de qualquer critério de inclusão.

Devido ao preenchimento inadequado, foram excluídas 55 fichas. Assim, fizeram parte do estudo 858 fichas.

Foi construído um banco de dados no Microsoft Office Excel 2013, no qual foram registrados os dados sociodemográficos dos pacientes, o tipo de PEP realizada e as informações sobre o seguimento do tratamento.

A análise estatística dos dados foi realizada no *software* SPSS versão 22.0. As características sociodemográficas e clínicas foram dispostas mediante estatística descritiva por meio de distribuições de frequências, média e desvio padrão. A existência de associação entre as variáveis foi testada através do teste qui-quadrado de Pearson. O nível de significância adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$).

O estudo foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Saúde Pública do Ceará, sob o

parecer nº 1.403.550, em obediência às questões éticas contidas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.⁽⁹⁾

RESULTADOS

Das 858 fichas de pessoas expostas a sangue e outros fluidos, de ambos os sexos, 36,4% (n=312) são do sexo masculino e 63,6% (n=546) do sexo feminino, com a média de idade 31,46 anos e desvio padrão de $\pm 11,15$. A mediana de idade foi de 29 anos, com a idade mínima 1 e a máxima 70 anos. O tipo de exposição que mais ocorreu foi a que acontece durante as atividades laborais, exposição ocupacional, com 69,1% (n=593). A sorologia do paciente fonte desconhecida foi a mais registrada com 69,7% (n=560). Os dados estão dispostos na Tabela 1.

Dentre as formas como as exposições ocorreram, o acidente com material perfuro-cortante foi o mais presente com 67% (n=576). A exposição sexual ocasional representa 17% (n=145) dos casos, acidentes com materiais contaminados 7% (n=56), violência sexual 6% (n=54) e exposição sexual em casais sorodiscordantes 3% (n=27). Os dados encontram-se na Figura 1.

Tabela 1 - Dados demográficos e classificação da exposição das 858 pessoas expostas a sangue e outros fluidos em 2014.

Variável	N	%
Sexo		
-masculino	312	36,4
-feminino	546	63,6
Idade		
-até 10 anos	12	1,5
-11 a 19 anos	67	8,3
-20 a 29 anos	324	40,3
-30 a 40 anos	240	29,9
-41 a 50 anos	104	12,9
-51 a 60 anos	50	6,2
-maiores de 60 anos	7	0,9
Tipo de exposição		
-ocupacional	593	69,1
-não ocupacional	265	30,9
Classificação da exposição		
-acidente pérfuro-cortante	576	67,1
-acidente material contaminado	56	6,5
-exposição sexual ocasional	145	16,9
-violência sexual	54	6,3
-casais sorodiscordantes	27	3,1
Sorologia paciente fonte		
-positiva	124	15,4
-negativa	120	14,9
-desconhecida	560	69,7

Fonte: Hospital Dia/HSJ, 2016

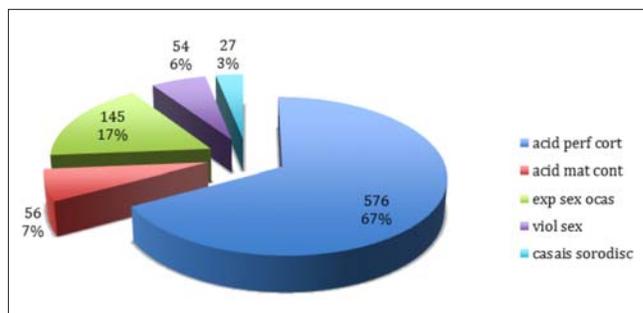


Figura 1- Distribuição de frequência do tipo de exposição (casos mais prevalentes). Fortaleza, CE, Brasil (2016).

Fonte: Hospital Dia/HSJ, 2016.

Quando o tipo de exposição ocorrida foi a ocupacional, a categoria dos profissionais de enfermagem (enfermeiros, técnicos e acadêmicos) foi a que mais se expôs, totalizando 49,5% (n=294) dos casos. Seguidos pelos profissionais de odontologia (dentistas, auxiliares de saúde bucal e acadêmicos), com 16,3% (n=97) dos casos, como visto na Figura 2.

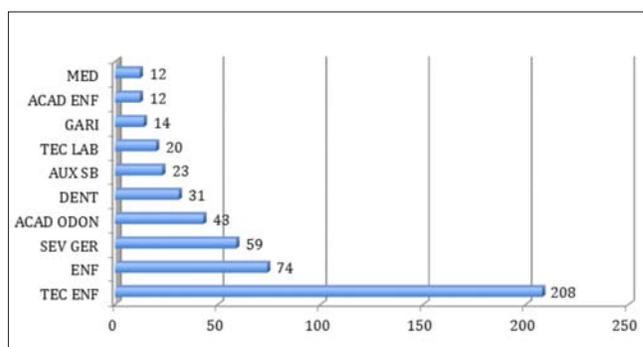


Figura 2. Distribuição de frequência da profissão (casos mais prevalentes). Fortaleza, CE, Brasil (2016).

Fonte: Hospital Dia/HSJ, 2016.

Durante o atendimento, o profissional médico conclui se há indicação ou não para a quimioprofilaxia. Pacientes que procuraram o serviço após as 72 horas de exposição, pessoas que comprovam que o paciente fonte tem sorologia negativa e não se expôs nos últimos 30 dias e as exposições que não oferecem riscos a contrair o HIV, são exemplos de casos em que a PEP não está indicada. Desse modo, partindo da população do estudo a profilaxia foi indicada a 63,7% (n=462).

Já o comparecimento às consultas de seguimento é indicado a todos os pacientes atendidos, esteja fazendo a quimioprofilaxia ou não, para que possam ser realizados exames sorológicos. A presença dos pacientes diminuiu ao longo do tempo, 30,8% (n=264) compareceram ao acompanhamento 2 (6 semanas após exposição), 16,7% (n=84)

foram ao acompanhamento 3 (3 meses após exposição) e apenas 9,8% (n=84) estiveram no acompanhamento 4 (6 meses após o acidente), momento em que é finalizado o seguimento. Os dados encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2 - Indicação e adesão ao tratamento. Fortaleza, CE, Brasil (2016)

Variável	N	%
Indicação ao tratamento		
-sim	462	63,7
-não	263	36,3
-não identificado	133	15,5
Adesão acompanhamento 2 (após 6 semanas)		
-sim	264	30,8
-não	594	69,2
Adesão acompanhamento 3 (após 3 meses)		
-sim	143	16,7
-não	715	83,3
Adesão acompanhamento 4 (após 6 meses)		
-sim	84	9,8
-não	774	90,2
Tratamento realizado		
-sim	119	83,2
-não	24	16,8

Fonte: Hospital Dia/HSJ, 2016

Ao relacionar a variável tipo de exposição com os pacientes que fizeram ou não acompanhamento, percebe-se no acompanhamento 2 e 3 uma diferença estatística significativa encontrada entre exposição ocupacional e não ocupacional ($p = 0,002$ e $p=0,016$, respectivamente). No acompanhamento 4, porém, a diferença estatística torna-se não significativa ($p=0,084$). Os dados estão dispostos na Tabela 3.

Foi registrado o uso de 11 esquemas diferentes de ARV, mas 68,8% (n=318) dos pacientes que tiveram indicação para realizar a quimioprofilaxia foram tratados com o esquema de ARV preconizados pelo Ministério da Saúde, no protocolo vigente à época, como sendo o esquema expandido básico, AZT + 3TC + TDF. O esquema preconizado como básico, composto por apenas duas drogas, AZT + 3TC, foi indicado a 11,4% (n=53) das pessoas.

Uma parcela, 23,37% (n=108), dos pacientes que realizaram a PEP apresentou reações adversas a medicamentos (RAM). As reações mais frequentes foram náusea, 43,1% (n=71), vômito, 11,6% (n=19) e mal-estar, 10,42% (n=17). Um paciente chegou a ser internado devido à severidade da RAM. Ver dados em Figura 3.

Apenas 25,7% (n=119) das pessoas tratadas com os ARV profilaticamente realizaram o tratamento completo, ou seja, tomaram os medicamentos por 28 dias ininterruptos. Apesar de esse número ser pequeno, não houve nenhum caso de soroconversão ao HIV.

Adesão acompanhamento 4 (após 6 meses)

Variáveis	Sim N (%)	Não N (%)	Valor - p
Acompanhamento 2			
Sexo			
-masculino	79(25,3)	185(33,9)	0,009
-feminino	185(33,9)	361(66,1)	
Tipo de exposição			
-ocupacional	202(34,1)	391(65,9)	0,002
-não ocupacional	62(23,4)	203(76,6)	
Acompanhamento 3			
Sexo			
-masculino	37(11,9)	275(88,1)	0,004
-feminino	106(19,4)	440(80,6)	
Tipo de exposição			
-ocupacional	111(18,7)	482(81,3)	0,016
-não ocupacional	32(12,1)	233(87,9)	
Acompanhamento 4			
Sexo			
-masculino	22(7,1)	290(92,9)	0,041
-feminino	62(11,4)	484(88,6)	
Tipo de exposição			
-ocupacional	65(10,9)	328(89,1)	0,084
-não ocupacional	19(7,2)	246(92,8)	
Tratamento completo			
Sexo			
-masculino	40(87,0)	79(81,4)	0,410
-feminino	79(81,4)	18(18,6)	
Tipo de exposição			
-ocupacional	80(79,2)	21(20,8)	0,050
-não ocupacional	39(92,9)	3(7,1)	

Fonte: Hospital Dia/HSJ, 2016

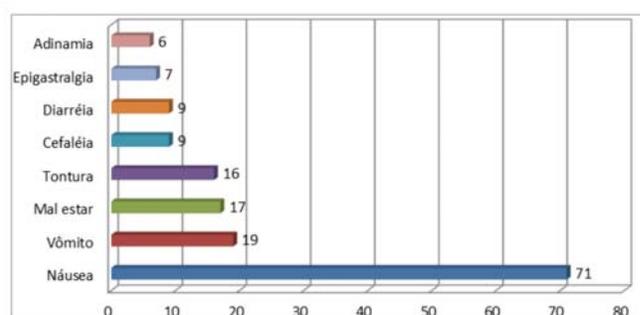


Figura 3. Distribuição de frequência das reações adversas a medicamentos (casos mais prevalentes). Fortaleza, CE, Brasil (2016).

Fonte: Hospital Dia/HSJ, 2016.

DISCUSSÃO

Segundo a *World Health Organization*,⁽¹⁰⁾ menos da metade das pessoas que vivem com HIV não sabe do seu diagnóstico e, em várias regiões do planeta, o teste ainda é visto com discriminação. Ultrapassar essas barreiras é

de grande importância para ampliação do tratamento e de sua utilização como fonte de prevenção. Hoje as possibilidades de prevenção incluem, além do uso do preservativo, estratégias que diminuam a transmissão do HIV, dentre elas a utilização de ARV na profilaxia pós-exposição. Ainda assim, as intervenções biomédicas, como a PEP, por exemplo, são consideradas complementares às práticas sexuais seguras.⁽⁷⁾

A maioria da amostra do estudo exposta ao HIV compreende mulheres (63,6%). Essa maior representatividade do sexo feminino pode ser explicada pelo fato de serem as principais vítimas de violência sexual em qualquer período de suas vidas,⁽¹¹⁾ serem mais preocupadas com a saúde e, portanto, mais presentes nos serviços de saúde primária e que visem à prevenção.⁽¹²⁾ Além disso, historicamente, a enfermagem é caracterizada como uma profissão feminina.⁽¹³⁾ Como o tipo de exposição que mais ocorreu foi a exposição ocupacional, com o destaque para os profissionais da enfermagem, é esperado que o sexo mais comum nessa profissão seja o que mais foi atendido durante o período que a pesquisa se debruça.

Como dito acima, a maior frequência de exposições ocupacionais ocorreu na categoria técnico de enfermagem, e, assim como foi ressaltado por Silva et al.,⁽¹⁴⁾ esse contingente de trabalhadores permanece inserido no ambiente hospitalar, em contato direto com o paciente, auxiliando diversos procedimentos invasivos que os expõem a riscos em potencial.⁽¹⁴⁾ Além disso, são os profissionais mais numerosos dentro da equipe de trabalhadores das instituições de saúde.⁽¹⁵⁾

Uma quantidade expressiva das pessoas atendidas, 69,7%, não conhecia a sorologia do paciente fonte com o qual teve contato no ato da exposição. Já em uma pesquisa feita em 2015, no estado de São Paulo, esse dado é completamente inverso. Setenta e três vírgula oito por cento (73,8%) da amostra conhecia o paciente fonte que tinha seu *status* não reagente para HIV.⁽¹⁶⁾

O mesmo ocorreu em estudo realizado em Goiânia, cujos 72% dos expostos sabiam que seu paciente fonte não portava HIV, fator apontado como causa do abandono do seguimento.⁽¹⁷⁾

Dentre as formas de exposição, aquelas que acontecem por acidentes com material perfuro-cortantes foram as que mais ocorreram, representando 67% dos casos. Esse dado é completamente compatível com estudos realizados em um centro de referência em saúde do trabalhador e um hospital filantrópico.^(18,19) Além de ser uma consequência direta do maior número de pacientes atendidos terem sofrido exposição ocupacional em serviços de saúde, já que esses profissionais em sua rotina de trabalho manuseiam materiais perfurocortantes.

Segundo Figueiredo et al.,⁽⁶⁾ os índices de conclusão do seguimento entre exposições ocupacionais e não ocupacionais se assemelham, 50,8% e 47,1%, respectivamente.

Já nos resultados aqui encontrados, há uma diferença considerável, nos dois primeiros momentos do seguimento, entre os profissionais e aqueles expostos em ambientes que não eram laborais. Mas essa diferença passa a ser não significativa na conclusão do seguimento, que é o momento da alta médica, com o não comparecimento entre os dois grupos bem semelhantes.

Em torno de 50% das pessoas expostas ao HIV sofrem efeitos adversos ao tratamento profilático. Normalmente são reações leves, autolimitadas e inexpressivas, sendo mais comuns reações gastrointestinais, cefaleia e fadiga.⁽¹⁴⁾ Apesar do presente estudo ter verificado que a maior queixa dos pacientes tratados com a PEP ser a náusea, apenas 27% das pessoas relataram RAM. Esse dado inferior pode ser explicado pelo baixo índice de retorno aos acompanhamentos. Por esse fato, também, é que não se pode esclarecer a real taxa de abandono da quimioprofilaxia, pois a ausência do paciente ao seguimento impede que este informe se conseguiu concluir o tratamento.

O precário preenchimento do instrumento utilizado no atendimento aos pacientes que sofreram exposição também é um fator que dificulta a verificação da ocorrência de soroconversão ao HIV. E o não registro de soroconversão, no presente estudo, não pode ser assimilado como resultado concludente que de fato não houve uma mudança no *status* sorológico de nenhum dos pacientes atendidos.

Os resultados do presente estudo devem ser considerados no contexto de algumas limitações. O instrumento utilizado pela instituição para a realização da PEP é completamente voltado para atender exposições ocupacionais, desestimulando o correto registro no atendimento de exposições não ocupacionais. E a precariedade no preenchimento dessa ficha somada à ausência dos pacientes nos acompanhamentos tornou a pesquisa um importante indicador da necessidade de reavaliação do serviço.

Em conclusão, o estudo fornece informações úteis sobre a PEP, que podem ajudar no planejamento e na execução de políticas públicas no âmbito estadual. Por exemplo, realizando a PEP em mais instituições e descentralizando esse serviço, tornando-a uma ferramenta de prevenção ao HIV mais abrangente e de maior impacto. Além disso, deve-se procurar maneiras que fomentem a melhor adesão ao tratamento e ao seguimento do processo.

Abstract

Objective: The study has the objective to analyze the HIV post-exposure prophylaxis conducted in a hospital which is a reference in infectious diseases in Fortaleza - CE. **Methods:** This is a descriptive study done with secondary data collected from the Follow-up Sheet of 858 patients attended to during the year of 2014, who had been exposed to organic matter such as blood and other fluids. **Results:** Most of the people attended were of the female gender (63,3%) with an average age of 31,4 (dp ± 11,15), and 67% of the attendance was due to occupational exposure. The continuance is composed by three follow-up visits, the visit after six weeks is called follow-up 2; the second after three months, follow-up 3;

and the last is follow-up 4, after six months. Treatment was indicated for the majority of patients (63.7%). Thirty-two point eight percent of the patients attended follow-up 2; 16.7% to 3 and only 9.8% to 4. There was no case of HIV seroconversion. **Conclusion:** Post-exposure prophylaxis should be used more widely by the health services, to directly impact the reduction of virus transmission.

Keywords

HIV; Highly active therapy; Post-exposure prophylaxis

REFERÊNCIAS

- Pieri FM, Laurenti R. HIV/AIDS: perfil epidemiológico de adultos internados em hospital universitário. *Ciênc Cuid Saúde*. 2012; 11(1):144-52.
- Ministério da Saúde (BR). Boletim Epidemiológico: AIDS e DST. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
- Ministério da Saúde (BR). Lei nº 9.313, de 13 de novembro de 1996: dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS. Brasília: Ministério da Saúde, 1996.
- Chequer P. A prevenção da infecção pelo HIV e as novas tecnologias. *Rev Tempus Actas Saúde Col*. 2010;4(2):113-30.
- Hiransuthikul N, Hiransuthikul P, Kanasuk Y. Human immunodeficiency virus postexposure prophylaxis for occupational exposure in a medical hospital in Thailand. *J Hosp Infect*. 2007;67(4):344-9.
- Figueiredo RM, Resende MR, Garcia MT, Sinkoc VM, Campos EM, Papaiordanou PMO. Aderência à profilaxia com antirretroviral pós-exposição por profissionais de saúde e vítimas de violência sexual. *Rev Ciênc Méd Campinas*. 2005;14(5):399-403.
- Ministério da Saúde (BR). Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV- 2008: suplemento III - tratamento e prevenção. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
- Ministério da Saúde (BR). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para profilaxia antirretroviral pós-exposição de risco à infecção pelo HIV. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
- Ministério da Saúde (BR). Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012: aprova normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília: Diário Oficial da União, n.12, p. 59, 2012.
- World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization (WHO). 2013.
- Basile KC, Smith SG. Sexual violence victimization of women: prevalence, characteristics, and the role of public health and prevention. *Am J Lifestyle Med*. 2011;5(5):407-17.
- Oliveira PSD, Barbosa HA, Rodrigues RM. Nunca preocupei com saúde não - O fenômeno saúde na perspectiva do homem. *Rev Rede Cuid Saúde*. 2015;9(3):1-9.
- Giancotti GM, Haeffner R, Solheid NLS, Miranda FMD, Sarquis LMM. Caracterização das vítimas e dos acidentes de trabalho com material biológico atendidas em um hospital público do Paraná, 2012. *Epidemiol Serv Saúde*. 2014;23(2):337-46.
- Silva JA, Paula VS, Almeida AJ, Villar LM. Investigação de acidentes biológicos entre profissionais de saúde. *Esc Anna Nery*. 2009;13(3): 508-16.
- Pimenta FR, Ferreira MD, Gir E, Hayashida M, Canini SRMS. Care and specialized clinical follow-up of nursing professionals who have been victims of acidentes with biological material. *Rev Esc Enferm USP*. 2013;47(1):194-200.
- São Paulo (SP). Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo. Vigilância epidemiológica dos acidentes ocupacionais com exposição a fluidos biológicos no Estado de São Paulo - 2007 a 2010. BEPA. 2011;8(94):16-29.
- Guilarde AO, Oliveira AM, Tassara M, Oliveira B, Andrade SS. Acidentes com material biológico entre profissionais de hospital universitário em Goiânia. *Rev Patol Trop*. 2010;39(2):131-6.
- Spagnuolo RS, Baldo RCS, Guerrini IA. Análise epidemiológica dos acidentes com material biológico registrados no Centro de Referência em Saúde do Trabalhador - Londrina - PR. *Rev Bras Epidemiol*. 2008;11(2):315-23.
- Dornelles C, Carvalho LA, Thoferhn MB, Nunes NJS, Fernandes HN. Exposição de profissionais de saúde ao material biológico: estudo no ambiente hospitalar. *J Nurs Health*. 2016;1(1):64-75.

Correspondência

Darciele Bruna Dias Elias
Rua Nestor Barbosa, 315 - Amadeu Furtado
Fortaleza-CE, Brasil

Evolução clínica de indivíduos com antígeno de superfície do vírus da hepatite B reagente, atendidos em um laboratório clínico de Caxias do Sul - RS, entre os anos de 2010 a 2015

Clinical course of individuals with B hepatitis surface antigen attended in a clinical laboratory in Caxias do Sul - RS between the years of 2010 to 2015

Giulia Vallatti¹

Marina Ferri Pezzini¹

Caroline Pietá²

Julia Poeta⁴

Resumo

Objetivo: A hepatite B é uma doença infecciosa que atinge, aproximadamente, 2 bilhões de pessoas. Apresenta fase aguda que pode evoluir para a cura ou crônica. O quadro da doença é avaliado por meio de enzimas hepáticas e marcadores sorológicos, que detectam anticorpos e antígenos produzidos pelo vírus. Esse trabalho teve como objetivo avaliar os diferentes marcadores da hepatite B através de exames laboratoriais de indivíduos infectados, correlacionando testes de função hepática com a evolução da doença. **Métodos:** Trata-se de estudo transversal retrospectivo realizado de 2010 a 2015, utilizando banco de dados de um laboratório de Caxias do Sul-RS. As variáveis estão apresentadas em média e desvio-padrão e foram comparadas utilizando o teste t Student para amostras dependentes e as variáveis entre os grupos pelo teste t Student para amostras pareadas. **Resultados:** Um total de noventa indivíduos foi incluído, com média de idade de 46,0±13,5 anos (51% homens). Quanto à evolução, 31% dos pacientes evoluíram para a cura e 69% para a crônica. Encontramos significância entre as enzimas ALT e GGT, no momento do diagnóstico, com as últimas dosadas pelo laboratório ($p < 0,008$ e $p < 0,007$, respectivamente). Entre os grupos, houve diferença entre ALT (inicial e final) do grupo cura ($p = 0,012$), o que não ocorreu no grupo que cronicou ($p = 0,848$). **Conclusão:** O estudo pôde revelar o comportamento das transaminases e GGT frente à contaminação pelo vírus da hepatite B, ficando evidente a importância do correto acompanhamento da hepatite B através desses exames laboratoriais para se conhecer a noção real do estado da patologia.

Palavras-chave

Hepatite B; Testes de função hepática; Testes sorológicos

INTRODUÇÃO

A hepatite B é uma doença infecciosa que atinge aproximadamente 6,5 a cada 100 mil brasileiros.⁽¹⁾ A transmissão ocorre através do contato com sangue, sêmen ou outros fluidos corporais infectados pelo vírus da hepatite B (HBV). A doença costuma se manifestar de forma aguda e pode evoluir para a cura ou cronicidade.⁽²⁾

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que mais de 2 bilhões de pessoas no mundo sejam portadoras do HBV e, destas, 360 milhões possuam hepatite B crônica.⁽³⁾ Apesar de ser uma doença distribuída mundialmente,

a maioria dos indivíduos infectados está localizada no Sudeste Asiático e na África Central.^(4,5) No Brasil, pelo menos 15% da população já esteve em contato com o HBV e 1% apresenta doença crônica relacionada ao vírus.⁽⁶⁾ Dados do boletim epidemiológico, do ano de 2012, informam que foram notificados 120.343 casos de hepatite B no Brasil entre os anos de 1999 a 2011, sendo o maior número de casos nas regiões Sudeste (36,3%) e Sul (31,6%).⁽¹⁾

A forma aguda da hepatite B apresenta um período de incubação do vírus que dura em torno de 45 dias. Esta fase pode ser assintomática ou apresentar sintomas prodômicos pouco significativos, como cansaço, falta de

¹Graduada em Biomedicina. Centro Universitário FSG, Caxias do Sul-RS, Brasil.

²Doutora em Ciências do Movimento Humano – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Laboratório de Pesquisa do Exercício Porto Alegre-RS, Brasil.

³Mestre em Ciências Médicas – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e professora do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Ritter dos Reis – Porto Alegre-RS, Brasil.

Instituição: Centro Universitário Ritter dos Reis – Porto Alegre-RS, Brasil.

Recebido em 10/07/2017

Artigo aprovado em 12/04/2018

DOI: 10.21877/2448-3877.201800595

apetite, náuseas e febre. No início da infecção é comum encontrar um leve aumento das transaminases séricas, ALT (alanina aminotransferase) e AST (aspartato aminotransferase). Com a evolução do quadro agudo, os sintomas prodrômicos aumentam, o paciente pode apresentar icterícia e as transaminases elevam-se consideravelmente, podendo acompanhar essa elevação os níveis de bilirrubina, fosfatase alcalina e gamaglutamiltransferase (GGT). O quadro comum de hepatite B aguda costuma perdurar em torno de seis semanas, quando os sintomas desaparecem e as provas hepáticas normalizam.⁽⁵⁾ A cura da doença é confirmada através dos marcadores sorológicos, que detectam anticorpos produzidos em resposta à infecção com a diminuição da produção de antígenos pelo DNA viral. Nestes casos, o paciente não apresenta mais índices de antígeno de superfície para o vírus da Hepatite B (HBsAg), mas apresenta anticorpos para o vírus (Anti-HBs) e continua apresentando anticorpos contra o antígeno central do HBV (Anti-HBc total).⁽⁷⁻⁹⁾ A recuperação espontânea é comum, logo, não são prescritos antivirais, apenas medicamentos para reduzir os sintomas, até que desapareçam.^(7,10)

A forma crônica da hepatite B, no entanto, se caracteriza pela permanência do vírus no organismo por mais de seis meses após o contato inicial, sendo o diagnóstico caracterizado pela permanência do HBsAg no soro do paciente.⁽¹¹⁾ Pacientes crônicos costumam apresentar níveis altos de transaminases ao longo de toda a vida. Com isso, o objetivo do tratamento, nessa fase, é diminuir a replicação do vírus e evitar a progressão da doença, impedindo, portanto, o surgimento de cirrose ou hepatocarcinoma.⁽¹²⁻¹⁴⁾

Estudos indicam que a infecção pelo HBV evolui para a cura em 90% a 95% dos casos e para o estado de portador crônico nos restantes 5% a 10%.^(4,15,16)

O método mais eficaz de prevenção da hepatite B é a vacinação. A vacina é aplicada no Brasil desde 1989, e desde 1998 faz parte do calendário de vacinação para crianças menores de 1 ano, estando disponível pelo Sistema Único de Saúde (SUS). A vacina também é ofertada para todas as pessoas até 49 anos e para indivíduos pertencentes aos grupos de risco (usuários de drogas injetáveis, trabalhadores do sexo e trabalhadores da saúde). Estima-se que 75% da população menor de 29 anos seja vacinada.^(17,18)

De acordo com os dados representativos do Sul do Brasil, buscou-se avaliar os diferentes marcadores solicitados para o HBV e correlacionar com os testes de função hepática e com a evolução da doença, por meio da pesquisa em banco de dados de um laboratório da cidade de Caxias do Sul/RS.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo transversal, retrospectivo, realizado no período de janeiro de 2010 a julho de 2015, utilizando banco de

dados de um laboratório de referência na cidade de Caxias do Sul-RS.

Foram incluídos no estudo todos os pacientes com idade maior ou igual a 18 anos que foram diagnosticados com hepatite B através do marcador HBsAg reagente, e fizeram acompanhamento do quadro por meio dos demais marcadores sorológicos para o HBV, além de enzimas hepáticas, no mesmo laboratório. Como critério de exclusão, os prontuários cujos indivíduos não realizaram o acompanhamento completo, que já haviam sido diagnosticados anteriormente ou que o intervalo entre o primeiro e o último exame foi menor ou igual a seis meses.

Para expressar a evolução do paciente foram coletados dados dos exames realizados no momento do diagnóstico, indicando a fase aguda da doença e o último exame realizado até a data final da coleta dos dados. Após a análise dos dados, os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo da cura, aqueles que não apresentavam mais HBsAg reagente e apresentavam anti-HBs reagente; e, como grupo crônico, os indivíduos que ainda apresentavam HBsAg reagentes por mais de seis meses. Os dados foram coletados por conveniência utilizando-se o programa de dados do próprio laboratório e armazenados no Microsoft Excel 2010.

As variáveis analisadas foram: idade, sexo, resultados dos marcadores sorológicos (HBsAg, HBeAg, Anti-HBc total, Anti-HBe e Anti-HBs), resultados dos testes de função hepáticas (ALT, AST e GGT) e evolução clínica da patologia (estado crônico ou cura).

Os dados foram avaliados estatisticamente utilizando-se o *software* SPSS versão 20.0. As variáveis quantitativas contínuas com distribuição normal foram apresentadas descritivamente em média e desvio-padrão. As variáveis foram comparadas entre grupos utilizando-se o teste t de Student para amostras dependentes, e as diferenças entre as variáveis entre os grupos de evolução da doença foram analisadas pelo teste t de Student para amostras pareadas, com nível de significância $p < 0,05$. A normalidade das variáveis foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade da Serra Gaúcha (Parecer: 1.235.513).

RESULTADOS

Foram analisados 42.860 resultados de HBsAg entre os anos de 2010 a 2015. Destes, 850 apresentaram resultados reagentes: sete foram excluídos por se tratar de indivíduos com idade inferior a 18 anos, 348 resultados por falta de acompanhamento clínico e 225 por referir-se a pacientes com história prévia da doença, resultando em 270 resultados de HBsAg, correspondendo a 90 pacientes. A média de idade da população estudada foi de $46,0 \pm 13,5$ anos (IC: 18 a 78 anos) sendo 51% homens.

Quando analisados os marcadores realizados no momento do diagnóstico, observou-se que 15,6% dos pacientes apresentavam Anti-HBc total reagente, e, com o decorrer do acompanhamento clínico, esse valor aumentou para 32,2%. A porcentagem de pacientes que apresentavam HBeAg reagente no início do acompanhamento era de 5,6%, e, com o transcorrer do tempo, diminuiu para 2,2% (Tabela 1).

Encontramos significância estatística entre as enzimas hepáticas ALT e GGT, no momento do diagnóstico, com as últimas dosadas pelo laboratório, classificadas como "iniciais" e "finais" com $p < 0,008$ e $p < 0,007$, respectivamente. Não houve relação significativa entre as dosagens de AST ($p = 0,082$). As variáveis estão apresentadas na Tabela 2.

A Tabela 3 aponta a média das enzimas hepáticas relacionadas com a evolução da doença. Houve diferença estatística entre as ALT (inicial e final) do grupo de cura da doença ($p = 0,012$), o que não ocorreu, no entanto, no grupo da fase crônica ($p = 0,848$). Na análise das demais enzimas, AST e GGT, não houve significância entre os grupos estudados.

Tabela 1 - Marcadores sorológicos reagentes no início e fim do acompanhamento

Marcador	Inicial (%)	Final (%)
HBeAg	5,6	2,2
Anti-HBe	25,6	21,1
Anti-HBc total	15,6	32,2

Tabela 2 - Médias das enzimas hepáticas no diagnóstico e no final do acompanhamento

Transaminases	Média \pm EP	<i>p</i>
AST inicial (U/L)	179,16 \pm 42,4	0,082
AST final (U/L)	46,22 \pm 19,1	
ALT inicial (U/L)	290,36 \pm 75,3	0,008*
ALT final (U/L)	55,3 \pm 22,1	
GGT inicial (U/L)	92,67 \pm 23,5	0,007*
GGT final (U/L)	40,45 \pm 15,2	

Teste t de Student. * $p < 0,05$.

Tabela 3 - Médias das enzimas hepáticas de acordo com a evolução dos indivíduos

Estado clínico		Média \pm EP	<i>p</i>
Cura	AST inicial (U/L)	74,67 \pm 21,3	0,123
	AST final (U/L)	38,38 \pm 12,7	
	ALT inicial (U/L)	155,95 \pm 44,7	0,012*
	ALT final (U/L)	26,43 \pm 15,6	
	GGT inicial (U/L)	88,27 \pm 19,1	0,226
	GGT final (U/L)	47,55 \pm 14,9	
Crônica	AST inicial (U/L)	46,64 \pm 11,7	0,989
	AST final (U/L)	46,43 \pm 12,1	
	ALT inicial (U/L)	53,47 \pm 13,1	0,848
	ALT final (U/L)	51,17 \pm 12,6	
	GGT inicial (U/L)	51,95 \pm 10,8	0,136
	GGT final (U/L)	35,43 \pm 9,8	

Teste t de Student para amostras pareadas. * $p < 0,05$.

Observou-se que 31% dos pacientes que fizeram o acompanhamento completo evoluíram para cura e, em contrapartida, 69% para a fase crônica da doença. Como o esperado, todos os pacientes que evoluíram para a cura apresentaram Anti-HBs reagente.

DISCUSSÃO

Pesquisas apontam que a maioria dos pacientes infectados pelo HBV evolui espontaneamente para a cura e em torno de 10% acabam desenvolvendo a forma crônica.^(4,19) Entretanto, neste estudo, a maioria dos pacientes acompanhados (69%) desenvolveu a forma crônica. Acredita-se então que essa condição se deve em alguns casos, onde a hepatite B evolui através de sintomas pouco característicos e leves, não dando indícios suficientes para os pacientes procurarem ajuda médica especializada.⁽²⁰⁾

Estudos realizados em São Paulo⁽²¹⁾ e Santa Catarina⁽²²⁾ encontraram maior prevalência de hepatite B em homens com idade entre 30 a 39 anos, dados que estão de acordo com esta pesquisa, onde o limite superior de idade foi um pouco maior (59 anos). Estudos realizados na China⁽¹⁹⁾ e em São Paulo⁽²³⁾ indicam uma diminuição no número de crianças e adolescentes infectados pelo HBV, resultante do fácil acesso a vacinação. Como a vacina é aplicada no Brasil desde 1989,⁽¹⁸⁾ sua eficácia também pode ser demonstrada em nosso estudo, já que nossa população é formada principalmente por adultos acima de 30 anos.

Os resultados dos marcadores sorológicos utilizados estão compatíveis com a literatura.^(24,25) O HBeAg é um marcador de replicação viral que costuma negatizar quando a doença encontra-se em fase estacionária, elevando os níveis do seu anticorpo, o Anti-HBe. Nossos resultados demonstram que houve uma diminuição de indivíduos HBeAg reagentes quando comparados com o início e com o final do acompanhamento, resultando na redução na taxa de replicação viral. Os valores de Anti-HBe não tiveram mudança significativa quando comparados o início e o final do acompanhamento. Os dados do Anti-HBc total também estão correspondendo com as expectativas, este que é um marcador de contato com o HBV. Encontramos elevação nos níveis de Anti-HBc total em comparação com o início e o fim do acompanhamento, sugerindo o aparecimento desse marcador com o passar do tempo, já que o mesmo costuma ser detectado entre 4 a 10 semanas após o contato com o vírus. Conforme era previsto, todos os pacientes que evoluíram para a cura apresentaram Anti-HBs reagente já que este é um marcador de resposta imunológica à infecção.

Encontramos relação significativa entre ALT inicial e final e GGT inicial e final, quando comparados os resultados das médias das enzimas hepáticas do primeiro e do

último exame realizado, contudo não foi encontrada significância entre os resultados de AST. Isso ocorre pelo fato da ALT ser hepatoespecífica, considerada a melhor enzima para determinação de lesões hepáticas, e a GGT estar presente nas vias biliares e fígado, enquanto a AST pode ser utilizada como marcador também para dados cardíacos ou musculares, não sendo específica do fígado.⁽²⁶⁾

Quando comparadas às médias das enzimas hepáticas com a evolução clínica dos pacientes encontramos significância estatística ao relacionar ALT inicial e final do grupo da cura. Este dado está de acordo com a literatura, uma vez que ocorre um aumento significativo da enzima na fase aguda da doença e, conseqüentemente, uma diminuição quando o paciente está recuperado.⁽⁵⁾ O mesmo não foi observado com ALT do grupo da fase crônica porque o valor da transaminase permaneceu dentro da mesma média, indicando estabilidade na atividade das enzimas, o que é esperado em pacientes crônicos para hepatite B. Apesar de não termos encontrado significância quando analisamos as médias de GGT, um estudo realizado em 2014⁽⁹⁾ demonstrou que esta enzima pode ser utilizada para monitorar o dano hepático principalmente em pacientes com hepatite B, elevando sua atividade conforme o grau da lesão.

CONCLUSÃO

O estudo pôde revelar o comportamento das transaminases e GGT frente à contaminação pelo vírus da hepatite B. Os dados demonstraram que os pacientes acometidos pela infecção aguda, neste estudo representados pelo primeiro exame realizado, apresentaram grau de disfunção hepática considerável em relação aos pacientes que evoluíram para fase crônica. Apesar de a literatura indicar que a maioria dos pacientes evolui para a cura da hepatite B, isto não foi observado quando analisamos resultados da população de um laboratório clínico; dessa maneira, pode ser relacionado à falta de sintomas característicos da patologia. Por isso enfatiza-se a importância de testes para doenças sexualmente transmissíveis como parte da rotina normal de exames para auxiliar no diagnóstico precoce de hepatite B, além da realização da vacina como melhor forma de prevenção.

Os dados descritos são de prontuários de um laboratório da região; assim, necessita-se de uma ampliação da amostra estudada, além de outras causas de disfunção hepática e do acompanhamento médico para que se tenha uma verdadeira noção do quadro desses pacientes. Muito embora restritos, os dados apresentados têm grande relevância, pois ressaltam a importância do acompanhamento da evolução do HBV, utilizando todos os marcadores sorológicos juntamente com as provas de função hepática.

Abstract

Objective: B hepatitis is an infectious disease affects, proximally, 2 billion people. This disease has an acute phase that can progress to cure or chronic course. The clinical course of the disease is value by liver enzymes and biological markers that detect antibodies and antigens produced by virus. The aim of this study was evaluate different markers of hepatitis B through laboratory tests of infected individuals, correlating the liver function tests in order to make an analysis of the evolution of the disease. **Methods:** It is a retrospective transversal study conducted from 2010 to 2015 using the laboratory database of Caxias do Sul/RS. Variables presented as mean \pm standard deviation were compared using Student's t-distribution for dependent samples, and variables between groups were analyzed using Student's t-distribution for paired samples. **Results:** Ninety individuals were included in the study, mean age 46.0 \pm 13.5 years (51% men). For evolution, 31% of patients progressed to cure and 69% to chronic phase. We found significance between liver enzymes ALT and GGT when compared first and final results dosed by the laboratory ($p < 0.008$ and $p < 0.007$, respectively). Comparing groups showed difference between ALT (first and final) in the cure group ($p = 0.012$), which did not occurred with ALT in the group of chronic phase ($p = 0.848$). **Conclusion:** The study could reveal the behavior of transaminases and GGT front contamination with B hepatitis, evidencing the importance of proper monitoring this disease through laboratory tests to know the real state of the pathology.

Keywords

Biological markers; Liver function tests; Hepatitis B

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais: Boletim Epidemiológico. 2012; 3 (01):19-32.
2. World Health Organization [Internet]. Information sheet observed rate of vaccine reactions Hepatitis B vaccine [acesso em nov 2015]. Disponível em: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Hep_B_Vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1
3. World Health Organization. Hepatitis B vaccines. Weekly epidemiological record. 2009;84(40):405-20.
4. Ferreira MS. Diagnosis and treatment of hepatitis B. Rev Soc Bras Med Trop. 2000;33(4):389-400. [Article in Portuguese].
5. Ferreira MS, Borges AS. Advances in the treatment of hepatitis B. Rev Soc Bras Med Trop. 2007;40(4):451-62. [Article in Portuguese].
6. Cristina Targa Ferreira, Themis Reverbel da Silveira. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. Rev. Bras. Epidemiologia. 2004;7(4):473-87.
7. Patiño -Massis J. Hepatitis B: Quadro clínico. Acta méd. costarric. 50 (Suppl 3):9-11, 2008.
8. Fonseca JC. Natural history of chronic hepatitis B. Rev Soc Bras Med Trop. 2007;40(6):672-7. [Article in Portuguese].
9. Eminler AT, Irak K, Ayyildiz T, Keskin M, Kiyici M, Gurel S, et al. The relation between liver histopathology and GGT levels in viral hepatitis: more important in hepatitis B. Turk J Gastroenterol. 2014; 25(4):411-5.
10. World Gastroenterology Organization. Management of acute viral hepatitis. Practice Guidelines. 2003; 1 (1): 7-12.
11. Hudson Ben, Collins Peter. Chronic hepatitis B: diagnosis, monitoring and management. Prescriber. 2014;25(21): 37-43.
12. D' Souza R, Foster GR. Diagnosis and treatment of chronic hepatitis B. J R Soc Med. 2004;97(7):318-21.
13. Lok AS, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B: Update 2009. Hepatology. 2009;50(3):661-2.
14. Mikolajczyk AE, Aronsohn AI. Current Management of Chronic Hepatitis B and C in Chronic Kidney Disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2015 Sep;22(5):352-60.

15. Brasil. Ministério da Saúde [Internet]. Hepatite B. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais [acesso em nov 15]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pagina/hepatite-b>.
16. World Health Organization [Internet]. Hepatitis B. Fact sheet N°204 [acesso em nov 2015]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
17. Souza LA, Mattos AA, Fiorini M, Ribeiro P, Tovo CV. Clinical outcome of a patient cohort with acute hepatitis B. Clinics (Sao Paulo). 2013; 68(5):718-20.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde departamento de vigilância das doenças transmissíveis. Ampliação da oferta da vacina da Hepatite B para faixa etária de 30 a 49 anos em 2013.
19. Liang X, Bi S, Yang W, Wang L, Cui G, Cui F, et al. Epidemiological serosurvey of Hepatitis B in China - Declining HBV prevalence due to Hepatitis B vaccination. Vaccine. 2009;27(47):6550-7.
20. Silva, Alessandro Lisboa da; Vitorino, Rodrigo Roger; Vanderson, Esperidião-Antonio, et al. Hepatites virais: B, C e D: atualização. Rev. Soc. Bras. Clín. Méd;10(3),2012.
21. Cruz CRB, Shirassu MM, Martins WP. Comparação do perfil epidemiológico das hepatites B e C em um serviço público de São Paulo. Arq Gastroenterol. 2009;46(3):225-9.
22. Chávez JH, Campana SG, Haas P. An overview of hepatitis B in Brazil and in the state of Santa Catarina. Rev Panam Salud Publica. 2003;14(2):91-6. [Article in Portuguese].
23. Luna Exedito José de Albuquerque, Moraes José Cássio de, Silveira Lygia, Salinas Hilda Souza Neves. Eficácia e segurança da vacina brasileira contra hepatite B em recém-nascidos. Rev. Saúde Pública [Internet]. 2009;43(6):1014-20. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102009000600013&lng=en.
24. Wallach Jacques M.D. Interpretação de Exames Laboratoriais. 7ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan AS, 2003. p. 241-51.
25. Lopes Taís Gardenia Santos Lemos, Schinoni Maria Isabel. Aspectos gerais da hepatite B. R. Cie. med. biol.2011;10(3):337-44.
26. Motta VT. Bioquímica Clínica para o Laboratório: princípios e interpretações. 4ª ed. São Paulo: Robe, 2003.p. 117-9.

Correspondência

Julia Poeta

Rua Orfanotrófio, 555 - Alto Teresópolis
Porto Alegre-RS, Brasil
e-mail: julia_poeta@uniritter.edu.br

Frequências fenotípicas dos grupos sanguíneos Kell, Duffy e Kidd em doadores de sangue do Hemonúcleo de Apucarana, sul do Brasil

Phenotypic frequencies of the Kell, Duffy and Kidd blood groups in blood donors from Apucarana Blood Center, southern Brazil

Aparecida do Carmo Machado¹

Ana Maria Self²

Luciana Conci Macedo³

Pâmela Guimarães Reis⁴

Jeane Eliete Laguilha Visentainer⁵

Resumo

Objetivo: O objetivo desse estudo foi determinar as frequências fenotípicas dos grupos sanguíneos Kell, Duffy e Kidd em uma população paranaense. **Métodos:** Foram avaliadas as frequências desses grupos sanguíneos em 1.759 doadores de sangue fenotipados no Hemonúcleo de Apucarana, sul do Brasil. A fenotipagem foi realizada pela aglutinação em gel-teste e os dados foram obtidos pelo sistema *Report Smith-Access*, da rede Hemepar. **Resultados:** Essa população apresentou uma distribuição das frequências fenotípicas de Kell, Kidd e Duffy compatível com populações caucasianas. Para averiguar esse fato, nós comparamos nossos dados com aqueles de uma população da mesma região do Paraná, composta principalmente por caucasianos. O fenótipo Fy(a+b-) foi mais frequente na população de Apucarana do que na população de Maringá (22,68 vs. 12,50%, P<0,001), enquanto que o fenótipo Fy(a+b+) foi menos frequente (37,24 vs. 48,0%, P<0,001). **Conclusão:** As frequências fenotípicas de três grupos sanguíneos foram determinadas e poderão ser utilizadas pelos Serviços de Hematologia e Hemoterapia na busca de unidades de concentrados de hemácias com fenótipos desejados e no cálculo da incidência de doadores compatíveis, em casos de receptores com múltiplos aloanticorpos, além de poderem ser utilizadas para comparações antropológicas e em estudos de associação com doenças.

Palavras-chave

Antígenos de grupos sanguíneos; Imunofenotipagem; Doadores de sangue

INTRODUÇÃO

Antígenos eritrocitários são estruturas proteicas, glicolipídicas ou glicoproteicas, presentes na superfície externa das hemácias que desempenham funções fisiológicas, como transporte de substâncias ou quimiorreceptores.^(1,2) Já foram descobertos 344 antígenos eritrocitários, dos quais 315 estão contidos em 36 sistemas, segundo a classificação da Sociedade Internacional de Transfusão de Sangue (ISBT).⁽³⁾

Essas estruturas são dotadas de imunogenicidade, ou seja, são capazes de induzir a produção de anticorpos sempre que o sistema imune do indivíduo reconhece essas estruturas como estranhas. Isso pode acontecer em situações em que o organismo não possui esses antígenos e seja exposto a eles, como em transfusões sanguíneas, transplantes de ór-

gãos ou tecidos e gestações, sendo o anticorpo gerado chamado de aloanticorpo. Também pode ocorrer no caso de doenças autoimunes, nas quais o organismo, erroneamente, reconhece estruturas próprias como estranhas e, nesses casos, será chamado de autoanticorpo.⁽¹⁾ Esses antígenos são de grande interesse na medicina transfusional devido ao risco de induzir a produção de aloanticorpos eritrocitários envolvidos nas incompatibilidades sanguíneas, os quais podem provocar graves reações hemolíticas imediatas e tardias, além de estarem envolvidos na Doença Hemolítica Feto e Recém-Nascido (DHFRN).^(4,5) Na prática transfusional atual, devido a esses riscos, tem-se recomendado a transfusão de hemácias fenotipicamente compatíveis com os antígenos eritrocitários do paciente. Isso é particularmente importante no caso de pacientes politransfundidos (neoplasias, do-

¹Especialista em Hemoterapia pela Universidade Estadual de Maringá, Hemonúcleo de Apucarana - Hemepar, Maringá-PR, Brasil.

²Doutorado em Biologia e Patologia Buco-Dental – Unicamp/Universidade Estadual de Maringá, Maringá-PR, Brasil.

³Pós-doutoranda do curso de Pós-graduação em Biociências e Fisiopatologia – Universidade Estadual de Maringá, Maringá-PR, Brasil.

⁴Doutorado em Biociências e Fisiopatologia – Universidade Estadual de Maringá, Maringá-PR, Brasil.

⁵Doutorado e Pós-Doutorado - Unicamp e Laval University/Universidade Estadual de Maringá, Maringá-PR, Brasil.

Instituição: Hemonúcleo de Apucarana - Hemepar, Apucarana, PR, Brasil. Universidade Estadual de Maringá, Maringá, PR, Brasil.

Recebido em 27/07/2017

Artigo aprovado em 12/04/2018

DOI: 10.21877/2448-3877.201800605

enças hematológicas e insuficiência renal crônica), quando o risco de aloimunização aumenta a cada transfusão recebida.^(4,6,7)

No caso de pacientes aloimunizados, segundo a Portaria nº 158, de 04 de fevereiro de 2016,⁽⁸⁾ recomenda-se a identificação desses anticorpos irregulares e a fenotipagem do sangue a ser transfundido, o qual deve ser isento dos antígenos correspondentes. Os grupos sanguíneos Kell, Duffy e Kidd são altamente imunogênicos, só perdendo em importância na clínica transfusional para os grupos ABO e Rh.^(4,9) O conhecimento da frequência e distribuição desses antígenos na população brasileira auxilia na seleção de concentrados de hemácias compatíveis, particularmente, no caso de fenótipos raros.^(4,10)

Atualmente, principalmente nos Serviços de Hematologia e Hemoterapia da rede pública brasileira, um grande número de doadores está sendo fenotipado para os grupos sanguíneos de maior importância transfusional, mas infelizmente esses dados são pouco divulgados na literatura.

Além da importância destes grupos sanguíneos em Hemoterapia, destacam-se os recentes estudos que correlacionam certas doenças, como por exemplo, a malária, câncer e periodontites, com a presença ou ausência destes antígenos e a utilização em comparações antropológicas.^(2,11-13)

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados 1.759 doadores de sangue do Hemonúcleo de Apucarana, cidade norte-paranaense, unida-de da Hemorrede Heme-par, cuja população é, predominantemente, caucasiana. Os doadores estudados foram classificados quanto à sua etnia baseados apenas em caracteres físicos, não sendo conhecida a origem de seus ascendentes. A grande maioria, cerca de 80%, foi classificada como caucasiana, 5% como negros e 3% como asiáticos, sendo que 12% não tiveram sua raça informada. Esses doadores foram considerados aptos, após triagem clínica e laboratorial, de acordo com os critérios estabelecidos pela legislação atual.^(8,14)

A imunofenotipagem eritrocitária de rotina, no Hemonúcleo de Apucarana, é realizada para os antígenos dos grupos sanguíneos ABO, Rh (D, C, c, E, e), Kell (K, k, Kpa, Kpb), Duffy (Fya, Fyb), Kidd (Jka, Jkb), Lewis (Lea, Leb), Lutheran (Lua, Lub) e MNS, mas neste trabalho foram analisados somente os antígenos dos grupos Kell, Duffy e Kidd.

As amostras de sangue desses doadores foram imunofenotipadas, no período de 2005 a 2015, pela metodologia de aglutinação em coluna gel-teste (Diamed Ag®, Morat, Switzerland).

Os resultados dos exames foram armazenados em um banco de dados, pelo *software Report Smith-Access*, desenvolvido pelos técnicos da Secretaria de Saúde do Paraná (SESA), para a Hemorrede Heme-par. As frequências antigênicas e fenotípicas foram obtidas por contagem direta em

planilhas do Excel (Microsoft® Office Excel 2003). O programa estatístico SNPStats foi usado para verificar se as frequências dos fenótipos estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg (HW).⁽¹⁵⁾

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana da Universidade Estadual de Maringá (UEM - Parecer nº 925.467, 14/12/14) e pelo Comitê de Ética do Hospital do Trabalhador/SES/Pr.

RESULTADOS

As frequências dos antígenos dos grupos sanguíneos Kell, Duffy e Kidd encontrados em doadores de sangue do Hemonúcleo de Apucarana se encontram na Tabela 1. As frequências fenotípicas desses antígenos e sua comparação com aquelas da região de Maringá se encontram na Tabela 2.

A distribuição dos fenótipos estava em equilíbrio de HW nessa população de estudo, com exceção dos antígenos Duffy.

Tabela 1. Frequências dos antígenos dos sistemas sanguíneos Kell, Duffy e Kidd em doadores do Hemonúcleo de Apucarana (N=1.759)

Sistemas	Antígenos	n	%
Kell	K	101	5,74
	k	1756	99,83
	Kpa	20	1,14
	Kpb	1759	100
Duffy	Fya	1054	59,92
	Fyb	1296	73,68
Kidd	Jka	1366	77,66
	Jkb	1271	72,26

N= número de indivíduos estudados; n= número de antígenos.

Tabela 2. Comparação das frequências fenotípicas dos sistemas sanguíneos Kell, Duffy e Kidd entre doadores de sangue de Apucarana e Maringá, no Estado do Paraná

Sistemas	Fenótipo	Apucarana-PR (N= 1.759)		Maringá-PR (N= 400)		P-valor
		n	%	n	%	
Kell	K-k+	1658	94,26	379	94,75	NS
	K+k-	3	0,17	1	0,25	
	K+k+	98	5,57	20	5,0	
	Kp(a+b-)	0	0	NA	NA	
	Kp(a-b+)	1739	98,86	NA	NA	
	Kp(a+b+)	20	1,14	NA	NA	
Duffy	Fy(a+b-)	399	22,68	50	12,50	<0,001
	Fy(a-b+)	641	36,44	158	39,50	
	Fy(a+b+)	655	37,24	192	48,0	<0,001
	Fy(a-b-)	64	3,64	NA	NA	
Kidd	Jk(a+b-)	488	27,74	109	27,25	NS
	Jk(a-b+)	393	22,34	99	24,75	
	Jk(a+b+)	878	49,92	192	48,0	

N= número de indivíduos estudados; n= número de antígenos. NA= não avaliado. NS= não significativo. P= probabilidade calculada pelo teste do Qui-quadrado com correção de Yates

DISCUSSÃO

A população brasileira é uma das mais heterogêneas do mundo, resultado principalmente, da miscigenação de europeus, populações indígenas locais e escravos africanos. Por essa razão, no Brasil, a cor da pele e as características físicas (fenótipo) não podem ser consideradas como bons preditores da ancestralidade do indivíduo e, de acordo com o marcador genético utilizado, varia muito a classificação étnica do indivíduo.^(12,13)

No norte do estado do Paraná (localização 22°29'30"-26°42'59"S e 48°02'24"-54°37'38"W), sul do Brasil, região da qual Apucarana faz parte, observa-se a existência de cinco grandes grupos de imigrantes europeus: portugueses, poloneses, ucranianos, alemães e italianos e, a partir do século XIX, outro grupo étnico imigrou para a região, os japoneses; além de grande migração da população de outros estados, principalmente, São Paulo e Minas Gerais, os quais com sua variada carga genética ajudaram a compor esse mosaico racial.⁽¹³⁾ Assim, devido a essa grande miscigenação característica de nosso país, houve a necessidade de identificarmos a distribuição desses antígenos de grupos sanguíneos nessa região.

Comparando-se a distribuição das frequências dos antígenos e fenótipos dos grupos sanguíneos Kell, Duffy e Kidd pesquisados nos doadores de sangue do Hemonúcleo de Apucarana com aquelas observadas em caucasianos, negros e asiáticos, disponíveis na literatura, nós pudemos observar uma semelhança com o perfil dos caucasianos. Concordante com a classificação do IBGE, de que a população norte-paranaense é, predominantemente, caucasiana, mesmo considerando o fato de a grande maioria dos doadores ter sido classificada baseado em suas características físicas.^(9,16,17)

Para averiguar esse fato, nós comparamos as frequências fenotípicas desses antígenos eritrocitários, obtidas por meio da fenotipagem eritrocitária, nesse estudo, com as frequências fenotípicas relativas descritas por Guelsin et al.⁽¹⁹⁾ em uma população de etnia semelhante da região de Maringá, norte do Paraná, obtidas por meio da genotipagem. Não houve diferenças significativas entre essas distribuições para os sistemas Kell e Kidd.

Quanto ao sistema Duffy, houve diferença das frequências de Fy(a+b-) (22,68% vs. 12,50%) e Fy(a+b+) (37,24 vs. 48,0%) entre as populações. Esse fato pode ser explicado pela diferença de metodologias, uma vez que a fenotipagem realizada no presente estudo não detecta a mutação GATA-1. Essa mutação ocorre no promotor eritroide durante a transcrição e resulta na ausência de expressão dos antígenos Fyb apenas no eritrócito.

O antígeno Fyb foi detectado em maior proporção na região de Maringá, pela genotipagem, porque alguns indivíduos que apresentavam a informação genética para expres-

sar o antígeno Fyb não o faziam nas hemácias pela presença da mutação GATA-1. No entanto, sabemos que nos demais tecidos essa expressão é normal, ou seja, os indivíduos com essa mutação não desenvolvem anticorpos anti-Fyb.^(1,2)

O grupo sanguíneo Duffy é o que apresenta a maior diversidade de distribuição de grupos antigênicos nas diferentes etnias. O antígeno Fya possui uma alta frequência em asiáticos e uma baixa prevalência em negros. Por sua vez, o antígeno Fyb é muito mais frequente em caucasianos do que nas duas outras etnias. O fenótipo Fy(a-b-) é considerado um dos marcadores da raça negra por ter uma alta incidência na mesma (60-80%); enquanto que, em outras raças é muito raro.^(9,16,18) Em nosso estudo, apenas 3,64% dos doadores apresentaram esse fenótipo.

CONCLUSÕES

As frequências fenotípicas de três grupos sanguíneos importantes na medicina transfusional foram determinadas e podem ser utilizadas pelos Serviços de Hematologia e Hemoterapia na busca de unidades de concentrados de hemácias com fenótipos desejados e no cálculo da incidência de doadores compatíveis, em casos de receptores com múltiplos aloanticorpos; além de poderem ser utilizadas para comparações antropológicas e em estudos de associação com doenças.

Finalmente, acreditamos que os resultados possam ser úteis, para a formação de um banco de dados nacional com doadores de sangue fenotipados, o que contribuiria para o desenvolvimento de uma logística nacional de fenótipos raros e garantiria aos politransfundidos uma transfusão fenótipo-compatível, aprimorando a medicina transfusional no Brasil.

Agradecimentos

Agradecemos às instituições envolvidas pela disponibilização dos dados dos doadores voluntários de sangue e aos mesmos por fazerem parte desse trabalho.

Abstract

Objective: The main of this study was to determine the phenotypic frequencies of the Kell, Duffy and Kidd blood groups in a population from Parana. **Methods:** The frequencies of these blood groups were evaluated in 1,759 donors of blood in Apucarana-PR, southern Brazil. The phenotyping was performed by agglutination gel-test and the data were obtained by the Report Smith-Access system from Hemepar. **Results:** This population presented a distribution of phenotypic frequencies of Kell, Kidd and Duffy compatible with Caucasian populations. To confirm this fact, we compared our data with those of a population from the same region of Parana, composed mainly of Caucasians. The Fy(a+b-) phenotype was more frequent in the Apucarana population than in the Maringa population (22.68 vs. 12.50%, $P < 0.001$), while the Fy(a+b+) phenotype was less frequent (37.24 vs. 48.0%, $P < 0.001$). **Conclusion:** Phenotypic frequencies of three blood groups were determined and could be used by the Hematology and Hemotherapy

Services to search for units of red blood cells with desired phenotypes, and to calculate the incidence of compatible donors in cases of multiple alloantibody receptors; besides being able to be used for anthropological comparisons and in studies of association with diseases.

Keywords

Blood Group Antigens; Immunophenotyping; Blood donors

REFERÊNCIAS

1. Girello AL, Kühn TIBB. Fundamentos da Imuno-Hematologia Eritrocitária. 1ª ed. São Paulo: Senac; 2002, p. 17-30.
2. Sell AM, Visentainer JEL, Guelsin GAS, Reis PG, Macedo LC, Jardim LR, et al. Sistemas de grupos sanguíneos eritrocitários, Coleção Fundamentum, nº 79. Maringá: Universidade Estadual de Maringá; 2012.
3. ISBT - Disponível em: <http://isbtweb.org/working-parties/red-cell-immunogenetics-and-blood-group-terminology/> Acessado em julho de 2017.
4. Poole J, Daniels G. Blood Group Antibodies and Their Significance in Transfusion Medicine. *Transfus Med Rev.* 2007;21(1):58-71.
5. Harmening DM. Técnicas modernas em banco de sangue e transfusão. 2ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 1992, p. 327-39.
6. Higgins JM, Sloan SR. Stochastic modeling of human RBC alloimmunization: evidence for a distinct population of immunologic responders. *Blood.* 2008;112(6):2546-53
7. Schonewille H, Van de Watering LMG, Loomans DSE, Brand A. Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. *Transfusion.* 2006;46(2):250-6.
8. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 158, de 04 de fevereiro de 2016. Redefine o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos - Diário Oficial da União. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0158_04_02_2016.html Acessado em julho de 2017.
9. Daniels, Geoff, and Imelda Bromilow. An introduction to blood groups. *Essential Guide to Blood Groups.* 1rd. Oxford: Blackwell Publication; 2007, p. 4-44.
10. Novaretti MCZ, Dorlhic-Lhacer PE, Chamone DAF. Estudo de grupos sanguíneos em doadores de sangue caucasoides e negroides na cidade de São Paulo. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2000; 22(1):23-32.
11. Sippert EA, de Oliveira e Silva C, Visentainer JE, Sell AM. Association of Duffy blood group gene polymorphisms with IL8 gene in chronic periodontitis. *PloS one.* 2013;8(2):e83286.
12. Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, Rocha J, Antunes CM, Pena SD. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(1):177-82.
13. Probst CM, Bompeixe EP, Pereira NF, de O Dalalio MM, Visentainer JE, Tsuneto LT, et al. HLA polymorphism and evaluation of European, African, and Amerindian contribution to the white and mulatto populations from Paraná, Brazil. *Hum Biol.* 2000;72(4):597-617.
14. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº75, de 02 de maio de 2016. Dispõe sobre as boas práticas no ciclo do sangue. Diário Oficial da União, 03 de maio de 2016. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2799547/RDC_76_2016.pdf/d4a12302-b37a-4ef3-a65a-968d7784ad69. Acessado em julho de 2017.
15. Diamed. Disponível em: <http://www.diamed.com.br/Cmi/Pagina.aspx?379>. Acessado em julho de 2017.
16. Dean L. Blood groups and red cell antigens, Bethesda (MD), National Center for Biotechnology Information (US). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> Acessado em julho de 2017.
17. IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/> Acessado em julho de 2017.
18. Flôres MA, Visentainer JE, Guelsin GA, Fracasso AS, Melo FC, Hashimoto MN, et al. Rh, Kell, Duffy, Kidd and Diego blood group system polymorphism in Brazilian Japanese descendants. *Transfus Apher Sci.* 2014;50:123-8.
19. Guelsin GA, Sell AM, Castilho L, Masaki VL, de Melo FC, Hashimoto MN, et al. Genetic polymorphisms of Rh, Kell, Duffy and Kidd systems in a population from the State of Paraná, southern Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011;33(1):21-5.

Correspondência

Jeane Eliete Laguilá Visentainer
Hemonúcleo de Apucarana
Rua Antonio Ostrenki, 03
86800-200 – Apucarana-PR, Brasil

Capacitação dos profissionais de saúde e seu impacto no rastreamento de lesões precursoras do câncer de colo uterino

Training of health professionals and its impact on the trace of precursoring injuries of the uterine column cancer

Juliana Jakobczynski¹

Mônica Frighetto²

Marcelo Perazzoli³

Bibiana Paula Dambrós⁴

Bárbara Dallazem¹

Alexandre Kirschnick⁵

Resumo

Objetivo: Avaliar o impacto da capacitação dos profissionais do SUS envolvidos na coleta de amostras cervicovaginais para rastreamento de lesões precursoras do câncer de colo uterino no município de Videira (SC). **Métodos:** Estudo de intervenção cujas variáveis estudadas foram: adequabilidade da amostra, epitélios representados e resultado do exame citopatológico. A avaliação da qualificação dos profissionais baseou-se na comparação dos formulários referentes ao período de dezembro de 2015 a junho de 2016, antes da capacitação, com os formulários de junho de 2016 a janeiro de 2017, após a capacitação. Avaliou-se o resultado utilizando-se o teste do χ^2 de Pearson, com nível de significância de 5%. **Resultados:** Após a capacitação, houve aumento de amostras satisfatórias, de 97,81% para 99,0%. Observou-se insatisfatoriedade nas amostras coletadas antes e após a capacitação, correspondendo a 2,18% e 1,0%, respectivamente ($p < 0,0001$). Houve índice maior de espécimes com representatividade somente de células escamosas antes da qualificação – 44,6%. Verificou-se aumento da frequência de representação de células endocervicais, 55,39% para 85,03% ($p < 0,0001$). Quanto aos resultados negativos para lesão intraepitelial e/ou malignidade, os percentuais obtidos foram 97,02% e 93,38%, antes e depois da capacitação, respectivamente. Foram constatados 2,41% e 5,14% ($p < 0,0001$) de lesões menos graves, em comparação às lesões mais graves, correspondendo a 0,55% e 1,46% ($p = 0,0182$), nas amostras obtidas antes e após a qualificação, respectivamente. **Conclusão:** Após a capacitação, houve melhora na adequabilidade da amostra, representação dos epitélios e resultado do exame. Logo, é imprescindível a capacitação dos profissionais coletores do exame citopatológico, proporcionando maior confiabilidade nos resultados.

Palavras-chave

Colo do útero; Capacitação profissional; Neoplasias; Sistema Único de Saúde

INTRODUÇÃO

O exame citopatológico foi desenvolvido pelo Dr. George Papanicolaou. Após vários estudos, esse teste passou a ser utilizado, ainda na década de 1940, como uma ferramenta valiosa para o diagnóstico precoce do câncer de colo do útero (CCU), por se tratar de um procedimento com alta precisão, custo reduzido e simples execução.⁽¹⁾

No Brasil, o câncer do colo do útero corresponde à terceira neoplasia de maior incidência entre as mulheres.⁽²⁾

É possível detectar lesões precursoras em mulheres assintomáticas através do exame citopatológico do colo uterino, podendo assim diminuir a incidência e mortalidade do câncer de colo uterino (CCU). O Ministério da Saúde do Brasil⁽³⁾ vem desenvolvendo estratégias com o objetivo de reduzir a incidência de CCU e, conseqüentemente, a mortalidade, por meio de programas de triagem organizados, ativos e bem geridos.

Foram estimados para o ano de 2016, 16.340 novos casos de CCU e uma taxa de incidência de 15,85/100 mil

¹Acadêmica do Curso de farmácia, Universidade do Oeste de Santa Catarina – UNOESC – Videira-SC, Brasil.

²Mestre em Farmacologia, Professora do curso de farmácia, Universidade do Oeste de Santa Catarina – UNOESC – Videira-SC, Brasil.

³Especialista em Citopatologia Oncótica pela UNIVALI, Especialista em Citologia Clínica pela Sociedade Brasileira de Citologia Clínica- SBCC, Farmacêutico pela Universidade do Oeste de Santa Catarina – UNOESC – Videira-SC, Brasil.

⁴Mestre em Biotecnologia, Professora do curso de farmácia, Universidade do Oeste de Santa Catarina – UNOESC – Videira-SC, Brasil.

⁵Graduado em Medicina pela Universidade Católica de Pelotas com especialidade em Anatomia Patológica pelo Grupo Hospital Conceição (GHC) em Porto Alegre.

Instituição: Universidade do Oeste de Santa Catarina – UNOESC – Videira-SC, Brasil.

Artigo recebido em 23/10/2017

Artigo aprovado em 06/02/2018

DOI: 10.21877/2448-3877.201800627

mulheres.⁽²⁾ De acordo com Agnolo e colaboradores,⁽⁴⁾ na região sul do país, a estaneoplasia ocupa o segundo lugar em incidência (21/100 mil) e, em torno de 20 mil brasileiras recebem o diagnóstico dessa doença anualmente, sendo que desse montante, 5 mil morrem em virtude dela. Segundo Amaral,⁽⁵⁾ a falta de um programa de rastreamento efetivo e a exposição das mulheres aos fatores de risco é que levam à alta incidência de tal neoplasia.

Contudo, para a eficiência no rastreamento do CCU é essencial que a fase pré-analítica seja desenvolvida corretamente, ou seja, que as amostras coletadas para o exame citopatológico apresentem qualidade, evitando desta forma, os resultados falso-negativos.⁽⁶⁾ Uma amostra de qualidade apresenta células devidamente distribuídas, fixadas e coradas. Em contrapartida, espécimes insatisfatórios são derivados da presença de sangue, contaminantes externos, piócitos, intensa superposição celular ou dessecação e material acelular ou hipocelular, prejudicando, dessa forma, a leitura microscópica.⁽⁷⁾

Para se ter uma amostra de qualidade, é necessário que o profissional coletor tenha capacidade e conhecimento para saber identificar as regiões anatômicas corretas para a coleta, as características da amostra e suas particularidades.⁽⁸⁾ Sendo assim, associam-se a erros de coleta tanto a satisfatoriedade da amostra quanto a não representatividade dos epitélios. Apesar de parecer fácil, a prática do exame não é um procedimento simples, necessitando que o profissional responsável saiba localizar com exatidão o colo uterino e, sobretudo, a junção escamo-colunar (JEC). Logo, é uma técnica que possui complexidades, para a qual o profissional que coleta precisa perceber alterações fisiológicas, anatômicas e patológicas, caso haja, para realizar a coleta do material adequadamente. Para isso, é essencial uma formação continuada dos profissionais de saúde que atuam na prevenção do câncer do colo uterino.⁽⁹⁾

No entanto, pouco se profere sobre a qualificação dos coletadores, visto que os processos de capacitação dos profissionais envolvidos assumem caráter essencial em razão do conhecimento e da capacidade de saberem identificar as particularidades de cada amostra para uma adequada coleta com o intuito de fornecer um resultado confiável à paciente.⁽⁸⁾ Souza e colaboradores⁽¹⁰⁾ salientaram que esse profissional deve estar certo de que está preparado para fazer a execução do exame e de que possui o material necessário para isso.

A garantia da presença de amostra cervicovaginal em quantidades suficientes é fundamental para o sucesso da ação. Segundo as diretrizes do Instituto Nacional de Câncer (INCA) e diretrizes internacionais,⁽¹¹⁾ índices de resultados positivos e detecção de lesão de alto grau, inferiores ao esperado, são indicativos de resultados falso-negativos, constatando o quão importante é a especialização permanente dos profissionais que atuam na realização do Teste

de Papanicolaou (PAP-TEST). Para Etlinger e colaboradores,⁽¹²⁾ isso é uma ferramenta fundamental na atualização dos profissionais envolvidos, buscando padronizar os critérios citomorfológicos, melhorando a qualidade dos exames realizados e diminuindo a porcentagem de resultados falso-positivos e falso-negativos.

Desta forma, este estudo objetiva analisar a qualidade dos exames citopatológicos, oriundos de amostras biológicas coletadas no Sistema Único de Saúde (SUS), antes e após a capacitação dos nove enfermeiros que efetuam a coleta do exame preventivo nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) do município de Videira - SC.

MATERIAL E MÉTODOS

Esta investigação é um estudo quantitativo de intervenção, retrospectivo e documental. A casuística foi constituída a partir das informações contidas nos formulários de requisição de exame citopatológico do colo uterino, contendo as análises das amostras biológicas coletadas de pacientes de idades variadas, submetidas a coletas para o teste do Papanicolaou, atendidas em nove UBS do SUS do município de Videira-SC, utilizados pelo Instituto de Patologia (IPA) e padronizados pelo Ministério da Saúde (MS).

Primeiramente efetuou-se a capacitação profissional, no dia 15 de junho de 2016, de nove enfermeiros que efetuam a coleta nas UBS do município de Videira-SC. A metodologia utilizada na capacitação foi fundamentada nas atividades teóricas. A capacitação foi oferecida pelos profissionais do Instituto de Patologia do Meio Oeste Catarinense (IPA), juntamente com os profissionais da Secretaria Municipal de Saúde da cidade de Videira-SC.

O conteúdo da capacitação foi definido tendo como base as atribuições dos enfermeiros na coleta e as recomendações do Ministério da Saúde (MS) para o rastreamento do câncer do colo do útero. Foram abordados os seguintes temas: Funcionamento do Programa Nacional de Prevenção do Câncer do Colo do Útero no Brasil; relevância do Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO) e do preenchimento adequado do formulário de requisição do exame citopatológico, bem como da coleta adequada do exame, a faixa etária e a periodicidade recomendadas, a conduta clínica e o acompanhamento das mulheres com resultado do exame alterado.

Posteriormente foram avaliados 1.100 formulários referentes ao período de 01 de dezembro de 2015 a 14 de junho de 2016, antes da capacitação, e 1.100 formulários de 22 de junho de 2016 a 31 de janeiro de 2017, após a qualificação, totalizando 2.200 exames. Os formulários de requisição referentes ao período de 15 a 21 de junho de 2016 foram excluídos da análise.

As variáveis empregadas na análise dos formulários foram a adequabilidade da amostra, epitélios representa-

dos na amostra e resultado do exame citopatológico. Foram excluídos da pesquisa os formulários que verificavam a retirada do colo cirurgicamente (histerectomia total) ou em que o mesmo não foi visualizado. Em relação à adequabilidade, uma amostra pode ser classificada como insatisfatória quando o material acelular ou hipocelular representa menos de 10% do esfregaço; presença de sangue, piócitos, contaminantes externos, intensa superposição celular, estar presente em mais de 75% do esfregaço e outros, sendo estas classificadas como insatisfatórias para avaliação da colpocitologia oncótica.⁽⁴⁾ Já para as amostras satisfatórias é importante estarem presentes os epitélios representativos, uma vez que o conhecimento da anatomia básica do colo do útero pelo coletador é imprescindível para se obter uma coleta de material adequado.⁽¹³⁾

A variável "epitélios representados na amostra" foi agrupada de forma a contemplar a representatividade da JEC em que, a presença de células endocervicais e/ou metaplásicas é, no mínimo, de dez células, bem preservadas, isoladas ou em agrupamento.⁽¹⁴⁾ A variável "resultado do exame" foi classificada em negativo para lesão intraepitelial e/ou malignidade, lesão menos grave (ASC-US / LSIL) e lesão mais grave (ASC-H / AGC / HSIL / AIS / CA), conforme o procedimento preconizado pelo Ministério da Saúde para o acompanhamento e terapêutica de cada caso.⁽¹¹⁾

Para análise dos dados usou-se o teste qui-quadrado (χ^2) com grau de significância adotado de 5%, sendo o valor de $p < 0,05$ para todos os espécimes, utilizando-se o programa estatístico GraphPadPrism®.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Oeste de Santa Catarina (UNOESC), sob CAAE 69706913.3.0000.5367 e parecer de aprovação número 2.148.857.

RESULTADOS

Após a análise dos dados obtidos, verificaram-se 2,18% (24/1.100) de insatisfatoriedade nas amostras biológicas coletadas antes da capacitação. Destas amostras, 95,83% (23/24) apresentaram artefatos de dessecação. Após a capacitação, verificou-se 1% (11/1100) de amostras insatisfatórias, sendo que em 90,90% (10/11) o resultado foi devido à presença de artefatos de dessecação (Tabela 1).

Em relação aos epitélios representativos, nas amostras biológicas coletadas antes da capacitação profissional, o índice de representatividade somente do epitélio escamoso foi de 44,6% e, após a qualificação profissional, a representatividade do epitélio escamoso foi de 14,96% (Tabela 2). Ou seja, houve uma melhor representação da JEC passando de 55,39% para 85,03%.

Em relação aos resultados citopatológicos das lesões intraepitelial e/ou malignidade, na Tabela 3, pôde-se observar que 97,02% das amostras coletadas antes da capa-

tação foram negativas, e após a capacitação o percentual de amostras negativas foi de 93,38%. Também foi identificado que a análise das amostras biológicas com lesões mais graves (ASC-H / AGC / HSIL / AIS / CA), antes da capacitação foi de 0,55%, enquanto nas amostras biológicas coletadas posteriormente, a análise foi de 1,46%.

Material hipocelular ou acelular em menos de 10% do esfregaço; piócitos, artefatos de dessecação, sangue, contaminantes, intensa superposição celular em mais de 75% do esfregaço foram considerados espécimes insatisfatórios para ponderação da colpocitologia oncótica.

Tabela 1 - Variação da adequabilidade das amostras biológicas coletadas antes e após a capacitação nas unidades básicas de saúde

Adequabilidade	Antes		Após		Valor p
	Nº	%	Nº	%	
Satisfatório	1076	97,81	1089	99	0,4214
Insatisfatório	24	2,18	11	1	0,0146*
Total	1100	100	1100	100	

Médias seguidas de (*) em valores de p significativos nas linhas, diferem entre si pelo teste do χ^2 $p < 0,05$
Fonte: autores

Tabela 2 - Distribuição dos epitélios representados nas amostras biológicas coletadas, antes e após a capacitação profissional nas unidades básicas de saúde

Epitélios representados	Antes		Após		Valor p
	Nº	%	Nº	%	
Escamoso	480	44,6	163	14,96	$P < 0,0001^*$
JEC	596	55,39	926	85,03	$P < 0,0001^*$
Total	1076	100	1089	100	

Para esta análise, foram excluídas as amostras insatisfatórias.
Médias seguidas de (*) em valores de p significativos, nas linhas diferem entre si pelo teste do χ^2 ($p < 0,05$).
Fonte: autores (2017)

Tabela 3 - Distribuição dos resultados da análise dos exames citopatológicos do colo uterino das amostras biológicas coletadas antes e após a capacitação, em unidades básicas de saúde

Resultados dos exames	Antes		Após		Valor p
	Nº	%	Nº	%	
Negativo para lesão intraepitelial e/ou malignidade	1044	97,02	1017	93,38	0,2674
Lesão menos grave (ASC-US/LSIL)	26	2,41	56	5,14	0,0007*
Lesão mais grave (ASC-H / AGC / HSIL / AIS / CA)	6	0,55	16	1,46	0,0182*
Total	1076	100	1089	100	

ASC-US: Atipias de significado indeterminado em células escamosas, possivelmente não neoplásicas; LSIL: Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; ASC-H: Atipias de significado indeterminado em células escamosas, não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau; AGC: Atipias de significado indeterminado em células glandulares; HSIL: Lesão intraepitelial escamosa de alto grau; AIS: Adenocarcinoma in situ; CA: câncer
Para esta análise, foram excluídas as amostras insatisfatórias
Médias seguidas de (*) em valores de p significativos, nas linhas diferem entre si pelo teste do χ^2 ($p < 0,05$).
Fonte: autores (2017)

DISCUSSÃO

Os dados apresentados neste estudo sugerem que, após a capacitação, ocorreu um aumento da satisfação das amostras, além de aumentos significativos na representatividade da JEC. Essa elevação no índice pode ter favorecido a redução na porcentagem de amostras negativas e o aumento das amostras positivas. Esses dados são preocupantes, visto que as coletas mal feitas podem induzir a falsos resultados negativos, o que impacta prejuízos à saúde feminina.

Foi possível verificar que as amostras insatisfatórias apresentaram diferença significativa após a capacitação, passando de 2,18% para 1,0% ($p < 0.0001$). Segundo o Instituto Nacional do Câncer, em 2005,⁽¹⁵⁾ apenas seis estados brasileiros e o Distrito Federal apresentaram taxas de exames insatisfatórios menores que 5%, que é o padrão mínimo de qualidade estabelecido pela Organização Pan-Americana de Saúde.

A insatisfatoriedade nas amostras coletadas antes da capacitação caracterizaram-se pela presença de artefatos de dessecação de 95,83% (23/24), e devido à intensa superposição celular, 4,16% (1/24). Após a capacitação, os índices de 90,90% (10/11) deram-se, também, devido à presença de artefatos de dessecação, e 9,09% (1/11), devido à presença de piócitos. Esses resultados estão de acordo com Amaral e colaboradores,⁽¹⁶⁾ que afirmam que as principais causas de insatisfatoriedade em amostras cervicovaginais são de celularidade escassa, fatores de obscurecimento como dessecação e piócitos. Dias et al.⁽¹⁷⁾ também relataram que os principais fatores prejudiciais à análise dos exames preventivos (1,0% de amostras insatisfatórias) foram dessecação, material escasso e presença de sangue, sendo consequência de uma má fixação da lâmina e problemas na coleta. Esse fato também foi constatado por Ughini e Calil,⁽¹⁸⁾ que declararam que 4% dos espécimes foram considerados insatisfatórios em estudo feito nas amostras da UBS de Jari-RS. Esses resultados corroboram o que foi descrito por Bárbara e demais autores,⁽¹⁹⁾ que encontraram em seu estudo diferença significativa na adequação em exames citopatológicos efetuados no serviço público e em clínicas privadas.

Amostras insatisfatórias foram encontradas apenas no SUS, a maioria apresentando piócitos e artefatos de dessecação.

A insatisfatoriedade evidencia falha no rastreamento de lesões precursoras do câncer de colo do útero, além de causar desconforto na paciente e o desperdício de recursos destinados ao exame, uma vez que a adequação da amostra é considerada o componente mais relevante para a garantia da qualidade.⁽²⁰⁾ No entanto, a presença de piócitos (9,09%) encontrados pode ser reparada mediante higienização prévia do colo uterino conforme descrevem Koss e

Gompel.⁽²¹⁾ Já a insatisfatoriedade proveniente do dessecação (95,83%) antes da capacitação e (90,90%) após a mesma, apresentou diminuição significativa. No procedimento de coleta do material são utilizadas a espátula de Ayre e a escovinha, sendo essencial a orientação aos profissionais sobre uma boa fixação imediata do material na lâmina, gerando resultados positivos por evitar o dessecação.^(9,22)

Foi verificada uma diminuição da representação somente das células epiteliais escamosas após a capacitação de 44,6 % para 14,9%. Essa diferença significativa dos resultados pode ser em decorrência de um melhor entendimento dos profissionais sobre a relevância de se realizar uma coleta adequada com representação da JEC.

A ausência da representatividade da JEC (44,6%) antes da capacitação também foi encontrada em estudo desenvolvido por Amaral e colaboradores.⁽¹⁶⁾ Esses autores constataram ausência da representatividade da JEC em 40,37% dos espécimes, sendo um fator limitante para a análise. Ughini e Calil⁽¹⁸⁾ afirmaram que a ausência das células metaplásicas e/ou endocervicais foi o fator restritivo e mais regularmente encontrado nos esfregaços citopatológicos cervicais (57%) do total das amostras obtidas nas Unidades Básicas de Saúde dos municípios gaúchos pesquisados. Santos e outros⁽⁷⁾ encontraram 20,15% de amostras avaliadas apresentando somente o epitélio escamoso; por isso, afirmaram que esse resultado pode expor a paciente a um diagnóstico falso-negativo. Segundo o Ministério da Saúde,⁽²³⁾ uma coleta adequada e em quantidades suficientes de material é essencial para o êxito do diagnóstico citopatológico e sucesso da ação.

Todavia, discute-se sobre a importância de uma coleta bem executada, sendo importante observar que a capacitação dos profissionais envolvidos na colheita do material cervicovaginal assume caráter primordial diante dos prós e contras desse procedimento. Ázara e demais autores,⁽³⁾ em estudo realizado, asseguram que a educação permanente feita com os profissionais de saúde que executam os exames citopatológicos dos laboratórios monitorados pode ter contribuído para melhores indicadores de monitoramento interno de qualidade, consequentemente, possibilitou uniformizar os critérios citomorfológicos e diminuir os resultados falso-negativos.

Apesar da rede pública não exigir a representação dos dois epitélios como critério para um exame apropriado, deve-se ressaltar que amostras satisfatórias podem não apresentar células da JEC.⁽⁷⁾ Segundo as diretrizes do INCA e as diretrizes internacionais,⁽²⁴⁾ a presença de células representativas da JEC é um indicador da qualidade do exame, justificando-se que nelas se originam a quase totalidade das lesões precursoras do câncer de colo uterino. Dallazen e colaboradores⁽¹⁹⁾ analisaram 470 exames preventivos de mulheres atendidas nas UBS do SUS, e 470

exames em instituições privadas, no ano de 2016, na cidade de Videira-SC, e encontraram no Sistema Único de Saúde amostras com maior porcentagem de células escamosas (43,9%). As células da JEC foram encontradas em 82,1% das amostras coletadas nas clínicas privadas, mostrando a necessidade de orientação e treinamento de profissionais que realizam esse exame preventivo para obter-se maior confiabilidade nos resultados.

Houve ainda, diferença expressiva para o resultado do exame citopatológico, sendo consequência da redução das amostras insatisfatórias e melhor representação dos epitélios nas amostras coletadas. Os resultados negativos para lesão intraepitelial e/ou malignidade (Tabela 3), entre os exames coletados, apresentaram valores de 97,02% e 93,38%, antes e após a capacitação, respectivamente. Amaral e outros autores⁽¹⁶⁾ verificaram uma ligação relevante entre resultados citopatológicos com alterações e a presença de células endocervicais ($p=0,006$).

Convindo com o estudo de Mintzer e outros,⁽²⁵⁾ reiterou-se que a representatividade das células metaplásicas ou endocervicais está associada com maior contingência em encontrar alterações celulares, lesões e atípias. Outro estudo realizado por Santos seus colaboradores⁽²⁶⁾ apresentou, em 134 resultados analisados, 107 com representação dos dois epitélios (escamoso e glandular e/ou metaplásico), sendo que em 27 estavam presentes apenas o epitélio escamoso, podendo levar a diagnóstico falso-negativo, o que mais uma vez ressalta a importância da conduta profissional perante os resultados encontrados, cabendo a reflexão sobre a importância de seu papel na prevenção e controle do câncer cérvico-uterino.

Damacena e seus colaboradores,⁽²⁷⁾ em pesquisa realizada em Teresina-PI, entre 2006 e 2013, constataram que 601.979 exames (99,6%) foram classificados como satisfatórios, enquanto que 59,6% apresentavam epitélio representativo da JEC. Porém, observaram redução constante nesse percentual, de 71,5% (2007) para 47,8% (2013).

Quantidade significativa de lesões menos graves (ASC-US / LSIL) foram detectadas após a capacitação, passando de 2,41% para 5,14%. Em relação às lesões mais graves (ASC-H / AGC / HSIL / AIS / CA), nos dados obtidos antes da capacitação, a porcentagem foi de 0,55%, enquanto que, após a capacitação, aumentou para 1,46%. Uma correta identificação dessas lesões precursoras e consequente confirmação diagnóstica, a terapia e o acompanhamento adequado podem prevenir o progresso para câncer invasivo.⁽²⁸⁾

Em estudo de Ughini e Calil⁽¹⁸⁾ não houve a identificação de lesões com malignidade em 100% das amostras das Unidades Básicas de Saúde. Ázara e outros⁽³⁾ evidenciaram que a maioria dos laboratórios monitorados pelo LabMEQ-FF-UFG apresentou o indicador HSIL/satisfatórios dentro do parâmetro recomendado. Notou-se que, em mé-

dia, 90% dos laboratórios que não foram monitorados apontaram o indicador de HSIL/satisfatórios inferior 0,4%. Isso pode ser explicado por estudo de Amaral e outros,⁽¹⁶⁾ o qual averiguou que as frequências de lesões mais graves foram três a quatro vezes maiores quando a adequabilidade do espécime foi satisfatória para análise comparada aos esfregaços, com adequabilidade da amostra apresentando algum fator limitante, pactuando o quão importante é a capacitação dos profissionais que atuam na coleta das amostras biológicas, garantindo que elas se mantenham dispostas e bem conservadas.

Diante disso, vale ressaltar a importância desse exame ser feito por profissionais competentes, sendo a capacitação dos mesmos, um investimento que exige poucos recursos de baixo custo.

A formação continuada configura-se, para esse contexto, em uma ação simples que faz toda a diferença na qualidade e confiança dos resultados, além de oportunizar novas interpretações e enfoques, podendo modificar a realidade pesquisada. Daí a necessidade imprescindível que haja capacitação permanente dos profissionais de saúde que atuam na prevenção do câncer cérvico-uterino.

CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos, percebeu-se que, após a capacitação dos profissionais envolvidos na realização do exame citopatológico, houve melhora expressiva na adequabilidade da amostra, representação dos epitélios e resultado do exame. Por meio desse exame, podem-se obter resultados sensíveis e específicos para rastreamento das lesões precursoras do câncer de colo uterino, sendo a qualificação dos coletadores uma ferramenta de grande importância para se comprovar esses resultados.

Com desígnio de aumentar o número de espécimes adequados para análise, ficou notório o quanto é relevante qualificar constantemente os profissionais da atenção básica à saúde quanto às normas e condutas adotadas com relação à realização do exame citopatológico para o rastreamento do câncer de colo uterino, possibilitando amostras de melhor qualidade, uma maior confiabilidade nos resultados e mais segurança à mulher que se submete a esse exame preventivo, fornecendo diagnóstico precoce e diminuição dos altos índices de mortalidade oriundos dessa doença.

Abstract

Objective: To evaluate the impact of the training of SUS professionals involved in the collection of cervicovaginal samples for the tracing of precursor lesions of cervical cancer in Videira (SC). **Methods:** Intervention study whose variables studied were: sample adequacy, represented epithelia and outcome. The evaluation of the qualification of the professionals was based on the comparison of the forms referring to the period from December 2015 to June 2016, before the training, with the forms from June 2016 to January 2017, after the training. The result was evaluated using the Pearson χ^2 test, with a significance level of 5%. **Results:** After

the training, there was an increase of satisfactory samples, from 97.81% to 99.0%. Unsatisfactory results were observed in the samples collected before and after training, corresponding to 2.18% and 1.0%, respectively ($p < 0.0001$). There was a greater index of specimens with only squamous cell representation before the qualification, 44.6%. There was an increase in the frequency of endocervical cell representation, 55.39% to 85.03% ($p < 0.0001$). Regarding the negative results for intraepithelial lesion and/or malignancy, the percentages obtained were 97.02% and 93.38%, before and after the training, respectively. It was observed 2.41% and 5.14% ($p < 0.0001$) of less severe lesions, compared to the most severe lesions corresponding to 0.55% and 1.46% ($p = 0.0182$), in the samples obtained before and after the qualification. **Conclusion:** After the training, there was improvement in the adequacy of the sample, representation of the epithelia and result of the examination. Therefore, it is essential the training of the collecting professionals of the cytopathological exam, providing greater reliability in the results.

Keywords

Cervix uteri; Professional qualification; Neoplasia; Unified Health System

REFERÊNCIAS

- Caetano R, Vianna CMM, Thuler LCS, Girianelli VR. Custo efetividade no diagnóstico precoce do câncer de colo uterino no Brasil. *Physis: Revista de Saúde Coletiva* 2006; 16: 99-118.
- Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ: INCA, 2015.
- Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro, RJ: INCA, 2011.
- Agnolo CMD; Brischiliari SCR; Saldan G, et al. Avaliação dos exames citopatológicos de Papanicolaou em usuárias do Sistema Único de Saúde. *Revista Baiana de Saúde Pública*, v. 38, n. 4, p.854-864, out./dez. 2014.
- Amaral AF. Impacto da educação permanente dos profissionais de saúde no rastreamento do câncer do colo do útero em unidades básicas de saúde. 2014. p. 1-61. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2014. Disponível em: <https://repositorio.bc.ufg.br/tede/bitstream/tede/5237/5/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20-%20Ariadne%20Ferreira%20Amaral%20-%202014.pdf>. Acesso em: 16 set. 2017.
- Manrique EJC, et al. Fatores que comprometem a adequabilidade da amostra citológica cervical. *Revista Femina*, v. 37, n. 5, p.283-287, mai. 2009.
- Santos ML, Moreno MS, Pereira VM. Exame de Papanicolaou: qualidade do esfregaço realizado por alunos de enfermagem. *Rev Bras Cancerol.* 2009; 55(1):19-25.
- Araujo SR. Citologia cervicovaginal - Passo a passo. 2a. ed. Curitiba - PR, 2012.
- Moura ADA, Silva SMG, Farias LM, Feitoza AR. Conhecimento e motivações das mulheres acerca do exame de Papanicolaou: subsídios para a prática de enfermagem. *Revista RENE* 2010; 11(1):94-104.
- Souza ASR, et al. Prevenção e controle do câncer do colo do útero, Protocolos de atenção à saúde da mulher. Belo Horizonte, MG, 2008. Disponível em: <http://www.pbh.gov.br/smsa/biblioteca/protocolos/cancercolo.pdf>. Acesso em: 30 mar. 2017.
- Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Manual de gestão da qualidade para laboratório de citopatologia. Rio de Janeiro, RJ: INCA; 2012.
- Etlinger D, Pereira SMM, Sakai YI, et al. Análise das discordâncias diagnósticas dos exames citopatológicos do Programa de Monitoramento Externo da Qualidade no Estado de São Paulo, Brasil, 2000-2010. *Rev Bras Cancerol.* 2010; 58(3): 481-8.
- Bappa L, Yakasai I. Colposcopy: The scientific basis. *Ann Afr Med.* 2013;12(2):86-9.
- Amaral AF, Araújo ES, Magalhães JC, Silveira EA, Tavares SB, Amaral RG. Impact of training about cervical cancer screening on health professionals working in basic health care units. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2014;36(4):182-7. [Article in Portuguese]
- Thuler LC. Mortality due to cancer of the uterine cervix in Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008;30(5):216-8. [Article in Portuguese]
- Amaral RG, Manrique EJ, Guimarães JV, et al. Influence of adequacy of the sample on detection of the precursor lesions of the cervical cancer. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008 Nov;30(11):556-60. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v30n11/05.pdf>. Acesso em: 16 set. 2017. [Article in Portuguese]
- Dias MB, Tomazelli JG, Assis M. Rastreamento do câncer de colo do útero no Brasil: análise de dados do Siscolo no período de 2002 a 2006. *Epidemiol Serv Saúde*, v. 19, n. 3, p. 293-306, 2010.
- Ughini FSO, Calil LN. Importância da qualidade da coleta do exame preventivo para o diagnóstico das neoplasias glandulares endocervicais e endometriais. *Rev. Bras. Anal. Clin.* 2016;48(1):41-45.
- Dallazem B, Dambrós BP, Gamba CO, Perazzoli M, Kirschnick A. Comparison of Cervicovaginal Cytopathological Samples Collected in Basic Health Units and in Private Clinics in the Midwest of Santa Catarina. *Rev Bras Ginecol Obstet.*, 2017. Available in: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0037-1609050>
- Harrison WN1, Teale AM, Jones SP, Mohammed MA. The impact of the introduction of liquid based cytology on the variation in the proportion of inadequate samples between GP practices. *BMC Public Health.* 2007;7:191.
- Koss LG, Gompel C. Introdução à citologia ginecológica com correlações histológicas e clínicas. In: Técnicas de colheita, de fixação e de coloração. São Paulo: Roca, p. 32-7, 2006.
- Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer e Secretaria de Estado da Saúde. Coleta do Papanicolaou e ensino do autoexame da mama. Manual de procedimentos técnicos e administrativos. 2. ed. São Paulo: Ministério da Saúde, 2004.
- Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Nomenclatura brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas: recomendações para profissionais de saúde. 2a. ed. Rio de Janeiro, RJ: INCA, 2006.
- Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Nomenclatura Brasileira para Laudos Citopatológicos Cervicais. Rio de Janeiro, RJ, INCA, 2012.
- Mintzer M, Curtis P, Resnick JC, Morrell D. The effect of the quality of Papanicolaou smears on the detection of cytologic abnormalities. *Cancer.* 1999;87(3):113-7.
- Santos FAPS, Brito RS, Santos DLA. Exame Papanicolaou: Avaliação da qualidade do esfregaço cervical. *Rev Rene, Fortaleza*, 2011; 12(3):645-8.
- Damacena AM, Luz LL, Mattos IE. Rastreamento do câncer do colo do útero em Teresina, Piauí: estudo avaliativo dos dados do Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero, 2006-2013. *Epidemiol. Serv. Saúde.* 2017;26(1):71-80. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222017000100071&lng=en
- Bortolon PC, Silva MSF, Corrêa FM, et al. Avaliação da qualidade dos laboratórios de citopatologia do colo do útero no Brasil. *Rev. bras. cancerol.* 2012;58(3):435-44.

Correspondência

Mônica Frighetto

Rua Paese, 180

8596000 – Videira-SC, Brasil

Comparação entre três métodos para detecção de glicosúria em cães e gatos

Comparison between three methods for detection of glycosuria in dogs and cats

Tainara Renata Tineli¹

Maurício Eduardo Mezaroba¹

Angela Patricia Medeiros Veiga²

Resumo

Objetivo: Objetivou-se nesse estudo avaliar a presença de glicose na urina utilizando três metodologias. **Métodos:** Foram utilizadas 22 amostras de urina da rotina laboratorial, provenientes de 12 caninos e 10 felinos. As amostras foram submetidas a avaliação da glicosúria através de tiras reagentes urinárias – uma com leitura manual e outra automática – e reação de Benedict. Aplicou-se o teste de correlação de Pearson para se compararem os resultados entre os métodos. **Resultados:** A correlação entre os dois tipos de leituras de tiras reagentes foi alta ($R=0,80$), indicando que os resultados foram semelhantes entre as tiras, e baixa correlação entre ambas as tiras e o teste de Benedict (manual: $R=0,35$; automática: $R=0,44$), indicando que os resultados obtidos entre as tiras e o teste de Benedict não foram semelhantes. **Conclusão:** Os resultados permitem concluir que, assim como em humanos, o teste de Benedict é mais eficiente do que as tiras reagentes na detecção de glicosúria em cães e gatos, já que detectou um maior número de animais com glicosúria do que as tiras reagentes.

Palavras-chave

Urinalise; *Diabetes mellitus*; Animais

INTRODUÇÃO

Os rins possuem capacidade expressiva na produção de glicose através da medula renal, em períodos de jejum prolongado, chegando a ter uma contribuição na gliconeogênese semelhante ao fígado. Além disso, os rins também utilizam a glicólise para obtenção de energia e, de acordo com o estado de glicemia do paciente, reabsorvem mais ou menos glicose nos túbulos renais. Portanto, sabe-se que os rins participam da produção, utilização e conservação da glicose.⁽¹⁾ Quando ocorre elevação dos níveis sanguíneos de glicose excedendo o limiar de reabsorção urinária, 180 mg/dL no cão e 280 mg/dL no gato, o transporte tubular cessa e a glicose é detectada na urina. A glicosúria pode estar relacionada com a perda da função de reabsorção tubular, ou, na presença ou ausência de condições patológicas, ela pode estar presente a fim de evitar a presença de níveis tóxicos de glicose no sangue, agindo de acordo com o limiar, para que não exceda o fisiológico.⁽²⁾

A presença de glicose na urina é considerada um distúrbio, mas pequenas quantidades podem ser observadas

fisiologicamente, associadas a casos de hiperglicemia que ultrapassa o limiar. A glicose exerce um efeito osmótico, podendo aumentar o volume urinário, conseqüentemente a taxa de filtração glomerular, conferindo à urina uma coloração clara.⁽¹⁾

O exame comum de urina subdivide-se em exame físico, químico e sedimentoscopia. No exame químico avaliam-se, principalmente, pH, glicose, cetonas, bilirrubina, proteínas e sangue oculto.⁽³⁾ O diabetes mellitus é considerado uma das enfermidades em que quadros de glicosúria ocorrem com maior frequência, caracterizada por hiperglicemia causada por um distúrbio metabólico.⁽⁴⁾ Existem três métodos utilizados para detecção de glicose na urina: leitura manual da tira reativa, uso da tira reativa com leitura automatizada e através da reação de Benedict, porém, no conhecimento dos autores, o uso do teste de Benedict ainda não foi avaliado em amostras caninas e felinas na detecção de glicosúria, bem como este teste nunca foi comparado com as tiras reagentes, que são utilizadas com frequência na rotina laboratorial veterinária.

¹Acadêmica(o) de Medicina Veterinária – Universidade Federal de Santa Catarina, Campus de Curitiba – Curitiba-SC, Brasil.

²Doutorado. Professor Adjunto – Universidade Federal de Santa Catarina, Campus de Curitiba – Curitiba-SC, Brasil.

Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina, Campus de Curitiba – Curitiba-SC, Brasil.

Artigo recebido em 07/11/2017

Artigo aprovado em 06/02/2018

DOI: 10.21877/2448-3877.201800640

O reativo de Benedict é um reagente químico que recebeu este nome devido ao químico Stanley Rossiter Benedict. Consiste em uma mistura complexa de carbonato de sódio, citrato de sódio e sulfato de cobre (II) pentahidratado.⁽⁵⁾ Na maioria das vezes, é utilizado para detectar a presença de açúcares redutores, mas a presença de outras substâncias também produz uma reação positiva. O teste que utiliza esta reação é chamado de teste de Benedict. Uma positividade neste teste é indicada por uma mudança da cor azulada do reagente para um precipitado de coloração laranja a avermelhado. O princípio do teste de Benedict envolve a conversão de açúcares redutores, quando presentes na urina, ao serem aquecidos na presença de um álcali, a espécies reductoras potentes, conhecidas como enedióis.

Os enedióis reduzem os compostos férricos (Cu^{2+}), presentes no reativo, a ferrosos (Cu^+), que são precipitados como óxido de ferro (I) (Cu_2O) vermelho insolúvel.^(6,7) A cor do precipitado obtido dá uma ideia sobre a quantidade de açúcar presente na solução, já que o teste é semiquantitativo. Um precipitado esverdeado indica uma concentração de cerca de 500 mg/dL de açúcar; um precipitado amarelo indica uma concentração de 1.000 mg/dL de açúcar; laranja indica 1.500 mg/dL e vermelho indica 2.000mg/dL ou mais.⁽⁸⁾

As tiras reagentes urinárias são compostas por várias almofadinhas impregnadas com reagentes químicos que, ao entrar em contato com a urina, reagem com determinados compostos presentes na amostra, modificando sua coloração, a qual pode ser comparada com o rótulo do produto para uma determinação semiquantitativa das suas concentrações. No caso do teste de glicose, a almofada é composta por glicose oxidase 451U, peroxidase 186U e iodeto de potássio. A glicose oxidase converte a glicose em ácido glicônico e peróxido de hidrogênio e a peroxidase catalisa a reação do peróxido de hidrogênio como iodeto de potássio, formando o cromógeno. O indicador utilizado nas tiras reativas para a determinação de glicose é o cloridrato de tolidina, com formação de cor que varia de verde claro a verde escuro.

OBJETIVOS

Objetivou-se avaliar a presença de glicose na urina em cães e gatos utilizando três diferentes metodologias, sendo duas através do uso de tiras reagentes: uma avaliada manualmente e outra automaticamente, e a terceira através da reação de Benedict.

MATERIAL E MÉTODO

Foram utilizadas 22 amostras de urina de animais provenientes do atendimento clínico da Faculdade de Medici-

na Veterinária da Universidade Federal de Santa Catarina, sendo eles dez felinos (cinco machos e cinco fêmeas) e 12 caninos (seis machos e seis fêmeas), no município de Curitiba, SC. Os animais apresentavam-se saudáveis e submetidos a exames pré-operatórios para cirurgias eletivas, foram submetidos à colheita de urina por meio de micção espontânea, massagem seguida de compressão vesical ou cistocentese.

Após a colheita, todas as amostras de urina foram analisadas por três metodologias para detecção de glicose: através do uso de duas tiras reagentes, uma lida automaticamente no leitor de tiras urinárias e outra lida manualmente (Urigold®, Analisa, Belo Horizonte, MG, Brasil), e através da reação de Benedict.

As análises foram realizadas em série, imediatamente após a colheita, sempre pela mesma pessoa. Para os três testes de cada amostra transcorreram-se 15 minutos. Para a determinação de glicose urinária por meio de tiras reagentes com leitura automática, sobre cada almofada da tira (Uricolor-Check®, Wama, São Carlos, SP, Brasil) foi gotejada uma gota de urina. A tira foi posicionada no leitor de tiras urinárias Urivision® (Wama, São Carlos, SP, Brasil) previamente ligado e calibrado, a gaveta fechada, dando-se início à leitura automatizada que, em 60 segundos, emite o resultado. Já a determinação semiquantitativa por leitura manual da tira reagente foi realizada gotejando-se uma gota de urina em cada almofada da tira (Urigold®, Analisa, Belo Horizonte, MG, Brasil) e comparando-se a cor obtida em 60 segundos com o rótulo do produto. O limite de detecção de ambas as tiras apresentava uma variação de 30 mg/dL (+), passando por 100 mg/dL(++) e 500 mg/dL(+++), a 1000 mg/dL (++++).

Para a realização do teste de Benedict, utilizaram-se, para cada amostra, dois tubos de ensaio previamente identificados como "controle negativo" e "teste", sendo a mistura contida no controle negativo constituída por 80 µL de água destilada e 2,5 mL de reativo de Benedict, e no tubo teste por 80 µL de urina e 2,5 mL de reativo de Benedict. Em seguida, os mencionados tubos de ensaio foram incubados por cinco minutos em banho maria a 100°C e, após, foram submetidos a observação de cor, onde o azul representa o controle negativo e colorações diferentes de azul indicam que há presença de glicose; sendo assim, observa-se se houve alguma mudança de coloração na solução teste, que pode variar de verde límpido a vermelho tijolo, conforme a concentração de glicose presente na amostra.⁽¹⁰⁾ (Figura 1).

Para a análise estatística, os resultados obtidos nos três testes foram submetidos a teste de correlação de Pearson (JMP 8.0.2) para se avaliar a semelhança dos resultados de cada teste. Uma alta correlação indica resultados semelhantes, enquanto que uma baixa correlação indica resultados diferentes entre os testes.

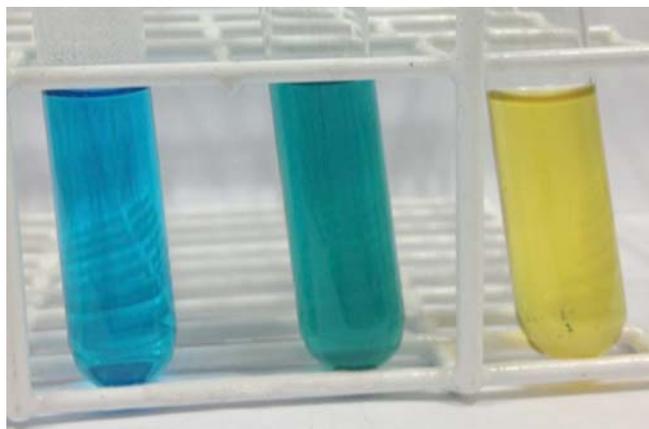


Figura 1.

ÉTICA

Para o presente experimento, não houve necessidade de manipulação com animais. No entanto, todos os critérios determinados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) foram estritamente considerados.

RESULTADOS

Os resultados obtidos podem ser observados nas Tabelas 1 e 2.

Das amostras testadas, dez (45,45%) apresentaram positividade no teste de Benedict, mostrando coloração esverdeada; dentre estes, quatro felinos (três machos e uma fêmea) e seis caninos (três machos e três fêmeas), enquanto que somente duas apresentaram positividade pelo método de leitura manual e três pelo automático de tiras reagentes.

Tabela 1 - Avaliação da glicose na urina de caninos utilizando-se tiras reativas com leitura manual, tiras reativas com leitura automática e teste de Benedict na microrregião de Curitiba, Santa Catarina - 2017

Amostra	Sexo	Manual	Automático	Resultado Benedict	Coloração no Benedict
1	Fêmea	Negativo	Negativo	Negativo	Azul
2	Fêmea	Negativo	Negativo	Negativo	Azul
3	Fêmea	Negativo	Negativo	Negativo	Azul
4	Fêmea	Negativo	Negativo	Positivo	Esverdeada*
5	Macho	Negativo	Negativo	Negativo	Azul
6	Macho	Positivo	Positivo	Positivo	Esverdeada
7	Fêmea	Negativo	Negativo	Negativo	Azul
8	Fêmea	Negativo	Negativo	Positivo	Esverdeada
9	Macho	Negativo	Negativo	Positivo	Esverdeada
10	Macho	Positivo	Positivo	Positivo	Esverdeada
11	Macho	Negativo	Negativo	Positivo	Esverdeada
12	Macho	Negativo	Negativo	Negativo	Azul

Fonte: LAClin - UFSC. * A cor esverdeada representa 100 a 500 mg/dL de glicose

Tabela 2 - Avaliação da glicose na urina de felinos utilizando-se tiras reativas com leitura manual, tiras reativas com leitura automática e teste de Benedict

Amostra	Sexo	Manual	Automático	Resultado Benedict	Coloração no Benedict
1	Macho	Negativo	Positivo	Positivo	Esverdeada*
2	Macho	Negativo	Negativo	Negativo	Azul
3	Fêmea	Negativo	Negativo	Negativo	Azul
4	Macho	Negativo	Negativo	Negativo	Azul
5	Fêmea	Negativo	Negativo	Negativo	Azul
6	Macho	Negativo	Negativo	Positivo	Esverdeada
7	Macho	Negativo	Negativo	Positivo	Esverdeada
8	Fêmea	Negativo	Negativo	Negativo	Azul
9	Fêmea	Negativo	Negativo	Negativo	Azul
10	Fêmea	Negativo	Negativo	Positivo	Esverdeada

Fonte: LAClin - UFSC. * A cor esverdeada representa 100 a 500 mg/dL de glicose

DISCUSSÃO

A glicosúria em caninos e felinos pode ser fisiológica, ocorrendo em dietas ricas em carboidratos, excitação, administração parenteral (como nos casos de fluidoterapia com glicose) ou em casos em que não tenha sido respeitado jejum previamente à colheita. A glicosúria também pode ter origem patológica, sendo observada em casos de diabetes mellitus, necrose pancreática e síndrome nefrótica, dentre outras.⁽¹¹⁾

Em análises humanas, a minoria dos voluntários em jejum apresentou reação esverdeada ao teste de Benedict, indicando menor porcentagem de amostras positivas para glicose. Já as coletas realizadas após o almoço apresentaram-se 100% positivas, o que se assemelha com os resultados obtidos a partir de amostras animais.⁽⁵⁾

Ao analisar a glicosúria pela reação de Benedict, deve-se levar em consideração que a presença de ácido ascórbico ou outros agentes redutores causam um falso-negativo por alterar a coloração final.⁽¹²⁾ No entanto, a alteração de cor causada quando há presença de ácido ascórbico ou outros agentes redutores no final da reação é um sobrenadante laranja com precipitado vermelho.⁽¹³⁾ Nenhum dos animais apresentou tal coloração no presente estudo. Por outro lado, o resultado obtido pela tira reativa na presença de tais compostos não pode ser diferenciado de amostras verdadeiramente negativas, mostrando a utilidade do mencionado teste sobre as tiras urinárias. Considerando-se que caninos podem eliminar fisiologicamente grandes quantidades de ácido ascórbico na urina,⁽¹⁴⁾ este teste torna-se bastante útil para a análise de urina, principalmente nesta espécie. Atualmente, existem no mercado tiras reativas exclusivas para uso veterinário que prometem ausência de falsos negativos mediante presença de ácido

ascórbico na amostra, porém a veracidade desta informação ainda não foi comprovada cientificamente, necessitando de maiores estudos.

Em outro estudo humano, visando a enorme diversidade de tiras reativas de urina disponíveis, observou-se uma disparidade nos intervalos de leitura na determinação da glicosúria. Através da análise dos dados, verificou-se que 58% dos pacientes apresentaram glicose plasmática de jejum elevada, mostrando uma frequência maior de usuá-rios femininos.⁽¹⁵⁾ Porém, neste caso, quando avaliado através do método Benedict, percebe-se que mais de sete casos considerados negativos no teste da tira são considera-dos positivos.

No presente estudo, além de o teste de Pearson mos-trar positividade para um maior número de amostras do que as tiras urinárias, a análise dos dados mostrou alta correla-ção ($R=0,80$), através do teste de Pearson, entre os resulta-dos obtidos pelas tiras reagentes e baixa correlação entre ambas as tiras e o teste de Benedict (manual: $R=0,35$; auto-mático: $R=0,44$), mostrando resultados semelhantes a estu-dos na espécie humana.⁽¹⁵⁾

CONCLUSÕES

Os resultados permitem concluir que, assim como em humanos, o teste de Benedict é mais eficiente do que as tiras reagentes na detecção de glicosúria em cães e gatos, apresentando uma maior sensibilidade quando comparado com os resultados das tiras reativas.

Abstract

Objective: To evaluate the presence of urinary glucose using three methods. **Methods:** Twenty two urine samples from laboratory routine was used. These samples were originated from 12 dogs and 10 cats. The samples were submitted to glucosuria evaluation through reagent strips (one of them under manual reading and another under automatic reading, and Benedict reaction). Pearson's correlation test was applied to compare the results between methods. **Results:** Correlation was high between the two types of strip readings ($R=0,80$), indicating that the results were alike between them, and low between both strips and Benedict test (manual: $R=0,35$; automática: $R=0,44$), showing that the results obtained between strips and Benedict test were not similar. **Conclusion:** The results allow to conclude that, as well as in human subjects, Benedict test is more effective to detect glucosuria in dogs and cats than reagent strips, since it detected a higher number of samples with glucosuria than reagent strips.

Keywords

Urinalysis; Diabetes mellitus; Animals

REFERÊNCIAS

1. Cersosimo E. A importância do rim na manutenção da homeostase da glicose: aspectos teóricos e práticos do controle da glicemia em pacientes diabéticos portadores de insuficiência renal. J Bras Nefrol. 2004;26(1):28-37.
2. Machado FU. Transportadores de glicose. Arq Bras Endocrinol Metab. 1998;42(6):413-21.
3. Colombeli ASS. Avaliação potencial de interferência analítica de fármacos na análise química do exame de urina. 2006. [dissertação]. Universidade Federal de Santa Catarina; 2006.
4. Torres RM, Fernandes JD, Cruz EA. Adesão do Portador de Diabetes ao Tratamento: Revisão Bibliográfica. Rev Baian Enf. 2007; 21(2/3): 61-70.
5. Carvalho WL, Araujo HC, Campos VNS, Sales JS, Pereira MRS, Nunes SFLC. 2014; Determinação de açúcares redutores na urina utilizando o reagente Benedict. 54^a Congresso Brasileiro de Química. Rio Grande do Norte. Acesso em 23/03/2017. Disponível em: <http://www.abq.org.br/cbq/2014/trabalhos/11/6183-19193.html> .
6. Oliveira RO, Santa Maria LC, Merçón F, Aguiar MRMP. Preparo e emprego do reagente de Benedict na análise de açúcares: uma proposta para o ensino de química orgânica. 2006; Quím Nova Escola. 23(1):41-2.
7. Figueira ACM, ROCHA JBT. Açúcares redutores no ensino superior: atividades baseadas na resolução de problemas. Exper Ensino Ciênc. 2012;7(3):79-85.
8. Benedict SR. A reagent for the detection of reducing sugars. J Biol Chem. 1909;5(6):485-87.
9. McBride LJ. Textbook of urinalysis and body fluids. Philadelphia: Lippincott; 1998.
10. Malnic G, Marcondes M. Fisiologia renal. 3rd ed. São Paulo: Editora Pedagógica e Universitária Ltda; 1986.
11. Miyadahira AMK, Sfair CL, Koizumi MS, Fujimoto MI, Faintuch J. Controle da tolerância à glicose na nutrição parenteral. 1980. Rev Esc Enf USP. 14(1):21-28.
12. Henry JB. Diagnósticos Clínicos e Tratamento por Métodos Laboratoriais. 20th ed. São Paulo: Manole, 2008.
13. Nascimento JC, Dias FAC, Toledo TA, Barbosa DBA. Identificação de Açúcares redutores Pela reação de Benedict como prática pedagógica para o ensino de química. 2014; 12^o SIMPEQUI - Simpósio Brasileiro de Educação Química. Fortaleza, CE.
14. Thrall MA, Baker DC, Campbell TW, DeNicola, D, Fettman MJ, Lassen ED, Rebar A, Weiser G. Veterinary hematology and clinical chemistry. Iowa: John Wiley & Sons; 2012.
15. Pereira VCB, Neto JN. Avaliação dos resultados dos testes da tira reativa na detecção de glicosúria em pacientes com glicemia alterada. 2013; NewsLab. 119: 90-8.

Correspondência

Angela Patricia Medeiros Veiga
CEDUP

Av. Advogado Sebastião Calomeno, s/n – Centro
89520-000 – Curitiba-SC, Brasil

Recidiva de Malária: relato de caso

Malaria recurrence: case report

Gabriela Pavan da Fontoura¹

Brenda Sonnenstrahl Correa²

Marina Ferri Pezzin³

Adriana Dalpicolli Rodrigues³

Julia Poeta⁴

Resumo

A malária caracteriza-se pela invasão de parasitas do gênero *Plasmodium*, considerada a principal parasitose tropical e uma das mais frequentes no mundo. Este relato tem como objetivo descrever um caso de malária, encontrado numa zona não endêmica, onde o paciente apresentou recidiva para *P. vivax*. **Relato de caso:** V.C.B, masculino, 63 anos. Apresentou sintomas de febre, dores de cabeça, tremores e sudorese, dez meses após uma viagem à Amazônia. O paciente foi encaminhado para exames, sendo diagnosticado com recidiva para o *Plasmodium vivax*. **Considerações finais:** É de extrema importância que profissionais e estudantes da saúde saibam diagnosticar corretamente a malária, assim como a possível presença de recidivas, a fim de minimizar erros de diagnóstico e uma correta profilaxia para o paciente

Palavras-chave

Malária; *Plasmodium vivax*; Recidiva; Tratamento

INTRODUÇÃO

A malária é uma importante doença parasitária causada por protozoários do gênero *Plasmodium*. A principal via de transmissão é através da picada da fêmea do gênero *Anopheles* infectado com o *Plasmodium*. Também pode ocorrer através da via materno-fetal, transfusão sanguínea e seus derivados, e menos frequente, mediante o compartilhamento de seringas contaminadas.⁽¹⁾

Ao entrar em contato com o organismo, os parasitas migram até o fígado e, em seguida, à corrente sanguínea onde invadem os glóbulos vermelhos, destruindo-os. A partir do momento da destruição aparecem os primeiros sintomas da doença, tais como febre, com calafrios ou não, dores de cabeça e no corpo, tremores e intensa sudorese.⁽²⁾

O objetivo do tratamento da malária é combater todas as fases do ciclo de evolução do parasita, que pode ser dividido em: interrupção da esquizogonia sanguínea, fase em que surgem as manifestações clínicas da infecção; erradicação das formas latentes do parasita no ciclo tecidual, os hipnozoítos das espécies *P. vivax* e *P. ovale*, evitando as recidivas; e impedimento dos

gametócitos, forma sexuadas dos parasitas responsáveis pela transmissão da doença.⁽³⁾

A recidiva de malária é conceituada como a recorrência de parasitemia assexuada seguinte ao tratamento da doença, após ter sido constatada a sua negatificação, em variado período de tempo,⁽⁴⁾ podendo ocorrer por um dos seguintes aspectos: falha terapêutica resultante de não adesão ao tratamento, resistência do parasito às drogas utilizadas, má qualidade do medicamento instituído, utilização de doses subterapêuticas das drogas ou reativação de hipnozoítos e exposição à nova infecção pelo mosquito vetor.⁽⁵⁾

O *Plasmodium* se prolifera em regiões tropicais e subtropicais, sendo o Brasil com maior número de casos de malária no continente americano. Os principais focos no país estão na área chamada de "Amazônica Legal", que engloba os estados do Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins.^(6,7)

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se 219 milhões de novos casos e 66 mil mortes por ano no mundo, tendo como principais alvos crianças menores de 5 anos e mulheres grávidas. Mesmo com estes números, no Brasil, desde o ano 2000, tem havido uma

¹Biomédica, graduada pelo Centro Universitário Ritter dos Reis (UniRitter), Porto Alegre-RS, Brasil.

²Biomédica, graduada pelo Centro Universitário da Serra Gaúcha (FSG), Caxias do Sul-RS, Brasil.

³Mestre em Biotecnologia – Universidade de Caxias do Sul (UCS). Caxias do Sul-RS, Brasil.

⁴Mestre em Ciências Médicas (UFRGS) e professora do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Ritter dos Reis (UniRitter), Porto Alegre-RS, Brasil.

Instituição: Centro Universitário Ritter dos Reis (UniRitter), Porto Alegre-RS, Brasil.

Recebido em 20/07/2017

Artigo aprovado em 12/04/2018

DOI: 10.21877/2448-3877.201800601

redução de mais de 50% em casos de malária.^(8,9) Portanto, sabendo-se que a chave para a redução da taxa de mortalidade é o diagnóstico precoce e uma terapia eficaz, este trabalho tem por objetivo relatar um caso de malária no Rio Grande do Sul – região não endêmica – no intuito de alertar as principais características do parasita através de testes imunológicos (Imunofluorescência indireta) e microscópicos (gota espessa), além de ressaltar a presença de recidiva.

Ética

Esse relato de caso foi aprovado pelo Comitê de ética e pesquisa do Centro Universitário Ritter dos Reis, sob parecer nº 1.788.547.

RELATO DO CASO

V.C.B., masculino, nascido em 26 de março de 1953, 63 anos, Frei, e vindo de viagem à Amazônia em 2015.

O paciente relatou uso de anti-hipertensivos, medicamentos para hiperplasia prostática e hipolipemiantes. Relatou, também, que já havia contraído malária em uma viagem anterior para as zonas endêmicas. A anamnese foi de extrema importância para que se elaborasse a suspeita clínica, pois o paciente relatou a aparição de sintomas como febre, dores de cabeça e no corpo, tremores e sudorese, características marcantes na malária. Os sintomas iniciaram-se dez meses após ter frequentado a zona endêmica e ter contraído a doença. Dados referentes à história clínica de infecção prévia de malária não estavam disponíveis pelo laboratório clínico. Foi solicitado hemograma e pesquisa de anticorpos *Plasmodium falciparum* e *vivax* IgG e IgM pelo método de Imunofluorescência indireta, pelo suspeita de caracterizar-se como possível recidiva. A diferenciação das espécies foi realizada por laboratório terceirizado. Foram adicionados ao relato, exames bioquímicos realizados pelo paciente meses antes do aparecimento dos sintomas. Na Tabela 1 encontram-se os resultados dos exames de bioquímica e hematologia.

O hemograma do paciente, assim como os exames bioquímicos da tabela acima encontram-se dentro dos valores de referência do laboratório. Através do exame parasitológico de sangue (gota espessa), considerado padrão ouro para o diagnóstico de malária, foi possível observar, claramente, a presença de *Plasmodium* nos eritrócitos (Figura 1).

A confirmação deu-se com o teste de pesquisa de anticorpos *Plasmodium falciparum* e *vivax* IgG e IgM, pelo método de Imunofluorescência indireta, que teve como resultado *P. vivax*, com titulação positiva de IgG 1:320 e IgM negativo com título inferior a 1:20.

Tabela 1 - Resultados de exames bioquímicos e hematológicos.

Exame	Resultados	Valores de Referência
Glicose jejum (mg/dL)	75	70 a 99
Colesterol total (mg/dL)	162	Até 200
Colesterol HDL (mg/dL)	38	40 a 60
Colesterol LDL (mg/dL)	88	Até 130
Triglicerídeos (mg/dL)	182	Até 150
Creatinina (mg/dL)	0,8	0,7 a 1,2
AST (U/L)	34	10 a 34
ALT (U/L)	31	10 a 49
GGT (U/L)	22	7 a 58
Sódio (mEq/L)	143	132 a 146
Potássio (mEq/L)	4,3	3,5 a 5,5
TSH (mU/mL)	1,3	0,4 a 6,0
PSA (ng/mL)	1,2	Até 4,0
Hematócrito (%)	43,5	40 a 52
Hemoglobina (g/dL)	14,7	13,5 a 17,5
VCM (fL)	93	89±9
CHCM (%-pg)	33,8	33±2
Leucócitos totais (μL)	4.900	5.000 a 10.000
Plaquetas (mil/μL)	217	140 a 450

HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; AST, aspartatoaminotransferase; ALT, alanina aminotransferase; GGT, gamaglutamiltransferase; TSH, hormônio estimulante tireoide; PSA, antígeno prostático específico;

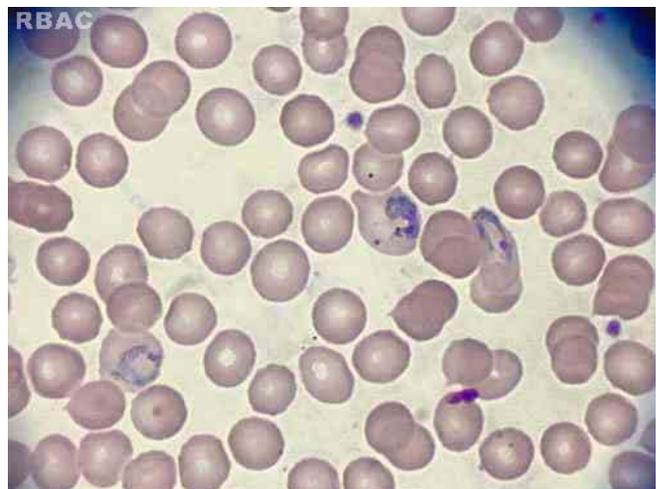


Figura 1. Exame parasitológico de sangue com a presença de *Plasmodium vivax*. (100x).

DISCUSSÃO

A alta suspeita clínica e o rápido diagnóstico são cruciais para otimizar os resultados do tratamento da malária, pois uma vez diagnosticada de forma correta, a patologia é de fácil tratamento. A gota espessa é a metodologia considerada padrão-ouro, no qual o *Plasmodium* é visualizado microscopicamente após coloração pela técnica de Giemsa ou de Walker. Essa técnica possui alta

sensibilidade, porém necessita de profissionais treinados, e permite avaliar o grau de parasitemia, predizendo a gravidade e também como acompanhamento após início da terapia.⁽¹⁰⁾ Neste caso, o analista clínico experiente já tem uma correta percepção do *Plasmodium vivax*, sendo capaz de adiantar esta análise para o médico assistente.

As manifestações clínicas na malária pelo *P. vivax* variam em relação ao estado imune de cada paciente. Na primeira infecção, em pacientes não imunes, os sintomas são mais acentuados.⁽¹¹⁾ Nas recidivas, esses sintomas geralmente são mais brandos, o que demonstra o papel do estado imune do infectado na sintomatologia da doença.

Em um estudo com nativos do estado de Rondônia infectados pelo *P. vivax*, foi relatado que os pacientes apresentaram-se assintomáticos, demonstrando que esse quadro, apesar de não ser comum na Amazônia, pode ser encontrado.⁽¹²⁾ Em outro estudo realizado por Simões et al.,⁽¹³⁾ em Porto Velho, foram incluídos 26.006 pacientes por período de um ano, com diagnóstico de malária. Destes, 26,9% apresentaram recidiva da doença, sendo, 90% causados por *P. vivax*. Em casos raros, a infecção é adquirida através de transfusão sanguínea. Relativamente aos países não endêmicos, por exemplo, nos EUA, a incidência estimada de malária transmitida por transfusão é inferior a um caso por um milhão de unidades de sangue transfundidas.⁽⁴⁾ De fato, o paciente não realizou transfusão sanguínea prévia, podendo se excluir a possibilidade de infecção por transfusão.

Além disso, como o teste imunológico apresentou positividade para *P. vivax*, infecção mista é descartada. Portanto, este caso trata de uma recidiva de malária, que se deu pelo reaparecimento da parasitemia e de manifestações clínicas por reinvasão das hemácias pelos merozoítos provenientes de hipnozoítos dormentes no fígado. Assim, a falha no tratamento pode-se relacionar como uma das principais causas de recidiva, podendo ser justificada tanto pela má conduta do paciente, ou seja, por não ter ingerido corretamente a medicação; ou, na profilaxia, uma vez que no Brasil a administração de antimaláricos tem duração de apenas sete dias, enquanto nos países norte-americanos tem duração de quatorze dias, dessa maneira, evitando possível resistência de hipnozoítos na corrente sanguínea.^(5,14) A partir deste fato, torna-se pertinente que profissionais da saúde devam ter conhecimento sobre o ciclo do parasito da malária, tornando-se mais fácil a percepção de possíveis recidivas, já que o indivíduo não citará um retorno breve das zonas endêmicas.

A recaída neste paciente é diagnosticada através do teste de pesquisa de anticorpos *Plasmodium falciparum* e *vivax* IgG e IgM, pelo método de Imunofluorescência indireta que detectou a presença de anticorpos IgG com alta titulação, presumindo malária atual ou em fase progressiva. O fato dos anticorpos IgM estarem negatizados, pode de-

ver-se à imunoglobulina IgM ser pentamérica, molécula de alto peso molecular que leva mais tempo para ser sintetizada, além de apresentar tempo de meia vida curto, desaparecendo, portanto, o suficiente até o despertar dos hipnozoítos e sucessivamente a recaída da malária, destacando-se que os primeiros sintomas foram relatados dez meses após seu retorno da zona endêmica.

CONCLUSÃO

Sabendo-se que a chave para a redução da taxa de mortalidade da malária é o diagnóstico precoce e uma terapia eficaz, o presente relato buscou beneficiar profissionais da saúde, no intuito de alertar sobre a ocorrência do *Plasmodium vivax*, na presença de recidiva, em se tratando do Rio Grande do Sul ser considerado uma região não endêmica. Dessa maneira, é imprescindível que o médico responsável colete todos os dados clínicos necessários, incluindo a espécie identificada previamente, exames laboratoriais, o antimalárico utilizado, se o paciente realizou viagem recente ou tardia à zonas endêmicas, bem como, se realizou transfusão sanguínea recente.

Abstract

Malaria is characterized by invasion of parasites of the genus Plasmodium, considered a major tropical parasite and one of the most frequent in the world. This report aims to describe a case of Malaria, in a non area endemic, where the patient presented recurrence to P. vivax.

Case report: V.C.B., man, sixty-three years old. He presented symptoms such as fever, headaches, tremors and sweating, ten months after a trip to the Amazon. The patient was referred to a clinical laboratory, diagnosed with a recurrence of *Plasmodium vivax*. **Considerations:** Is important for health professionals and students to be able to correctly diagnosis malaria and its recurrence in order to minimize diagnosis errors and establish a correct prophylaxis.

Keywords

Malaria; Plasmodim vivax; Recurrence; Treatment

REFERÊNCIAS

1. Khan SU, Khan RA. Characterization of breeding sites of anopheles mosquitoes in District Bannu, KPK, Pakistan. *J Pak Med Assoc.* 2018;68(2):175-86
2. Oliveira-Ferreira J, Lacerda MV, Brasil P, Ladislau JL, Tauil PL, Daniel-Ribeiro CT. Malaria in Brazil: an overview. *Malar J.* 2010;9:115.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia prática de tratamento da malária no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. (Série A. Normas e Manuais Técnicos) Acesso em 24 fevereiro 2017.
4. Simões LR, Alves ER Jr, Ribatski-Silva D, Gomes LT, Nery AF, Fontes CJ. Factors associated with recurrent *Plasmodium vivax* malaria in Porto Velho, Rondônia State, Brazil, 2009. *Cad Saude Publica.* 2014;30(7):1403-17. [Article in English, Portuguese].
5. White NJ. Determinants of relapse periodicity in *Plasmodium vivax* malaria. *Malar J.* 2011;10:297.
6. Guerra CA, Howes RE, Patil AP, Gething PW, Van Boeckel TP, Temperley WH, et al. The international limits and population at risk of *Plasmodium vivax* transmission in 2009. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(8):e774.

7. Bousema T, Okell L, Felger I, Drakeley C. Asymptomatic malaria infections: detectability, transmissibility and public health relevance. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12(12):833-40.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde, p.583, 2014. Acesso em 10/11/2016.
9. World Health Organization. Roll Back Malaria. Available: <http://rbm.who.int>; Acesso em setembro/2016.
10. Gomes AP, Vitorino RR, Costa AP, Mendonça EG, Oliveira MG, Siqueira-Batista R. Malária grave por *Plasmodium falciparum*, *Rev Bras Ter Intensiva*. 2011;23(3):358-69.
11. Warrell AD. Clinical features of malaria. In Buce-Chawatt, L.J. *Essential Malariology*. Third edition, London Boston Melbourne Auckland, p. 35-49, 1993.
12. Camargo EP, Alves F, Pereira da Silva LH. Symptomless *Plasmodium vivax* infection in native Amazonians. *Lancet*. 1999; 353(9162):1415-6.
13. Mungai M, Tegtmeier G, Chamberland M, Parise M. Transfusion-transmitted Malaria in the United States from 1963 through 1999. *N Engl J Med*. 2001;344(26):1973-8.
14. Nadjm B, Behrens RH. Malaria: An update for physicians. *Infect Dis Clin North Am*. 2012;26(2):243-59.

Correspondência

Julia Poeta

*Rua Orfanotrófio, 555, Alto Teresópolis
Porto Alegre-RS Brasil
Email: julia_poeta@uniritter.edu.br*



INSTRUÇÕES AOS AUTORES

A *Revista Brasileira de Análises Clínicas* [RBAC], criada em 1969, é o órgão oficial de divulgação científica da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas [SBAC]. A RBAC tem circulação trimestral e seus artigos estão indexados no LILACS [Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde].

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

A *Revista Brasileira de Análises Clínicas* [RBAC] é publicada em português e inglês e é dedicada à divulgação de pesquisa científica de qualidade metodológica reconhecida, relacionada às várias áreas das análises clínicas e da patologia clínica veterinária.

Ao submeter o original do manuscrito, os autores assumem a responsabilidade do manuscrito não ter sido previamente publicado e nem estar sendo simultaneamente analisado por outro periódico, quer na íntegra ou parcialmente, excetuando-se resumos ou relatórios preliminares publicados em anais de reuniões científicas. Todos os autores deverão assinar e encaminhar a Declaração de Responsabilidade, Conflito de Interesse, Concordância e Transmissão de Direitos Autorais, assumindo formalmente a autoria pelo manuscrito e oficializando a cessão do copyright. A declaração assinada deverá ser remetida sob a forma de documento em ".pdf". As opiniões, asserções e conclusões emitidas nos manuscritos, bem como a veracidade das informações e citações bibliográficas são de responsabilidade exclusiva do(s) autor(es).

Os autores deverão declarar no manuscrito qualquer potencial conflito de interesse, incluindo aqueles de natureza política e financeira. O documento formal de conflito de interesse é a Declaração de Responsabilidade, Conflito de Interesse, Concordância e Transmissão de Direitos Autorais mencionada acima.

Os autores deverão declarar todas as fontes de financiamento ou suporte público ou privado recebidas para a realização do estudo. No caso de estudos realizados sem recursos financeiros, da mesma forma, os autores deverão declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

Quando a investigação envolver seres humanos, a publicação do manuscrito estará condicionada ao cumprimento irrestrito das diretrizes normativas do Conselho Nacional de Saúde [CNS] e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa [CONEP]. A declaração de que os procedimentos seguidos nos experimentos estão em consonância com os princípios éticos aceitos pelas normativas nacional (Resolução CNS 466/2012) e internacional (Declaração de Helsinki/ World Medical Association) deverá ser explicitamente firmada no último parágrafo da seção Material e Métodos. O número do parecer da Comissão de Ética em Pesquisa [CEP] da instituição responsável pela investigação deverá ser também aí declarado. Uma cópia em ".pdf" da autorização do CEP deverá ser encaminhada juntamente com o manuscrito. Quando se tratar de pesquisa com animais, as normativas do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal [CONCEA] e Colégio Brasileiro de Experimentação Animal [COBEA], bem como do Guide for the Care and Use of Laboratory Animals [Institute for Laboratory Animal Research/ National Academy of Science - USA] deverão ser incondicionalmente respeitadas e seu cumprimento também deverá ser declarado, explicitamente, no último parágrafo da seção Material e Métodos. O número do parecer da Comissão de Ética no Uso de Animais [CEUA] da instituição responsável pela pesquisa deverá ser igualmente declarado e uma cópia em ".pdf" da autorização do CEUA deverá ser, da mesma forma, encaminhada com o manuscrito. Quando os autores forem filiados a instituições não brasileiras, estes deverão declarar no manuscrito o cumprimento de diretrizes normativas e remeter documentação local de mesmo efeito legal.

A *Revista Brasileira de Análises Clínicas* apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial de Saúde [OMS], do International Committee of Medical Journal Editor [ICMJE] e do Workshop ICTRP. Desse modo, somente serão aceitos para publicação os artigos de ensaios clínico-laboratoriais que tenham recebido um número de identificação em um dos registros de ensaios clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. Entidades que registram ensaios clínicos segundo os critérios do ICMJE são: Australian New Zealand Clinical Trials Registry [ANZCTR], International Standard Randomised Controlled Trail Number [SRCTN], Netherlands Trial Register [NTR], UMIN Clinical Trials Registry [UMIN-CTR], WHO International Clinical Trials Registry Platform [ICTRP]. No entanto, o número de identificação obtido no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos - ReBEC (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br>) do Ministério da Saúde [DECIT/MS], Organização Panamericana de Saúde [OPAS] e Fundação Oswaldo Cruz [Fiocruz]

é igualmente aceito pela RBAC. O número de identificação/ identificador primário deverá ser declarado ao final da seção Material e Métodos.

Apenas serão recebidos manuscritos que estejam rigorosamente de acordo com as normas aqui especificadas. Os manuscritos serão avaliados por pareceristas/ revisores indicados pelo Conselho Editorial e/ou, eventualmente, pelos autores. Quando indicados pelos autores, deverá ser informado nome completo dos pareceristas/ revisores, e-mail e instituição de origem. O Conselho Editorial se reserva o direito, no entanto, de acatar ou não a sugestão de pareceristas/ revisores por parte dos autores. A aceitação dos manuscritos será feita em função da originalidade, importância e contribuição científica para o desenvolvimento da área. Manuscritos aprovados poderão sofrer alterações de ordem editorial, desde que não alterem o mérito do trabalho. Manuscritos recusados pelos pareceristas/ revisores serão informados imediatamente aos autores.

A *Revista Brasileira de Análises Clínicas* está estruturada em 15 seções ou áreas temáticas, cuja indicação deverá ser feita pelos autores, no momento da submissão do manuscrito, sendo elas:

1. Bacteriologia Clínica
2. Virologia Clínica
3. Micologia Clínica
4. Parasitologia Clínica
5. Imunologia Clínica
6. Bioquímica Clínica e Biologia Molecular
7. Hematologia Clínica e Imunohematologia
8. Citologia Clínica e Anatomia Patológica
9. Boas Práticas de Laboratório Clínico e Biossegurança
10. Gestão e Controle da Qualidade no Laboratório Clínico
11. Bioética e Ética em Pesquisa
12. História da Saúde e Ensino das Análises Clínicas
13. Microbiologia de Alimentos
14. Patologia Clínica Veterinária/ Medicina Veterinária Laboratorial
15. Toxicologia Clínica e Biologia Forense

Os manuscritos poderão ser submetidos dentro das categoriais de comunicação científica designadas abaixo:

ARTIGOS ORIGINAIS: trabalhos nos quais são informados os resultados obtidos em pesquisas de natureza empírica ou experimental original, cujos resultados possam ser replicados e/ou generalizados. Deverão atender aos princípios de objetividade e clareza da questão norteadora. Os artigos originais deverão ser estruturados de maneira a conter: título (até 250 caracteres entre letras e espaço), título corrido (até 40 caracteres entre letras e espaço), resumo/ abstract estruturado (até 250 palavras), palavras-chaves/ keywords (3 a 6 termos), introdução, material e métodos, resultados, discussão, conclusão e referências bibliográficas (até 30 referências). O texto não deverá exceder 5000 palavras, excluindo-se tabelas, quadros, figuras e referências.

ARTIGOS DE REVISÃO: trabalhos com avaliações críticas e sistematizadas da literatura sobre um determinado assunto que deverá dar ao leitor uma cobertura geral acerca do tema apresentado. Os artigos de revisão deverão conter: título (até 250 caracteres entre letras e espaço), título corrido (até 40 caracteres entre letras e espaço), resumo/ abstract não estruturado (até 200 palavras), palavras-chaves/ keywords (3 a 6 termos), texto ordenado (títulos e subtítulos), opiniões e conclusões (quando couber) e referências bibliográficas (até 30 referências). O trabalho não deverá exceder 5000 palavras, excluindo-se tabelas, quadros, figuras e referências. Estes trabalhos são escritos a convite do editor.

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO: trabalhos descritivos e interpretativos com base em literatura recente sobre o estado atual de determinado assunto. Os critérios técnicos que deverão ser utilizados são os mesmos definidos para os Artigos de Revisão. Estes trabalhos são também escritos a convite do editor.

COMUNICAÇÃO BREVE: trabalhos originais cuja relevância para o conhecimento de determinado tema justifica a apresentação científica de dados iniciais de pequenas séries ou dados parciais de ensaios clínico-laboratoriais. Sua estruturação deverá conter: título (até 250 caracteres entre letras e espaço), título corrido (até 40 caracteres entre letras e espaço), resumo/ abstract estruturado (até 200 palavras), palavras-chaves/ keywords (3 a 6 termos), introdução, material e métodos, resultados, discussão, conclusão e referências bibliográficas (até 25 referências). O texto não deverá exceder 3000 palavras, excluindo-se tabelas, quadros, figuras e referências.

RELATO DE CASO: trabalhos com descrição detalhada e análise crítica de casos clínico-laboratoriais atípicos que, pela sua raridade na literatura ou apresentação não usual, merecem uma divulgação e discussão científica. Os relatos de casos deverão conter: título (até 200 caracteres entre letras e espaço), título corrido (até 40 caracteres entre letras e espaço), resumo/abstract com contexto e relato contendo descrição, discussão e conclusão (até 200 palavras), introdução, apresentação e relato do caso, discussão, conclusão e referências bibliográficas (até 25 referências). O texto não deverá exceder 3000 palavras, excluindo-se tabelas, quadros, figuras e referências.

NOTA TÉCNICA: Descrição/validação de instrumentos, métodos e técnicas. Sua estruturação deverá conter: título (até 250 caracteres entre letras e espaço), título corrido (até 40 caracteres entre letras e espaço), resumo/abstract estruturado (até 200 palavras), introdução, metodologia e referências bibliográficas (até 30 referências). O texto ordenado (títulos e subtítulos) não deverá exceder 5000 palavras, excluindo-se tabelas, quadros, figuras e referências.

RESENHA: Revisão crítica de obra recém publicada (até 3 anos), orientando o leitor quanto a suas características e usos potenciais. É fundamental que não se trate apenas de um sumário ou revisão dos capítulos da obra, mas efetivamente uma crítica. Este tipo de contribuição está limitado a 6 páginas, incluindo todos os seus elementos. Não há resumo/abstract.

IMAGENS EM ANÁLISES CLÍNICAS: máximo de duas figuras com qualidade de 300 dpi gravadas em ".jpg" ou ".tif" e até 3 autores e três referências que não deverão ser citadas no texto. As imagens deverão conter título descritivo. O texto deverá conter um máximo de 300 palavras com ênfase na caracterização das figuras. Agradecimentos não deverão ser declarados.

CARTA AO EDITOR: correspondências de conteúdo científico com comentários, discussões ou críticas a artigos recentes (dois números anteriores) publicados na *Revista Brasileira de Análises Clínicas* ou ainda com relatos de pesquisas originais, achados técnico-científicos significativos, opiniões qualificadas sobre um tema específico das análises clínicas, bem como menções ou obituários de personalidades da área da saúde e análises clínicas onde deverá ser destacado seu perfil científico e sua contribuição acadêmica e profissional. Os autores de artigos originais citados por terceiros serão convidados a responder aos comentários e críticas a eles dirigidos. Nesta categoria, o texto tem formato livre, mas não deverá exceder 500 palavras e 5 referências.

EDITORIAIS: escritos a convite do editor, sob tema específico, mas considerando a área de enfoque da *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. Deverão conter um máximo de 2000 palavras e até 10 referências bibliográficas. Não serão aceitos editoriais enviados espontaneamente.

A *Revista Brasileira de Análises Clínicas* avalia manuscritos para publicação em português e inglês. Manuscritos em português devem estar em consonância com a norma culta. A submissão de manuscritos em inglês é **enfaticamente** estimulada pelo Conselho Editorial. Quando neste idioma, recomenda-se a revisão por profissional que tenha o inglês como primeira língua e de preferência, familiarizado com a área do trabalho. O Conselho Editorial, caso considere necessário, poderá enviar os manuscritos submetidos em inglês para um revisor do idioma, repassando os custos aos autores, após a autorização expressa dos mesmos. em inglês para um revisor do idioma, repassando os custos aos autores, após a autorização expressa dos mesmos.

A estrutura geral do manuscrito deverá acompanhar a normalização técnica conforme o quadro abaixo.

ESTRUTURA DOS ARTIGOS	
Português	Inglês
Título Completo <i>Incluir versão em Inglês</i>	Complete Title <i>Incluir versão em Português</i>
Título Corrido <i>Incluir versão em Inglês</i>	Running Title <i>Incluir versão em Português</i>
Autores	Authors
Resumo <i>Incluir versão em Inglês</i>	Abstract <i>Incluir versão em Português</i>
Palavras-Chave <i>Incluir versão em Inglês</i>	Keywords <i>Incluir versão em Português</i>
Introdução	Introduction
Material e Métodos	Material and Methods
Ética	Ethics
Resultados	Results
Discussão	Discussion
Conclusão	Conclusion
Conflito de interesse	Conflicts of Interests
Suporte Financeiro	Funding Sources
Agradecimentos	Acknowledgements
Referências	References

TÍTULO COMPLETO: Deverá ser breve e indicativo da exata finalidade do trabalho. Recomenda-se iniciar pelo termo que representa o aspecto mais relevante da pesquisa com os demais termos em ordem decrescente de importância. O título não deverá conter nenhuma abreviatura e os nomes das espécies ou palavras em latim deverão vir em letras minúsculas (exceto quando for o caso, a primeira letra da palavra) e em itálico.

TÍTULO CORRIDO: Deverá ser resumido e conter a ideia central do trabalho.

AUTORES: Os nomes completos dos autores por extenso, graus acadêmicos e filiação institucional deverão ser mencionados. O nome completo, endereço profissional, telefone e e-mail do autor responsável pelo manuscrito deverá ser especificado.

RESUMO: Deverá ser redigido de forma impessoal, bem como ser conciso e claro, pondo em relevo, de forma precisa, os fatos de maior importância encontrados e as conclusões obtidas. Deverá ser elaborado ainda de forma estruturada, contendo introdução, objetivos, material e métodos, resultados, discussão e conclusões. Referências não deverão ser citadas e o emprego de acrônimos e abreviaturas deverá ser limitado.

PALAVRAS-CHAVE: Deverão ser indicados termos que permitam a identificação do assunto tratado no trabalho. As palavras-chaves deverão ser extraídas do vocabulário DeCS [Descritores em Ciências da Saúde], elaborado pela Bireme, e/ou MeSH [Medical Subject Headings], elaborado pelo NLM [National Library of Medicine]. Os vocabulários DeCS (<http://decs.bvs.br/>) e MeSH (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/>) deverão ser consultados, pois nenhuma outra palavra-chave será aceita.

INTRODUÇÃO: Deverá apresentar a justificativa para a realização do trabalho, situar a importância do problema científico a ser solucionado e estabelecer sua relação com outros trabalhos publicados sobre o assunto. Nesta seção, as citações deverão ser restringidas ao mínimo necessário. A introdução não deverá incluir ainda dados ou conclusões do trabalho em referência. O último parágrafo deverá expressar o objetivo de forma coerente com o descrito no início do resumo.

MATERIAL E MÉTODOS: Deverão ser apresentados de forma breve, porém suficiente para possibilitar a reprodução e replicação do trabalho. Nesta seção, deverão ser informados o desenho experimental e o material envolvido, bem como deverá ser feita a descrição dos métodos utilizados. Métodos já publicados, a menos que tenham sido extensamente modificados, deverão ser referidos apenas por citação. Fontes de reagentes e equipamentos (empresa, cidade, estado e país) deverão ser mencionados. Nomes que são marcas registradas deverão ser também, claramente, indicados. Para melhor leitura e compreensão, subtítulos poderão ser estabelecidos.

ÉTICA: Nesta seção, deverá ser declarado, textualmente, o cumprimento da legislação, quando estudos com seres humanos ou animais forem procedidos. Deverá ser mencionado também a aprovação do Comitê de Ética correspondente da instituição a qual pertencem os autores responsáveis pelos experimentos, inclusive, informando, claramente, o número do parecer. O Corpo Editorial da Revista poderá recusar artigos que não cumpram rigorosamente os preceitos éticos da pesquisa.

RESULTADOS: Deverão ser apresentados em sequência lógica e com o mínimo possível de discussão ou interpretação pessoal e acompanhados de gráficos, tabelas, quadros e ilustrações. Os dados constantes nesses elementos gráficos, no entanto, não deverão ser repetidos integralmente no texto, evitando-se, desse modo, superposições. Apenas as informações mais relevantes deverão ser transcritas e enfatizadas.

DISCUSSÃO: Deverá ficar restrita ao significado dos dados obtidos e resultados alcançados, procurando, sempre que possível, uma correlação com a literatura da área. Não deverá ser incluída uma revisão geral sobre o assunto. A repetição de resultados ou informações já apresentadas em outras seções, bem como especulações que não encontram justificativa para os dados obtidos deverão ser evitadas.

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

CONFLITOS DE INTERESSE: Deverá ser informada, de maneira explícita, por todos os autores, a existência ou não de conflitos de interesse que podem derivar do trabalho. Não havendo conflitos de interesse, deverá ser escrito "Não há conflitos de interesse".

SUPORTE FINANCEIRO: Deverão ser informados todos os tipos de apoio, fomento ou financiamento obtidos para a realização do projeto de pesquisa.

AGRADECIMENTOS: Deverão ser curtos, concisos e restritos àquelas pessoas e/ou instituições que colaboraram com auxílio técnico e/ou recursos. No caso de órgãos de fomento, não deverão ser utilizadas siglas.

TABELAS: O título deverá ser breve e descritivo, apresentando de maneira precisa seu conteúdo e o contexto (ou amostra) a partir do qual a informação foi obtida. Deverá estar ainda inserido na parte superior da ilustração e ser precedido pela palavra "Tabela", seguida por um número identificador em algarismos arábicos. A numeração das tabelas deverá ser feita consecutivamente, a partir da ordem de citação no texto. Serão permitidas notas explicativas

de rodapé (legendas), indicadas por asteriscos e dispostas ao final da tabela. Para notas de rodapé, deverá ser utilizado algarismos romanos. As tabelas deverão ser elaboradas com linhas horizontais de separação no cabeçalho e em sua parte inferior e sem linhas verticais. Não deverão ser utilizadas também linhas horizontais internas. Os dados das tabelas deverão ser digitados em tamanho 10 e com minúsculas, excetuando-se as letras do início das palavras e as siglas. Nas tabelas, deverá ser empregado espaçamento entrelinhas 1,5, sem qualquer forma de tabulação ou recuos de parágrafos. O comprimento da tabela não deverá exceder 55 linhas, incluindo título, e apresentar largura máxima de 17cm. Os dados apresentados em tabelas não deverão ser repetidos em gráficos. As tabelas deverão ser compostas em programa Word ou MS-Excel e enviadas em arquivo separado. Deverá ser evitado um número excessivo de tabelas.

FIGURAS: Todas as ilustrações que não se enquadram no conceito de tabela são consideradas figuras, portanto: quadros, gráficos, desenhos, imagens e fotografias. Deverão ter um título breve e descritivo, disposto em sua parte inferior. Deverão ainda ser numeradas com algarismos arábicos, consecutivamente, na ordem de aparecimento no texto e citadas como figuras. As figuras deverão ter boa resolução (mínimo de 300 dpi), ser gravadas em formato ".jpg" ou ".tif" e medir no mínimo 12 x 17cm e no máximo 20 x 25cm. As escalas deverão ser indicadas por uma linha ou barra na figura e referenciadas, se necessário, na legenda. Os gráficos deverão ser preparados nos programas Microsoft Word ou MS-Excel em formato ".doc", ".docx" ou ".xls" e não como imagem. Imagens produzidas em software estatístico devem ser convertidas para formato MS-Excel, caso não seja possível converter para formato ".tif". Ilustrações coloridas somente poderão ser aceitas se os autores assumirem os custos. Os dados apresentados nas figuras não deverão repetir aqueles já descritos nas tabelas. Os locais aproximados onde as ilustrações serão colocadas deverão ser determinados no texto. As figuras deverão ser enviadas em arquivos separados. Não deverão ser enviados um número excessivo de figuras.

REFERÊNCIAS: As referências, em todas as categorias de trabalho científico, deverão ser normalizadas de acordo com o estilo Vancouver publicado em *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* [Normas para Uniformização de Manuscritos Submetidos às Revistas Biomédicas] pelo *International Committee of Medical Journal Editors [ICMJE]* (<http://www.icmje.org>) e que pode ser consultado em www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2600891/ (Versão em Português) ou em www.icmje.org/urm_full.pdf (Versão em Inglês). A abreviação dos títulos dos periódicos deverá seguir o recomendado em *List of Journals Indexed in Index Medicus [National Library For Medicine]* (<http://www.nlm.gov/bsd/serials/lji.html>) ou no Portal de Revistas Científicas em Ciências da Saúde [Biblioteca Virtual em Saúde] (<http://portal.revistas.bvs.br/index.php?lang=pt>). Sugere-se incluir aquelas referências estritamente pertinentes à problemática abordada e evitar a inclusão de número excessivo de referências numa mesma citação. **A lista das referências deverá ser numerada de acordo com a ordem em que os autores foram citados no texto e não em ordem alfabética.** Deverão ser listados somente os trabalhos consultados e citados no texto. Citações de "resumo", "dados não publicados", "comunicações pessoais" ou "no prelo" poderão ser adequadamente mencionados no texto, mas não serão aceitos como referências bibliográficas. A exatidão das referências será de responsabilidade exclusiva dos autores.

As citações e menções no texto de informações colhidas em outras fontes, bem como as referências bibliográficas deverão seguir o exposto abaixo:

TEXTO: Deverá ser utilizado em todo o manuscrito o Sistema de Chama-da Numérico. Neste sistema, as citações dos documentos deverão ter numeração única e consecutiva, indicada pelo número da referência em expoente e entre parênteses. Os autores serão numerados por ordem de sua citação no texto, independentemente da ordem alfabética. As referências citadas em legendas de tabelas e figuras deverão manter a sequência com as referências citadas no texto. O mesmo trabalho mencionado mais de uma vez deverá manter, sempre que aparecer, o primeiro número a ele atribuído.

Observações Gerais:

- Quando houver dois autores, deverá ser utilizada a partícula "e" entre os sobrenomes;
 - Quando houver 3 ou mais autores, deverá ser indicado apenas o primeiro sobrenome seguido da expressão latina "et al.";
 - Quando uma entidade, corporação, editores ou projetos editoriais assumirem a responsabilidade integral pelo documento deverão ser indicados/ tratados como autores;
 - Nomes contendo mais de um sobrenome deverão ser indicado o último sobrenome, sem partículas de ligação como "de" ou "da";
 - Sobrenomes duplos, com hífens ou apóstrofes ou que formem uma expressão deverão ser indicados em seu conjunto;
 - Termos relacionados a graus de parentesco (filho, júnior, neto, sobrinho), deverão ser indicados após os sobrenomes e por extenso.
- Alguns exemplos de citações:
- **Um/duos autores:** No mesmo ano, Nishimura e Miyaji⁽²⁶⁾ mudaram a denominação do fungo para *Hortaea werneckii*, em homenagem a Parreiras Horta.

- **Mais de dois autores:** Giannopoulos et al.⁽³²⁾ também observaram maior prevalência de NIC 1 em mulheres na faixa etária de 20 a 30 anos enquanto NIC 3 foi mais frequente em mulheres com mais de 50 anos.

- **Autores corporativos:** De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabete,⁽¹⁷⁾ os sinais e sintomas de hiperglicemia incluem: polidipsia, poliúria, perda de peso, fome exagerada, visão embaçada, infecções repetidas na pele e mucosas, dificuldade na cicatrização de ferimentos, fadiga e dores nas pernas (má circulação).

- **Editores/ Projetos editoriais:** Conforme o Dicionário de Especialidades Farmacêuticas,⁽⁵⁾ a meia-vida inicial da anfotericina B é de 24-48 horas e sua meia-vida terminal é de 15 dias.

- **Sem indicação de nome de autor:** O diagnóstico de hipertireoidismo, por sua vez, é dado a partir de resultados baixos de T4 livre e elevados de TSH.⁽¹⁴⁾

AUTORES: Os autores deverão ser referenciados por seu sobrenome, tendo apenas a primeira letra em maiúscula, seguido do(s) nome(s) abreviado(s) e sem vírgulas e pontos. **Todos os autores** deverão ser referenciados e separados por vírgulas (o mesmo é válido para livros), apesar do estilo Vancouver recomendar que apenas sejam indicados os 6 primeiros autores, quando o número de autores for maior. Deverão ser dados espaços após as vírgulas.

Observações Gerais:

- Quando o documento consultado possuir apenas editores ou compiladores, esta condição deverá ser indicada logo após os nomes dos autores;
- Quando a autoria do documento for de uma organização, a referência deverá ser iniciada diretamente pelo nome da entidade. Se houver mais de uma entidade com subordinação entre elas, estas deverão entrar em ordem decrescente de hierarquia e serem separadas por pontos. Se as entidades não apresentarem subordinação, estas deverão ser separadas por ponto e vírgula;
- Quando o documento consultado não possuir autoria, a referência deverá ser iniciada por seu título;
- Quando o documento consultado for tese, dissertação ou monografia deverá ser empregada a seguinte correspondência entre tipo e grau: tese: doutorado, tese: livre-docência, tese: PhD, dissertação: mestrado, monografia: especialização, monografia: graduação;
- Quando o documento consultado for de natureza jurídica (Constituição Federal ou Estadual, Emenda Constitucional, Medida Provisória, Leis, Decretos, Portarias, Resoluções e Códigos), deverão ser seguidos os padrões de autoria/ emissão recomendados pela NBR 6023 da Associação Brasileira de Normas e Técnicas (ABNT, 2002), com a apresentação gráfica adaptada ao estilo de Vancouver.

- Toda informação adicionada à referência que for encontrada em alguma fonte que não o documento consultado ou informação complementar à referência como suporte do documento ou tradução de alguma expressão deve ser adicionada entre [colchetes].

TÍTULO DE ARTIGOS/ DOCUMENTOS: Os títulos dos artigos/ documentos consultados deverão ser referenciados em letras minúsculas, no entanto, a primeira palavra deverá ser iniciada por letra maiúscula. O texto do título não deverá vir nem em negrito e nem em itálico e deverá ser finalizado por ponto.

TÍTULO DE PERIÓDICOS/ REVISTAS E ANO: Os títulos de periódicos/ revistas consultados deverão ser referenciados abreviados e finalizados com ponto. Importante considerar que todos os pontos da abreviatura do título deverão ser eliminados, com exceção do último, empregado para separar o título do ano. Um espaço deverá ser dado entre o ponto colocado ao final do título e o ano. A separação entre ano e volume deverá ser feita com a utilização de ponto e vírgula.

MÊS, VOLUME, NÚMERO E PÁGINAS: O estilo Vancouver recomenda que os meses sejam referenciados em inglês e de forma abreviada, independente da língua do texto: *Jan, Feb, Mar, Apr, May, Jun, Jul, Aug, Sep, Oct, Nov, Dec*. No entanto, a RBAC aceita a abreviação em português daqueles manuscritos nesse idioma. Quando o periódico apresentar paginação contínua ao longo de um volume, o mês e o número poderão ser omitidos. Ano, volume, número e páginas deverão ser escritos sem qualquer espaço entre eles. Quando as páginas do artigo consultado exibirem números coincidentes, deverão ser eliminados os números iguais (445-449, utilizar: 445-9).

EDIÇÃO E LOCAL DE PUBLICAÇÃO: As edições de documentos consultados deverão ser referenciadas após o título, em algarismos arábicos, seguidas de ponto e da palavra "edição" no idioma que figura na publicação original e de forma abreviada. Quando for a primeira edição, essa não deverá ser indicada. Quando houver a definição do local de publicação, este deverá ser indicado em seguida à edição.

PARÁGRAFOS: Quando a referência ocupar mais de uma linha, esta deverá ser reiniciada na primeira posição na linha inferior, sem recuos.

Alguns exemplos de referências:

Periódicos:

- **Um Autor:** Marques SA. 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. 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: ____/____/____.



ANS ESTABELECE REAJUSTE MAIOR PARA LABORATÓRIOS ACREDITADOS!

CONFIRA A AGENDA DE CURSOS PNCQ GESTOR EM 2018

Laboratórios Acreditados podem obter um índice de reajuste maior, de acordo com o Fator Qualidade, estabelecido pela ANS. Seu laboratório pode iniciar agora mesmo o processo de Acreditação e obter este benefício! O Curso e o software PNCQ Gestor têm a finalidade de auxiliar a implantar um Sistema de Gestão da Qualidade para seu laboratório solicitar a Auditoria pelo Sistema Nacional de Acreditação DICQ/SBAC. Há descontos especiais na Acreditação pelo SNA-DICQ para quem faz o curso PNCQ Gestor! Saiba mais em nosso site.

Atenção: Se seu laboratório já fez o Curso ou adquiriu o software em anos anteriores e quer retomar o processo, **temos condições especiais.**



Patrocinado pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas

Confira nossa Agenda de Cursos para 2018!

Goiânia/GO 8 e 9 de março

Curitiba/PR 22 e 23 de março

Fortaleza/CE 5 e 6 de abril

São Paulo/SP 19 e 20 de abril

Chapecó/SC 3 e 4 de maio

Belo Horizonte/MG 17 e 18 de maio

Rio de Janeiro/RJ Pré 45° CBAC 15 e 16 de junho

Porto Alegre/RS 28 e 29 de junho

Belém/PA 5 e 6 de julho

Salvador/BA 19 e 20 de julho

Campo Grande/MS 26 e 27 de julho

Londrina/PR 2 e 3 de agosto

Ribeirão Preto/SP 16 e 17 de agosto

Uberlândia/MG 30 e 31 de agosto

Vitória/ES 13 e 14 de setembro

Natal/RN 20 e 21 de setembro

Campinas/SP 4 e 5 de outubro

Belo Horizonte/MG 18 e 19 de outubro

Florianópolis/SC 8 e 9 de novembro

São Paulo/SP 22 e 23 de novembro

Nossas Certificações:



O PNCQ é acreditado pelo Cgcre do INMETRO como Provedor de Ensaio de Proficiência em conformidade com a ISO/IEC 17.043 sob o número 0013



Habilitação ANVISA REBLAS 009 Provedor de Ensaio de Proficiência



Certificado ANVISA BPF - Fábrica de Fabricação

Empresa certificada pela ABNT em conformidade com a ABNT NBR ISO 9001:2008 sob o número 23.008/04



Rua Vicente Licínio, 193 - Tijuca - Rio de Janeiro | RJ | CEP: 20270-340
Tel/Fax: 55 (21) 2569 - 6867 | e-mail: pncq@pncq.org.br | Site: www.pncq.org.br