

ISSN 2448-3877



RBAC

Revista Brasileira de Análises Clínicas
Brazilian Journal of Clinical Analyses

Volume 51 - Nº 03 | Ano 2019

Participe da campanha Exames pela Vida!

 **SBAC**
Sociedade Brasileira de Análises Clínicas



 **EXAMES**
PELA VIDA

Apresente para seu cliente o funcionamento do laboratório de análises clínicas. Temas como qualidade técnica, segurança do laudo, métodos de análise, utilidade dos exames laboratoriais, valores de referência, dúvidas gerais, e muito mais serão disponibilizados em linguagem acessível para que seu laboratório possa compartilhar em redes sociais e outros materiais de divulgação.*

Acesse o site valorizalab.com.br e leia o regulamento da campanha. Inscreva-se e participe!

O portal **Valorizalab**, elaborado pela SBAC, disponibiliza para o gestor laboratorial conteúdos informativos e downloads (alguns exclusivos para associados) para auxiliar o laboratório a se comunicar melhor com seu público.

 **VALORIZALAB**
Movimento de Valorização
das Análises Clínicas

valorizalab.com.br

** Todos os materiais são compactados em um arquivo .zip, que contém as peças gráficas (.png ou .pdf) e o seu devido regulamento de uso. Todas as peças possuem um regulamento de uso individual, que ensina como aplicar a logomarca do laboratório em cada material.*

A campanha da SBAC tem como finalidade conscientizar a sociedade sobre a importância dos exames laboratoriais e das análises clínicas.

Acesse: examespelavida.com.br



RBAC

Revista Brasileira de Análises Clínicas
Brazilian Journal of Clinical Analyses

Editor-chefe/Editor-in-Chief
Paulo Murillo Neufeld (RJ)

Editor Emérito/Honorary Editor
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 51 - Número 3 - 2019
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 Cytology

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

Controle de Qualidade/Quality Control

José Abol Corrêa (RJ), 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 Ávilla 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

EDITORIAL/EDITORIAL

- 174** Personagem da História da Saúde VII: *Richard Julius Petri*
Personalities of History of Health VII: Richard Julius Petri
Neufeld PM

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW

- 178** A telecitologia na rotina do rastreamento do câncer do colo uterino
The telecithology in the routine of cervical cancer screening
Tonet C, Calil LN, Mezzomo LC
- 185** Hepatite C e as novas estratégias de tratamento: revisão de literatura
Hepatitis C and the new treatment strategies: literature review
Vicentim JM, Beretta ALRZ

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO/UPDATE

- 191** Correlação de alterações hematológicas em doenças parasitárias
Correlation of hematological changes in parasitic diseases
Antunes RS, Morais AF
- 196** Dengue e seus avanços
Dengue fever and its advances
Furtado ANR, Lima ASF, Oliveira AS, Teixeira AB, Ferreira DS, Oliveira EC, Cavalcanti GB, Sousa WA, Lima WM

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

- 202** Prevalência de infecções fúngicas em um laboratório de análises clínicas da cidade de Veranópolis, Rio Grande do Sul
Prevalence of the fungal infections in a clinical analysis laboratory in the city of Veranópolis, Rio Grande do Sul
Pigatto G, Lovison OVA, Cattani F
- 208** Análise da prevalência de dislipidemia em crianças e jovens atendidos em um laboratório e posto de coleta na cidade de Goiás, GO
Prevalence analysis of dyslipidemia in children and adolescents attended in a laboratory and collection station in Goiás city, GO
Cardoso MO, Costa SHN
- 213** Prevalência de infecção urinária em um laboratório de análises clínicas da cidade de Jaraguá do Sul, SC, no ano de 2017
Prevalence of urinary infection in a clinical analysis laboratory of Jaraguá do Sul city, SC, in the year 2017
Machado AD, Naumann DC, Ferrazza MHSH, Tenfen A, Guevohlanian-Silva BY, Weber K

Sumário/Contents

- 219** Alterações celulares reativas frente ao morfotipo de lactobacilos vaginais
Reactive cell changes against the morphotype of vaginal Lactobacillus
Neves JJ, Reche PM, Ravelli APX, Ito CAS, Fagundes GL, Machado EP
- 230** Prevalência de anemia microcítica hipocrômica em pacientes atendidos no Posto de Saúde da Vila Mutirão e assistidos pelo laboratório da PUC - Goiás, no período de agosto a outubro de 2018
Hypochromic microcytic anemia prevalence in patients attended at Vila Mutirão Health station and assisted by the PUC - Goiás laboratory from August to December, 2018
Castro AAA, Castro FS
- 234** Prevalência de parasitas em pacientes atendidos em laboratório de um centro universitário da cidade de Montes Claros, MG
Prevalence of parasites in patients attended in a university center laboratory of Montes Claros city, MG
Caldeira IP, Sales IMM, Bessa ACN, Moura ACTS, Guerra KDOS, Popoff DAV, D'Angelis CEM, Guerra Júnior GES
- 241** Éter de petróleo como clarificador na técnica de coloração de Papanicolaou: uma alternativa menos tóxica
Petroleum ether as a clarifier in the Papanicolaou staining technique: a less toxic alternative
Machado EP, Reche PM, Ravelli APX, Carubelli CR, David FP, Santos KMB
- 247** Prevalência de VDRL reagente em pacientes atendidos em um laboratório de análises clínicas na cidade de Veranópolis, Rio Grande do Sul
Prevalence of VDRL reagent in patients attended in a clinical analysis in Veranópolis City, Rio Grande do Sul, State
Cenci J, Taparello DC, Cattani F

RELATO DE CASO/CASE REPORT

- 253** Anemia hemolítica supostamente relacionada à síndrome hematófagocítica em uma criança atendida no Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP)
Hemolytic anemia supposedly related to hemophagocytic syndrome in a child attended at the University Hospital of the West of Paraná (HUOP)
Volpato FCZ, Yassuda Filho P

257 INSTRUÇÕES AOS AUTORES/INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Personagem da História da Saúde VII: Richard Julius Petri

Personalities of History of Health VII: Richard Julius Petri

Richard Julius Petri (Fig. 1) foi um bacteriologista de origem germânica, nascido em 1852, na cidade de Barmen, perto de Wuppertal, na então chamada Confederação Alemã. Ele descendia de uma família de intelectuais, sendo o filho mais velho de Philipp Ulrich Martin Petri (1817-1864), que trabalhava como professor em Berlim, e de Louise Petri. Seu avô paterno, Viktor Friedrich Leberecht Petri (1782-1857), foi professor de literatura clássica e línguas orientais, tendo sido diretor do *Collegium Carolinum*, em Braunschweig, na Baixa Saxônia.

Petri foi casado duas vezes. A primeira esposa, Anna Riesch, faleceu durante o parto, em 1894. Após sua morte, Petri se casou novamente, em 1897, com Elizabeth Turk. Nesse segundo casamento, Petri e Elizabeth não tiveram filhos.



Fig. 1. Richard Julius Petri

Ao terminar seus estudos da classe elementar e secundária, em sua cidade natal, Petri transferiu-se para Berlim para fazer o curso médico, matriculando-se na *Kaiser Wilhelms-Akademie für das militärärztliche Bildungswesen* [Academia Kaiser Wilhelms para a Educação Médica Militar]. Nessa instituição, entre 1871 e 1875, estudou medicina com especialidade em medicina militar. Em seguida, já como médico militar, fez um doutorado na *Charité Universität* de Berlim, defendendo, em 1876, a tese intitulada *Versuche zur Chemie des Eiweiss-harns* [Estudos sobre a química de proteínas na urina].

No período compreendido entre 1876 a 1882, Petri exerceu a medicina como médico voluntário no *2º Fußschutz Regiment* [Regimento de Guarda a Pé]. Enquanto servia como médico militar, foi designado para trabalhar no *Kaiserliches Gesundheitsamt* [Departamento Imperial de Saúde], que era um importante centro de pesquisa em Berlim. Nesse departamento trabalhou, entre 1877 e 1879, como assistente de Robert Koch (1843-1910) em seu laboratório de bacteriologia. Foi com Koch que desenvolveu o interesse pela microbiologia e seus métodos.

Mesmo após ter deixado o laboratório de Koch, o envolvimento de Petri com a microbiologia clínica e as doenças infecciosas continuou. Entre 1882 a 1885, ele trabalhou no *Görbersdorfer Sanatorium für Tuberkulose* [Sanatório para tuberculose em Görbersdorf] como assistente de Herman Brehmer (1826-1889), que pesquisava e tratava pacientes com tuberculose pulmonar. Em 1886, Petri assumiu como curador do *Berliner Hygiene-Museum* [Museu de Higiene de Berlim], criado em 1885 pelo Ministério de Cultura alemão. No ano de 1889, retornou ao *Kaiserliches Gesundheitsamt* como *Regierungsrat* [conselheiro] e *ordentliches*

Mitglied [membro titular], além de assumir como diretor. Em 1900, contudo, aposentou-se dessa instituição com o título de *Geheimer Regierungsrat* [Conselheiro privado], assumindo, posteriormente, por três anos, a direção do sanatório para pacientes com tuberculose de Herman Brehmer, em *Görbersdorf*. Petri faleceu em 1821, na cidade de Zeitz, na Saxônia-Anhalt.

Petri publicou cerca de 150 artigos e tratados de bacteriologia e higiene, escrevendo sobre temas como doenças infecciosas, análise de água e alimentos, descrição de técnicas e utilização de equipamentos de microbiologia. Dentre esses textos, destacam-se: *Apparat zur Bestimmung des Wassergehaltes in der Milch durch Destillation im Vacuum* [Aparelho para determinar o teor de água no leite por destilação a vácuo] (1880); *Katalog für das Hygiene-Museum* [Catálogo do Museu de Higiene] (1886); *Der Cholerakurs im Kaiserlichen Gesundheitsamt* [Curso de Cólera do Departamento Imperial de Saúde] (1893); *Die Gefährlichkeit der Carbon-Natron-Oefen* [Os Riscos dos Fornos de Carbonato de Sódio] (1889); *Gewerbehygiene* [(Higiene Industrial)] (1890); *Versuche, über die Verbreitung ansteckender Krankheiten insbesondere der Tuberculose, durch den Eisenbahnverkehr und über die dagegen zu ergreifenden Massnahmen* [Estudos sobre a Propagação de Doenças Infecciosas, em particular da Tuberculose, em Transporte Ferroviário e suas Medidas de Controle] (1893); *Das Mikroskop von seinen Anfängen bis zur jetzigen Vervollkommnung für alle Freunde dieses Instruments* [O Microscópio dos Primórdios até o Presente Momento para os Interessados nesse Instrumento] (1896); *Zur Beurtheilung der Hochdruck-Pasteurisir-Apparate* [Avaliação do Aparelho de Pasteurização de Alta Pressão] (1897); *Zum Nachweis der Tuberkelbacillen in Butter und Milch* [Detecção do Bacilo da Tuberculose na Manteiga e no Leite] (1897); *Aetiologie und Therapie der chronischen Lungenschwindsucht* [Etiologia e Tratamento da Tuberculose Pulmonar Crônica] (1902).

Inegavelmente, Petri deu uma enorme contribuição para o progresso e desenvolvimento da microbiologia e para um melhor entendimento sobre a biologia dos microrganismos patogênicos e as doenças por eles causadas. No entanto, seu nome entrou, de forma indelével, para a história da medicina e das patologias infecciosas, em decorrência de uma invenção que revolucionou a prática microbiológica: a Placa de Petri.

Em 1877, ainda como um jovem médico, ao trabalhar como assistente de Robert Koch, Petri entrou em contato com a bacteriologia e suas técnicas de laboratório e pôde perceber a grande dificuldade que havia para se estudar os microrganismos, tendo em vista o estágio inicial em que se encontrava a microbiologia. Nesse período, entretanto, a teoria microbiana das doenças de Louis Pasteur (1822-1895) estava consubstanciada e diversos protocolos e equipamentos para o estudo das bactérias vinham sendo desenvolvidos e testados. Problemas relacionados ao isolamento e manutenção de culturas de microrganismos, colorações para visualizações microscópicas, frascos, recipientes e dispositivos para manipulação de culturas e o poder discriminatório dos microscópios eram questões que estavam sendo paulatinamente resolvidas pelos pesquisadores. O isolamento bacteriano em cultura pura, contudo, era uma situação pontualmente crítica. Como naquela época já se aceitava o fato de que existiam diferentes espécies de bactérias na natureza, percebeu-se que era fundamental, para um melhor estudo microbiano, ter esses microrganismos isolados separadamente no laboratório.

Meios de cultura e técnicas de recuperação e isolamento vinham sendo estudadas por diversos centros de pesquisa na Europa e em outras partes do mundo, mas os resultados eram insatisfatórios porque se empregavam meios de cultura líquidos e a contaminação com bactérias ambientais era frequente. Os meios

Líquidos não permitiam a individualização das culturas e os recipientes disponíveis que continham esses meios não permitiam o trabalho em assepsia. Essa problemática foi exaustivamente analisada por Koch e seus assistentes, que propuseram a substituição dos meios líquidos ou caldos nutritivos pelo uso de batatas cozidas cortadas, esterilizadas e acondicionadas em frascos de vidro. O cultivo de bactérias sobre uma superfície sólida permitia que elas se desenvolvessem separadamente. Desse modo, o crescimento em batatas passou a ser uma prática de isolamento microbiológico. No entanto, apesar do crescimento individualizado, as colônias de coloração clara não eram bem visualizadas sobre as batatas quando comparadas com aquelas mais pigmentadas, dificultando o estudo de muitos grupos bacterianos.

Avançando no desenvolvimento dos meios de cultura sólidos, Koch propôs o emprego de gelatina para solidificar os meios líquidos, em substituição às batatas. Ele depositou sobre a superfície de lâminas de microscopia ou pratos de vidro um meio gelatinizado fundido, de forma a produzir uma fina camada uniforme de alguns milímetros de gelatina. Uma vez solidificado, o meio poderia ser inoculado com a bactéria sob estudo. Como nas batatas, por se tratarem também de uma superfície sólida, as bactérias cresciam isoladamente sobre a gelatina. Para a incubação, a lâmina de microscopia com a gelatina inoculada era introduzida numa câmara úmida, representada por uma caixa circular de vidro com tampa, forrada em sua base com papel de filtro umidificado. A vantagem dessa técnica era que o meio gelatinizado se mantinha transparente, permitindo a visualização de todo tipo de colônia. Todavia, como uma importante desvantagem, havia a susceptibilidade da gelatina à temperatura ambiente, pois em períodos de temperatura mais elevada, a gelatina se liquefazia.

O problema da solidificação dos meios de cultura foi definitivamente resolvido, em 1881, por Fanny Angelina Hesse (1850-1934), uma assistente de Koch, que substituiu, na composição do meio, a gelatina por um polissacarídeo derivado do ágar-ágar (alga marinha vermelha), que era estável em diferentes temperaturas. Ao ágar fundido, Koch acrescentou caldo de carne e a mistura era, então, vertida numa placa de vidro rasa, coberta por uma campânula também de vidro. Nesse recipiente, ao esfriar, o meio solidificava e poderia ser inoculado. Como o ágar era claro, permitia a contagem e a identificação das bactérias sem maiores dificuldades. No entanto, pela exposição ao ar atmosférico, a contaminação do meio por bactérias ambientais era uma questão ainda sem solução.

Essa exposição ambiental ocorria porque, para se visualizarem as bactérias ao microscópio, a campânula tinha que ser removida para que o prato com seu

conteúdo microbiano pudesse ser colocado sob as objetivas. Nesse momento, as culturas isoladas eram expostas a condições adversas e à contaminação. Petri, então, teve a ideia de acrescentar uma parede perpendicular de alguns centímetros ao redor da base do prato e de tampá-lo com uma outra placa de mesmo desenho, mas um pouco maior, que se ajustava perfeitamente à placa



Fig. 2. Artigo original de 1887 com a descrição da invenção de Richard Julius Petri

menor que continha o meio de cultura. Dessa forma, o meio sólido e as bactérias isoladas não tinham contato com o ar atmosférico contaminado, pois a placa assim fechada poderia ser colocada sob as objetivas do microscópio para que os microrganismos pudessem ser visualizados, já que tanto a base quanto a tampa eram confeccionadas com vidro transparente. Em 1887, Petri publicou sua invenção num artigo seminal intitulado *Eine Kleine Modification des Koch'schen Plattenverfahrens* [Pequena Modificação da Placa de Koch] (Fig. 2), que descrevia uma placa circular de vidro com 10 cm a 11 cm de diâmetro, 1,0 cm a 1,5 cm de altura da borda e com 0,5 cm a 0,7 cm de espessura, fechada por uma tampa exatamente igual à base, mas com um diâmetro alguns centímetros maior. Nascia assim a famosa "Placa de Petri", cuja invenção, mais de 130 anos depois, permanece como um dos fundamentos do trabalho microbiológico.

BIBLIOGRAFIA

- British Society of Immunology. A Culture Plate (1887). Disponível em: <https://www.immunology.org/culture-plate-1887>. Acesso em 19 nov 2019.
- Mortlock S. The Big Story: The Petri Dish. The Biomedical Scientist: Biomedical News, Views and Analysis, 2017. Disponível em: <https://thebiomedicalscientist.net/science/big-story-petri-dish>. Acesso em 20 nov 2019.
- Oliveira IT, Zuccheratto KMC, Granado IZ, Mello PH, Oliveira HPM. De Onde Vêm os Nomes das vidrarias de Laboratório? Quim. Nova. 41(8): 933-942, 2018. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422018000800933&lng=en&nrm=iso>. <https://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170240>.
- Petri RJ. Eine Kleine Modification des Koch'schen Plattenverfahrens. Centralblatt für Bacteriologie und Parasitenkunde. 1(1): 279, 1887. Disponível em: https://archive.org/stream/centralblattfrba1188unse/centralblattfrba1188unse_djvu.txt. Acesso em 20 nov 2019.
- Shama G. The Petri Dish: A Case of Simultaneous Invention in Bacteriology. Endeavour. 2019 Mar - Jun;43(1-2):11-16. doi: 10.1016/j.endeavour.2019.04.001.

Paulo Murillo Neufeld, PhD

Editor-Chefe da Revista Brasileira de Análises Clínicas

A telecitologia na rotina do rastreamento do câncer do colo uterino

The telecithology in the routine of cervical cancer screening

Camila Tonet¹

Luciane Noal Calil²

Lisiane Cervieri Mezzomo³

Resumo

Introdução: A telecitologia ou citologia digital é a interpretação de amostras citológicas à distância. Depende principalmente da conversão da informação óptica obtida da ocular de um microscópio em uma imagem digital, que posteriormente será transmitida remotamente. Possui aplicações em diversas áreas, como as consultas intraoperatórias, propósitos educacionais e para amenizar o problema da indisponibilidade de profissionais citopatologistas. **Objetivo:** Descrever sobre o uso da telecitologia na rotina do laboratório de citopatologia, seus métodos, aplicações, vantagens e desvantagens. **Método:** Trata-se de um estudo de revisão de literatura. **Resultados:** O uso da telecitologia no auxílio ao diagnóstico das lesões cérvico-vaginais mostra-se vantajoso, uma vez que a geração das imagens a partir do *screening* das lâminas possibilita maior discussão de casos duvidosos, mesmo à distância. Além disso, essa tecnologia fornece garantia e segurança dos resultados, possibilidade de revisão de lâminas por outros profissionais e o armazenamento permanente dos resultados. **Considerações finais:** A citologia digital traz novas possibilidades, pois permite que imagens de espécimes citológicos estejam disponíveis para qualquer pessoa, em qualquer lugar, para uso em diversas áreas. Com o advento das novas tecnologias em saúde, a telecitologia é uma ferramenta extremamente útil que permite auxílio ao diagnóstico, especialmente a longas distâncias.

Palavras-chave

Telepatologia; telecitologia; teste de Papanicolaou; neoplasias do colo do útero

INTRODUÇÃO

O câncer do colo uterino continua sendo uma das principais causas de morte por câncer em mulheres.⁽¹⁾ São esperados aproximadamente 530 mil novos casos e cerca de 265 mil óbitos por ano, configurando-se como a quarta causa mais frequente de morte por esta neoplasia em mulheres no mundo, principalmente nos países de baixo índice socioeconômico.⁽²⁾ No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), em 2015 ocorreram 5.727 óbitos por câncer do colo do útero, sendo a terceira causa de morte e o quarto tipo mais frequente em mulheres.^(2,3)

A doença é considerada prevenível e tratável quando diagnosticada precocemente, em virtude da existência das lesões pré-neoplásicas e do longo período de desenvolvimento até tornar-se invasiva.^(3,4) A citopatologia de colo uterino, obtida por meio de raspado cervical, é reconhecida-

mente uma ferramenta diagnóstica útil no rastreio das lesões cérvico-vaginais. Está baseada na visualização e análise microscópica das características celulares, provenientes de raspados do colo uterino, com o uso do microscópio óptico.⁽⁵⁾

A telecitologia ou citologia digital surgiu a partir da telepatologia como uma abordagem inovadora para o auxílio ao diagnóstico das lesões cérvico-vaginais. Foi utilizada pela primeira vez com esfregaços cervicais e, desde então, seu escopo expandiu-se.⁽⁶⁾ O termo refere-se à "citopatologia diagnóstica realizada em imagens digitais" e consiste em transmitir e interpretar o material citológico utilizando imagens obtidas da ocular de um microscópio, capturadas por dispositivos eletrônicos como câmeras digitais e scanners. Há maneiras distintas de transmissão: imagens focadas na ocular do microscópio que são transmitidas de forma estática (imagens capturadas, ou fotografadas), imagens dinâmicas (Microscopia Real-time/Live/Robotic) e a varredura ou

¹Curso de Especialização em Citopatologia Diagnóstica da Universidade Feevale. Novo Hamburgo-RS, Brasil.

²Faculdade de Farmácia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre-RS, Brasil.

³Faculdade de Farmácia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre-RS; Curso de Especialização em Citopatologia Diagnóstica da Universidade Feevale. Novo Hamburgo-RS, Brasil.

Instituição: Programa de Especialização em Citopatologia Diagnóstica da Universidade Feevale. Novo Hamburgo-RS, Brasil.

Conflito de interesse: não há conflito de interesse.

Recebido em 09/05/2019

Artigo aprovado em 08/08/2019

DOI: 10.21877/2448-3877.201900846

escaneamento da lâmina, gerando imagens da lâmina inteira (também chamada de Microscopia Virtual).^(1,7-10)

Esse método possibilita a discussão de alterações microscópicas relevantes com outros profissionais à distância. Além disso, elimina o microscópio como campo de observação e insere a tela do computador ou do *smartphone*. O arquivamento permanente da laminoteca, controle de qualidade e geração de atlas digitais fazem com que essa tecnologia assuma importância em diversos aspectos e possibilite que o citologista e a lâmina (contendo o material citológico do paciente) estejam separados pela distância.^(7,11)

A incorporação da telecitologia como uma ferramenta de auxílio ao diagnóstico das lesões cervicais vem sendo inserida na rotina laboratorial, a exemplo da automação de outras técnicas, como a uroanálise. Embora possua inúmeras vantagens, seu uso também possui limitações e interferentes. Nesse contexto, o objetivo deste trabalho é descrever sobre o uso da telecitologia na rotina do laboratório de citopatologia no rastreamento das lesões precursoras do carcinoma cervical, os principais métodos disponíveis, aplicações, vantagens e desvantagens.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão narrativa de literatura. Para o levantamento dos dados foi realizada uma abordagem qualitativa, com busca de artigos científicos, utilizando os seguintes descritores: *telecytology*, *telepathology*, *virtual microscopy* e *digital pathology*. A pesquisa foi realizada nas bases de dados *National Center for Biotechnology Information*, *U.S. National Library of Medicine* (PubMed - NCBI), *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line* (Medline) e *SciELO* (*Scientific Electronic Library Online*). Os critérios de inclusão foram os artigos publicados em português, inglês e espanhol, indexados nas referidas bases de dados, no período de 2008 a 2019.

MÉTODOS EM CITOLOGIA DIGITAL

A telecitologia depende fundamentalmente da capacidade de converter informações ópticas apresentadas na ocular de microscópio em uma imagem digital que pode ser transmitida remotamente.

O conceito de imagem digital compreende uma matriz de números bidimensionais (2iD), cada elemento representando um pixel.⁽¹²⁾ O processo de imagem digital tem cinco etapas principais: 1) capturar a imagem (aquisição); 2) salvar; 3) editar; 4) visualizar a imagem (armazenamento e gerenciamento) e 5) exibição ou transmissão.⁽¹³⁾

Estas imagens são obtidas por meio de dispositivos eletrônicos que permitem identificar e classificar células potencialmente anormais, com apresentação digital dessas áreas.^(9,10) Há vários tipos de dispositivos disponíveis

para aquisição de imagens digitais, como câmeras acopladas a microscópios, (já amplamente utilizados nos laboratórios, como os microscópios trinoculares com capturas de imagens), microscópios com tecnologia robótica controlados remotamente e scanners de lâminas inteiras, utilizados em menor escala.⁽⁹⁾

Diversos estudos mostraram que o uso da telecitologia no rastreamento das lesões cérvico-vaginais pode ser útil, uma vez que traz novas possibilidades para o aprimoramento da rotina laboratorial e, portanto, aplicável desde a captura, armazenamento e compartilhamento de imagens, permitindo que o citopatologista avalie remotamente os esfregaços citológicos.^(8,11,14)

Trata-se de uma abordagem inovadora para o auxílio no rastreamento das lesões citológicas precursoras do câncer do colo do útero, principalmente em locais com poucos recursos, onde com a sua aplicabilidade poderia superar a necessidade de transporte de lâminas para visualização microscópica para outros laboratórios, assim diminuindo a chance de danos às lâminas e evitando a perda do material.⁽¹⁾ É particularmente importante para o estudo de amostras citológicas raras e com alterações que necessitam uma segunda opinião.^(9,10)

Citologia Estática (Imagens estáticas)

Essa é a mais simples e mais antiga de todas as técnicas. O citopatologista pré-seleciona as áreas de interesse da lâmina, captura as imagens com o auxílio de uma câmera, digitaliza-as e por fim as transfere remotamente por e-mail, aplicativos de *smartphones* ou por meio de outras ferramentas, com o auxílio da internet.^(8,11) É uma técnica de baixo custo operacional e que não exige nenhum *software* padrão. Além do microscópio de luz, requer apenas uma câmera, computador e conexão de rede.^(7,8,14) A Figura 1 mostra um exemplo de citologia estática, no qual as imagens foram selecionadas, capturadas e transmitidas remotamente para um segundo observador.

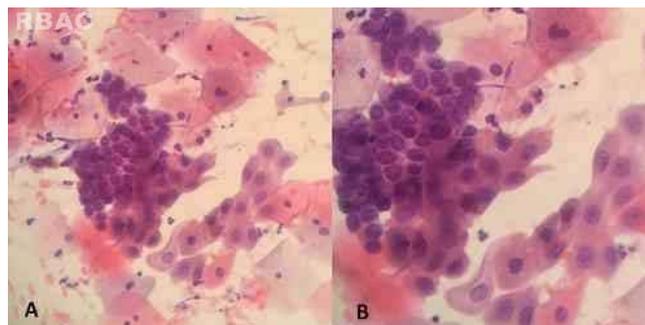


Figura 1. Imagens de citologia estática de uma lâmina de raspado cervical, coradas pela técnica de Papanicolaou. As imagens mostram detalhes dos tipos celulares escamosos, metaplásicos e glandulares, capturadas por uma câmera de um Smartphone. (Imagens cedidas pelo Laboratório de Patologia Médica Santo Antônio)

As imagens de citologia estática mostram apenas uma parte limitada de toda a amostra, portanto são adequadas para a educação continuada, consultas de campos celulares específicos com outros especialistas e testes de proficiência.⁽¹⁴⁾ Além disso, o trabalho manual de seleção das imagens e a qualidade limitada das fotografias muitas vezes acaba dificultando a observação. Ainda, a técnica limita o controle sobre a ampliação e o foco das lâminas, muitas vezes dificultando a análise e fornecendo pouco material de qualidade.^(8,11) Os avanços futuros na tecnologia de varredura e visualização tendem a melhorar a qualidade das imagens obtidas dessa forma.⁽¹⁵⁾

Apesar dessas limitações, em um estudo realizado por Tong et al.⁽¹⁶⁾ analisaram-se vinte e cinco casos utilizando imagens digitais (enviadas por e-mail) e, após, as respectivas lâminas, obtendo alta concordância (96% e 100%) quando comparados os diagnósticos obtidos por ambos os métodos (imagens digitais e lâminas). Estes dados são corroborados por estudo posteriormente publicado por Hanna et al.⁽¹⁷⁾ que também encontraram alta concordância (90% a 100%) entre a análise de imagens digitais e a leitura das lâminas após analisarem trinta casos (dez casos ginecológicos (ThinPrep®) e vinte casos não ginecológicos).

Estudo realizado posteriormente por Kldiashvili e Schrader⁽¹⁸⁾ observou concordância semelhante. Neste trabalho, quatro patologistas analisaram 420 casos de citologia ginecológica por meio da leitura de lâminas e da visualização de imagens digitais, obtendo 94% concordância ao comparar os diagnósticos de ambos os métodos.

Recentemente publicado, o trabalho de Sahin et al.⁽¹⁹⁾ também confirma esses dados. Os autores analisaram 172 lâminas, capturaram imagens e as transferiram via WhatsApp® para outro citopatologista. Da totalidade dos casos avaliados, 84,30% (n=145) foram concordantes. No mesmo artigo, também se observou que a maior concordância foi obtida na análise de material de aspiração por agulha fina, enquanto que a menor foi obtida na análise de material de citologia urinária. Devido à alta porcentagem de resultados concordantes obtidos neste estudo, os autores acreditam que o método da telecitologia pode ser utilizado com sucesso, pois se mostrou prático, fácil e barato. Ademais, melhorias e aperfeiçoamentos na técnica podem fornecer resultados mais bem-sucedidos no futuro.

CITOLOGIA DINÂMICA (CITOLOGIA EM TEMPO REAL)

A forma dinâmica consiste na transmissão de imagens digitais em tempo real por meio de um operador ou de um microscópio, que permite a revisão da lâmina citológica em sua totalidade, com possibilidade de focalização e ampliação.^(7,14) Essa técnica se aplica principalmente em áreas de telepatologia de seções de congela-

mento, cujo diagnóstico necessita maior rapidez e agilidade. Nesta forma de compartilhamento de imagens, o diagnóstico preliminar pode ser comunicado ao clínico usando-se uma chamada de vídeo do FaceTime®, por exemplo (para uma fotografia de um smartphone acoplado a um microscópio para captura de imagens).⁽¹¹⁾ Assim, a técnica de citologia em tempo real possibilita a realização de avaliações feitas *onsite* em diversos locais por diferentes profissionais, otimizando o tempo do analista.⁽⁷⁾

O estudo de Dalquen et al.⁽²⁰⁾ avaliou os diagnósticos feitos com imagens de citologia digital usando uma rede *Internet Pathology Suite* (iPath®), que atua como uma combinação do registro de paciente eletrônico e um fórum de discussão. Essa ferramenta é utilizada principalmente para consultas histológicas e citológicas, servindo como um valioso instrumento de aprendizado. No estudo, os citopatologistas foram capazes de diferenciar diagnósticos benignos e malignos com cerca de 90% de precisão e obtendo alta concordância entre os observadores.

Além deste, análise realizada por Agarwal et al.⁽¹¹⁾ avaliou 25 casos por ambos os métodos (microscopia e visualização de imagens na tela do computador), obtendo alta concordância (88%, 22 de 25 casos) e concluiu que a geração de imagens em tempo real/dinâmica tem se mostrado um método benéfico, custo-efetivo e que pode ser utilizado para a avaliação imediata em citologia. A alta concordância também pôde ser observada no estudo realizado posteriormente por Sirintrapun et al.⁽²¹⁾ que analisaram 439 casos durante 23 meses. Os resultados mostraram que o método dinâmico foi eficaz e apresentou alta concordância. A implementação da telecitologia permitiu realizar avaliação rápida (*Rapid on Site Evaluation - ROSE*), sem a presença física de um citologista no local, sendo que os resultados obtidos pela técnica foram concordantes com a avaliação final do citopatologista, em 92,7% dos casos. O uso dessa tecnologia para técnicas minimamente invasivas melhorou o atendimento ao paciente, diminuiu a necessidade de repetições de procedimentos e ainda possibilitou uma triagem mais eficaz do material para estudos auxiliares. Recentemente, Lin et al.⁽²²⁾ utilizaram a telecitologia pelo método ROSE em um grande centro de diagnóstico e tratamento do câncer durante um período superior a dois anos. Totalizaram-se 12.949 avaliações, obtendo concordância de 93% (12.049/12.949) entre a avaliação inicial e o diagnóstico citológico final. A técnica permitiu a comunicação direta entre o citopatologista e o clínico, incluindo a discussão ao vivo dos casos. O estudo demonstrou que o uso desse método foi preciso com redução do tempo do citopatologista.

Entretanto, apesar das vantagens descritas, as limitações deste tipo de metodologia incluem o custo elevado e a necessidade de equipamentos de alta resolução, *softwares* especiais e internet de alta qualidade para que as imagens sejam transmitidas e a técnica seja eficaz.⁽⁸⁾

WHOLE SLIDE IMAGING (WSI) OU MICROSCOPIA VIRTUAL

A transmissão de imagens a partir do escaneamento de toda a extensão da lâmina, é um método conhecido como *Whole Slide Imaging* (WSI) ou microscopia virtual.^(8,12) A metodologia permite digitalizar e converter toda a lâmina contendo o material citológico em imagens digitais (slides digitais) que podem ser observadas e analisadas sem um computador por meio de um *software* de visualização. Esse método permite a observação dinâmica da lâmina digitalizada, garante a visualização de toda a extensão da lâmina, e de todo o material citológico. Permite inclusive ampliar ou reduzir quaisquer áreas da lâmina e diminuir as chances de perda de alguma informação diagnóstica.^(7,8,11,12) As Figuras 2 e 3 exemplificam como funciona o método de seleção de imagens digitais (WSI).

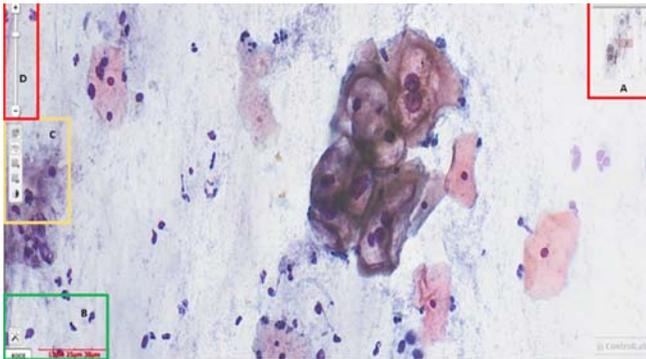


Figura 2. Imagem de uma lâmina digitalizada de lesão cervical ilustrando o *software* que permite a visualização remota de todo o conteúdo da lâmina e também a manipulação de imagens pelo citopatologista. (A) imagem em miniatura, (B) informações de zoom e escalas, (C) barra de ferramentas de desenho, (D) controle deslizante de zoom, área circulado é a informação da camada de anotação usada para marcar áreas de interesse. (Imagens cedidas pela Contollab®)

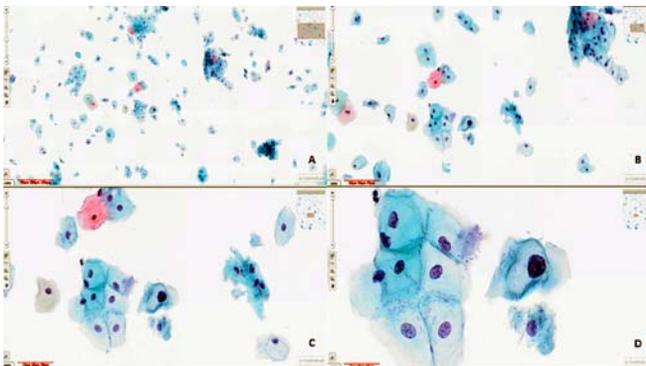


Figura 3. Imagens de lâmina inteira (slide/lâmina digitalizado/a) de Lesão Intraepitelial de baixo grau (LSIL) de um teste Pap ThinPrep® ilustrando o *software* visualizador que permite a visualização remota e a manipulação de imagens pelo citopatologista. (A) aumento de 100X; (B) aumento de 200X; (C) aumento de 400X e (D) aumento de 800X. (Imagens cedidas pela Contollab®)

Atualmente, existem dois sistemas de triagem automatizada: o *ThinPrep Imaging System®* e o *Focal Point GS Imaging System®*, ambos possibilitam a varredura de toda a extensão da lâmina de forma interativa e com alta resolução. As imagens ficam integradas a um *software* visualizador, que permite variar o foco com maior ou menor precisão nos campos selecionados, sendo possível a emissão do laudo apenas com a visualização da lâmina digitalizada.^(8,9,12)

A tecnologia WSI também oferece a capacidade de introduzir programas de controle de qualidade e programas educacionais *on-line* de citologia, como atlas virtuais.⁽⁸⁾ Essa metodologia foi abordada no estudo de Duarte et al.,⁽¹⁰⁾ que propuseram desenvolver uma laminoteca *on-line* de amostras de citologia ginecológica, utilizando casos selecionados e digitalizados por essa metodologia. Os resultados do estudo mostraram que os estudantes tiveram grande interesse com o uso da ferramenta, sugerindo que ela pode ser empregada como um método complementar, útil no estudo e na formação em citologia ginecológica.

Além disso, um trabalho realizado posteriormente por Mukherjee et al.⁽²³⁾ verificou que a microscopia virtual é útil na educação em citologia para a demonstração das diferenças entre diagnósticos e métodos de preparação de lâminas. A partir da digitalização das lâminas, há possibilidade de diversos recursos e ferramentas de edição importantes para o aprendizado dos critérios de diagnóstico, como comparações das imagens lado-a-lado, marcações digitais para destaque das células e critérios escritos adicionados a imagens.⁽¹¹⁾

Entretanto, para que se obtenham imagens satisfatórias é preciso melhorar a qualidade da amostra citológica original. As células precisam ter boa preservação, estarem bem coradas e as lâminas não conterem artefatos de bolhas. Além disso, o material disposto na lâmina deve ser suficiente para análise (material hiper celular ou escasso dificultam o escaneamento da lâmina), uniformemente espalhado para não formar sobreposições, as lâminas e lamínulas devem estar limpas e sem arranhões, entre outros. A utilização da citologia em meio líquido auxilia na captura das imagens para se obter maior qualidade, pois este método faz com que não se encontrem interferentes (filamentos de muco e detritos) ao fundo da amostra, da mesma maneira como não ocorre sobreposição celular. Assim, acredita-se que estes critérios juntamente com os avanços tecnológicos futuros ajudarão a melhorar a qualidade da citopatologia WSI.⁽¹⁵⁾

Todavia a utilização do método WSI na rotina laboratorial ainda é limitada, devido ao custo elevado quando comparado a outras técnicas disponíveis de transmissão de imagens, a necessidade de treinamento especializado para a operação do equipamento e do *software*, o tempo

para digitalização das lâminas, as limitações quanto à qualidade da internet para a transmissão das imagens, bem como a relutância dos profissionais em adotar estas novas tecnologias.^(8,12)

VANTAGENS E LIMITAÇÕES DA TELECITOLOGIA

As vantagens das ferramentas empregadas na telecitologia incluem a avaliação imediata do material do paciente após o procedimento de coloração e preparo da lâmina, com a possibilidade de discussão de casos com outros observadores à distância, além da segurança do resultado em casos de perda ou quebra das lâminas.^(8,11,14) Como citam em seu estudo Zamudio et al.,⁽²⁴⁾ as imagens digitais (lâminas digitais) podem, por si só, substituir o uso de lâminas para fins de diagnóstico, educação e pesquisa. Além disso, a possibilidade de revisão de lâminas por outros profissionais (garantia da qualidade) e o arquivamento dos resultados por tempo indeterminado aumentam a qualidade e eficiência do serviço e também são pontos favoráveis ao seu uso.^(8,11,14)

Ainda, as técnicas possibilitam a inclusão de casos clínicos com a utilização das imagens digitais de qualidade em palestras, folhetos de ensino e documentos eletrônicos cruciais para aprendizagem, como as laminotecas digitais (que possuem diversos casos clínicos amostrados por imagens e com diagnósticos explicativos).^(1,9,10)

Ademais, a utilização das imagens digitais para o rastreamento automatizado das lâminas de citologia cervical é útil para obtenção de opiniões e discussão de casos clínicos com outros profissionais, aplicável em laboratórios de menor porte, cujas imagens dos esfregaços preparados no local de triagem são enviadas para outros profissionais.^(1,9,10) Além disso, sua utilização agrega aos propósitos de pesquisa, ferramenta para avaliação da qualidade e para melhoria na avaliação de amostras citopatológicas, treinamento de profissionais técnicos, educação continuada e testes de proficiência em citologia.^(1,9,10) Incluem também, o armazenamento/arquivamento de resultados por meio da citologia digital facilitando o acesso a lâminas de casos antigos, possibilitando que sejam visualizadas indefinidamente, sem a necessidade de aplicação de uma nova coloração ou montagem na lâmina original.^(8,9,10,13)

Deste modo, essa tecnologia permite aos serviços de saúde arquivar as imagens por um tempo maior que as próprias lâminas, a melhoria no espaço físico do laboratório, diminuindo a quantidade de lâminas arquivadas e facilitando o acesso quando necessário.^(8,9,10,13)

Entretanto, a telecitologia também possui algumas limitações, tais como problemas de infraestrutura, dificuldades de acesso às redes de comunicação, especialmente em locais onde os sinais de internet não chegam com facilidade e dificultam a transmissão das imagens. Outros in-

terferentes incluem o alto custo e complexidade das técnicas, a baixa taxa de aceitação pela chance de perda de detalhes significativos, questões de segurança, como a proteção de dados eletrônicos, questões éticas legais, falta de protocolo padrão de processamento de amostras, entre outros.^(1,9,12)

Além do alto custo dos equipamentos necessários para o escaneamento da lâmina para WSI, por exemplo, o nível de treinamento dos funcionários, restrições quanto à captura da microscopia completa, incluindo vários planos de foco e imagens nítidas de alta potência, a organização do armazenamento das imagens, a resolução e a padronização dos campos das imagens, bem como a distância focal da câmera são outros limitadores à implementação da técnica. A grande maioria, entretanto, promete ser superada com o rápido avanço e aceitação desta tecnologia.^(1,9,12)

Wright et al.⁽⁶⁾ realizaram um estudo no qual os participantes avaliaram 11 casos de citologia cérvico-vaginal com imagens digitalizadas e lâminas de vidro correspondentes. A precisão da interpretação foi superior na avaliação pela microscopia quando comparadas à análise das imagens e suas ampliações digitalizadas. Os resultados obtidos podem ser explicados pela falta de familiaridade com a nova tecnologia bem como pela existência de grupos celulares espessos, que representam um problema para o diagnóstico citológico preciso. A incapacidade de rastrear metodicamente toda a lâmina digitalizada aumentou o tempo de avaliação e pode explicar alguns casos de diagnóstico falso-negativos.

DESAFIOS E PERSPECTIVAS

A telecitologia mostrou ser uma novidade tecnológica que fornece armazenamento e acesso a imagens de várias modalidades. Diante de tais avanços tecnológicos, existem boas perspectivas para a área. Diversos sistemas integrados com ferramentas de *software* cada vez mais complexos e funcionais estão sendo desenvolvidos para que essa ferramenta seja cada vez mais utilizada. O arquivamento de imagens e os sistemas de comunicação prometem revolucionar a área da citopatologia, permitindo acesso oportuno e eficiente a imagens, interpretações e dados relacionados.⁽⁸⁾

Da mesma forma, como citam Pantanowitz et al.,⁽¹³⁾ no futuro imediato, as imagens digitais em citopatologia provavelmente serão utilizadas para a rápida recuperação e revisão de casos arquivados previamente fotografados (por exemplo, bibliotecas digitais), telecitologia de interpretações de diagnóstico rápido no local para triagem de espécimes (em relação a ambos, a necessidade potencial de processamento/testes especializados e o nível requerido de perícia diagnóstica baseada na morfologia), triagem

de amostras não ginecológicas processadas por técnicas líquidas (por exemplo, amostras de urina e de cavidades corporais) e para comunicação (por exemplo, teleconferências), e que, sem dúvida, continuarão a desempenhar um papel cada vez maior na formação, educação, exames primários de certificação e manutenção da proficiência/certificação.

Esses mesmos autores recentemente publicaram estudo que sugere que a citopatologia tem necessitado cada vez mais da informática para atender às demandas atuais e os serviços clínicos. Técnicas avançadas de imagem desenvolvidas nos últimos anos, como a citologia 2D e 3D têm se mostrado promissoras para geração de imagens nos níveis celular, subcelular e molecular, analisadas com ultra resolução. A busca pela melhor qualidade dos equipamentos de captura e sistemas envolvidos objetivam aprimorar a técnica de telecitologia para se obter melhor precisão e qualidade das imagens que se deseja transmitir e estudar.^(13,25)

A aplicação destas novas técnicas de microscopia e a transmissão de imagens de última geração no campo da citopatologia ainda são pouco exploradas e necessitam de mais estudos que visem aprimorar as ferramentas, validar seu uso diagnóstico e determinar sua real utilidade na prática da rotina laboratorial. Atualmente existe uma busca constante pela qualidade da telecitologia, e para se alcançar essa qualidade são necessárias boas lâminas, coloração adequada e preservação da celularidade.^(15,25)

Novas gerações de citologistas estão surgindo nesta era, onde o acesso virtual é ilimitado, os quais terão fácil adaptação a essa tecnologia, adotando este método com mais familiaridade. Portanto, acredita-se que, em um futuro próximo, o compartilhamento digital de casos seja prática comum.^(8,14)

CONCLUSÃO

A citologia digital, ou telecitologia, possui aplicabilidade e funcionalidade na rotina do laboratório de citopatologia, porém, na prática, sua adaptabilidade é ainda desafiadora. Traz novas possibilidades no momento em que permite a prática da citopatologia à distância, por meio da transmissão de imagens digitais, fornecendo assim uma ampla plataforma para discussão e obtenção de opinião de especialistas. No futuro, entretanto, pode modificar a forma do diagnóstico, diminuindo a necessidade de microscópio e assim permitindo que imagens de espécimes citológicos estejam disponíveis para qualquer pessoa, em qualquer lugar, para uso em diversas áreas. A utilização da informática na área da citopatologia possivelmente revolucionará o papel do profissional especialista em diagnóstico e trará diversas oportunidades para incremento das ações na área.

Agradecimentos

Agradecemos ao apoio da ContoLab® pela disponibilização das imagens das lâminas digitalizadas pelo método WSI, e também ao Laboratório de Patologia Médica Santo Antônio, de Bento Gonçalves, RS por fornecer as imagens de citologia estática ilustradas nesse estudo.

Abstract

Introduction: Telecitology, or digital cytology is the interpretation of cytological samples at a distance. It mainly depends on the conversion of the optical information obtained from the eyepiece of a microscope into a digital image, which will subsequently be transmitted remotely. It has applications in several areas, such as intraoperative consultations, educational purposes and to alleviate the problem of the unavailability of cytopathologists. **Objective:** To describe the use of telecitology in routine laboratory cytopathology, its methods, applications, advantages and disadvantages. **Method:** This is a literature review. **Results:** The use of telecitology to aid in the diagnosis of cervicovaginal lesions is advantageous, since the generation of images from the screening of the slides allows a greater discussion of doubtful cases, even at a distance. In addition, this technology provides guarantee and safety of results, possibility of review of slides by other professionals, and the permanent storage of results. **Final considerations:** Digital cytology brings new possibilities, as it allows images of cytological specimens to be available to anyone, anywhere, for use in a variety of areas. With the advent of new health technologies, telecitology is an extremely useful tool that allows diagnostic assistance, especially at long distances.

Keywords

Telepathology; telecitology; Papanicolaou test; uterine cervical neoplasms

REFERÊNCIAS

- Singh S, Badaya S. Telecytology: An innovative approach for cervical cancer screening in resource-poor settings. *J Cancer Res Ther.* 2016 Apr-Jun;12(2):481-5. doi: 10.4103/0973-1482.157343.
- Organização Pari-Americana de Saúde; Organização Mundial da Saúde. Folha informativa - HPV e câncer do colo do útero. [Acesso em 15 fev 2019] Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5634:folha-informativa-hpv-e-cancer-do-colo-do-utero&Itemid=839.
- Instituto Nacional do Câncer (INCA). Câncer do colo do útero. [Acesso em 09 jan 2019]. Disponível em: <https://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/>.
- Castro LF. Exame Papanicolaou: O conhecimento das mulheres sobre o preventivo e a estratégia do PSF no combate ao câncer de colo do útero. Minas Gerais. Trabalho de Conclusão de Curso [Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família] - Universidade Federal de Minas Gerais; 2010.
- Siqueira GS, Oliveira VMF, Barreto SMSS, Menezes MO, Silva DP, Machado ILD. Citopatologia Como Prevenção Do Câncer Do Colo Uterino. *Cadernos de Graduação - Ciências biológicas e da saúde Unit, Aracaju*, 2014 Mar;2(1):37-49.
- Wright AM, Smith D, Dhurandhar B, Fairley T, Scheiber-Pacht M, Chakraborty S, et al. Digital slide imaging in cervicovaginal cytology: a pilot study. *Arch Pathol Lab Med.* 2013 May;137(5):618-24. doi: 10.5858/arpa.2012-0430-OA
- Khurana KK. Telecytology and its evolving role in cytopathology. *Diagn Cytopathol.* 2012 Jun; 40(6):498-502. doi: 10.1002/dc.22822.
- Nishat R, Ramachandra S, Behura SS, Kumar H. Digital cytopathology. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2017 Jan-Apr; 21(1):99-106. doi: 10.4103/0973-029X.203767.

9. Thrall M, Pantanowitz L, Khalbuss W. Telecytology: Clinical applications, current challenges, and future benefits. *J Pathol Inform.* 2011; 2:51. doi: 10.4103 / 2153-3539.91129.
10. Duarte R, Fernandes S, Silva RA. Development of an online slide library. *Citotech online-Case Review.* 2015;1:21-30.
11. Agarwal SI, Zhao L, Zhang R, Hassell L. Face Time validation study: Low-cost streaming video for cytology adequacy assessment. *Cancer Cytopathol.* 2016 Mar;124(3):213-20. doi: 10.1002 / cncy.21636.
12. Khalbuss WE, Pantanowitz L, Parwani AV. Digital imaging in cytopathology. *Patholog Res Int.* 2011;2011:264683. doi: 10.4061 / 2011/264683.
13. Pantanowitz L, Hornish M, Goulart RA. The impact of digital imaging in the field of cytopathology. *Cytojournal.* 2009; 6:6. doi: 10.4103 / 1742-6413.48606.
14. Wilbur DC. Digital cytology: current state of the art and prospects for the future. *Acta Cytol.* 2011;55(3):227-38. doi: 10.1159 / 000324734.
15. Van es SL, Grevas J, Gay S, Ross J, Holzhauser D, Badrick T. Constant Quest for Quality: Digital Cytopathology. *J Pathol Inform.* 2018 Apr 9;9:13 [serial on-line]. [citado em 2019 6 de julho]. Disponível em: <http://www.jpathinformatics.org/text.asp?2018/9/1/13/229631>. doi: 10.4103 / jpi.jpi_6_18.
16. Tong TR, Lee KC, Chan OW, Au KL, Tsui WM, Learmês GM, et al. Inter- and intra-observer concordance of cyberpathology in twenty-five cases. *Int J Biomed Sci.* 2008 Mar;4(1):64-9.
17. Hanna MG, Mônico SE, Cuda J, Xing J, Ahmed I, Pantanowitz L. Comparison of glass slides and various digital-slide modalities for cytopathology screening and interpretation. *Cancer Cytopathol.* 2017 Sep;125(9):701-9. doi: 10.1002 / cncy.21880.
18. Kldiashvili E, Schrader T. Diagnostic accuracy and image quality using a USB digital eyepiece camera for telecytology - Georgian experience. *Telem J E Health.* 2010 Dec;16(10):1051-2. doi: 10.1089 / tmj.2010.0079.
19. Sahin D, Hacisalihoglu UP, Kirimlioglu SH. Telecytology: Is it possible with smartphone images? *Diagn Cytopathol.* 2018 Jan; 46(1):40-6. doi: 10.1002 / dc.23851.
20. Dalquen P, Savic Prince S, Spieler P, Kunze D, Neumann H, Eppenberger-Castori S, et al. Making cytological diagnoses on digital images using the iPath network. *Acta Cytol.* 2014;58(5):453-60. doi: 10.1159 / 000369241.
21. Sirintrapun SJ, Rudomina D, Mazzella U, Feratovic R, Alago W, Siegelbaum R, Lin S. Robotic Telecytology for Remote Cytologic Evaluation without an On-site Cytotechnologist or Cytopathologist: An Active Quality Assessment and Experience of Over 400 Cases. *J Pathol Inform.* 2017 Sep7; 8:35. doi: 10.4103 / jpi.jpi_25_17.
22. Lin O, Rudomina D, Feratovic R, Sirintrapun SJ. Rapid on-site evaluation using telecytology: A major cancer center experience. *Diagn Cytopathol.* 2019 Jan;47(1):15-19. doi: 10.1002 / dc.23925.
23. Mukherjee MS, Donnelly AD, DeAgano VJ, Lyden RV, Radio SJ. Utilization of virtual microscopy in cytotology educational programs in the United States. *J Pathol Inform.* 2016;7:8. doi: 10.4103 / 2153-3539.177682.
24. Mosquera-Zamudio A, Hanna MG, Parra-Medina R, Piedrahita AC, Rodriguez-Urrego PA, Pantanowitz L. Advantage of Z-stacking for teleconsultation between the USA and Colombia. *Diagn Cytopathol.* 2019 Jan;47(1):35-40. doi: 10.1002 / dc.23992.
25. Pantanowitz L, Preffer F, Wilbur DC. Advanced imaging technology applications in cytology. *Diagn Cytopathol.* 2019 Jan;47(1):5-14. doi: 10.1002 / dc.23898.

Correspondência

Lisiane Cervieri Mezzomo
Universidade Feevale
Novo Hamburgo – RS, Brasil

Hepatite C e as novas estratégias de tratamento: revisão de literatura

Hepatitis C and the new treatment strategies: literature review

Johnny Marcelo Vicentim¹
Ana Laura Remedio Zeni Beretta²

Resumo

As hepatites virais são uma das maiores causas de transplantes hepáticos no mundo, com destaque para hepatite C (HCV), com mais de 240 milhões de pessoas infectadas. A história da HCV é marcada pela evolução silenciosa da doença, afetando negativamente o diagnóstico, sendo que os primeiros sintomas manifestam-se apenas na fase aguda e avançada da doença, comprometendo a eficácia do tratamento. Estudos apontam que cerca de 350 mil pessoas perdem a vida anualmente em decorrência da doença. O tratamento dos casos de HCV era feito pela combinação dos medicamentos interferon e ribavirina, no entanto, essa combinação tem como um grande problema a limitação de seu uso em alguns pacientes e, principalmente, seus intensos efeitos colaterais. Esse estudo se dedicou a apresentar os novos tratamentos, através de revisão de literatura, com coleta de dados em Pubmed, SciELO, entre outros bancos de dados, servindo como um informativo às pessoas doentes e seus familiares. A revisão apontou que uma avaliação da gravidade da doença hepática deve ser feita com a finalidade de fornecer subsídios ao processo de decisão sobre o regime de tratamento mais adequado. Essas novas terapias foram introduzidas e demonstraram melhores resultados, perfil de segurança e eficácia.

Palavras-chave

Hepatite C; interferons; ribavirina; inibidores de proteases

INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é uma das principais causas de doença hepática crônica em âmbito mundial. A lesão hepática pode variar de alterações histológicas mínimas a fibrose extensa e cirrose com ou sem carcinoma hepatocelular (HCC).⁽¹⁾

Os cuidados clínicos para pacientes com doença hepática relacionada ao HCV têm avançado de forma considerável desde o ano 2000, devido a uma maior compreensão da fisiopatologia da doença e à evolução dos procedimentos de diagnóstico e melhorias na terapia e prevenção.^(2,3)

O principal objetivo da terapia do HCV é curar a infecção, alcançando uma resposta virológica sustentada (RVS) definida como ARN do VHC indetectável 12 semanas (SVR12) ou 24 semanas (SVR24) após o término do tratamento.

Uma RVS corresponde a uma cura da infecção pelo HCV, com uma chance muito baixa de recaída tardia. ARVS

está geralmente associada à normalização das enzimas hepáticas e melhora ou desaparecimento da necroinflamação do fígado e fibrose em pacientes sem cirrose.⁽⁴⁾

Pacientes com fibrose avançada, escore METAVIR F3, ou cirrose (F4) permanecem em risco de complicações com risco de vida. No entanto, a fibrose hepática pode regredir e o risco de complicações como a insuficiência hepática e hipertensão é reduzido após uma RVS. Dados recentes sugerem que o risco de mortalidade relacionada ao fígado é significativamente reduzido, mas não eliminado, em pacientes com cirrose que eliminam o HCV em comparação com pacientes não respondedores, especialmente na presença de cofatores de morbidade hepática, como a síndrome metabólica, consumo nocivo de álcool e/ou hepatite B concomitante infecção pelo vírus (VHB).⁽⁵⁾

MATERIAL E MÉTODOS

Para o desenvolvimento do tema proposto foram realizadas pesquisas em bases de dados científicos. Os artigos

¹Licenciatura e bacharelado em ciências biológicas. Centro universitário Hermínio Ometto de Araras (Uniararas). Araras-SP, Brasil.

²Doutorado em Genética e Biologia Molecular (Conceito CAPES 7). Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Campinas-SP, Brasil.

Coordenadora e Docente do Curso de especialização em análises Clínicas do Centro Universitário Hermínio Ometto de Araras (Uniararas). Araras-SP, Brasil.

Instituição: Centro Universitário Hermínio Ometto de Araras (Uniararas). Araras-SP, Brasil.

Recebido em 28/07/2018

Artigo aprovado em 08/08/2019

DOI: 10.21877/2448-3877.201900764

foram analisados quanto ao reconhecimento do tema. Diante do contexto e dos avanços clínicos alcançados nos últimos anos, uma nova dinâmica de tratamento vem tomando conta da rotina de procedimentos realizados em busca do controle do HCV. O presente estudo objetivou apresentar novos tratamentos, através de revisão de literatura, com coleta de dados na *National Library of Medicine* (Pubmed) e *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO).

DIAGNÓSTICO DA HEPATITE C CRÔNICA

Os anticorpos anti-HCV são detectáveis no soro ou plasma por imunoensaio enzimático (EIA) na grande maioria dos pacientes com infecção pelo VHC, mas os resultados do EIA podem ser negativos em hepatite C e em pacientes imunossuprimidos. Após desobstrução viral espontânea ou induzida pelo tratamento, os anticorpos anti-HCV persistem na ausência de ARN do VHC, mas pode declinar e finalmente desaparecer em alguns indivíduos.⁽⁶⁾

O diagnóstico de infecção aguda e crônica pelo HCV é baseado na detecção do ARN do VHC no soro ou plasma por um método molecular exclusivamente qualitativo, ou qualitativo e quantitativo. Recomenda-se um ensaio com um limite inferior de detecção ≤ 15 unidades internacionais (UI)/mL. No entanto, a grande maioria dos pacientes com indicação de terapia anti-VHC tem um nível de ARN do VHC acima de 50.000 UI/mL. Existe uma demanda importante por ensaios diagnósticos de ácidos nucleicos que são mais baratos e, portanto, aplicáveis a diagnósticos em grande escala em áreas de renda baixa a média, bem como em contextos específicos em países de alta renda. Esses ensaios de RNA do HCV devem ter um limite inferior de detecção $< 1\ 000$ UI/mL (3,0 Log₁₀ UI/mL). Em tais configurações, o risco excepcionalmente baixo de um resultado falso-negativo com esses ensaios, em uma pequena porcentagem de indivíduos infectados, é compensado pelo benefício de aumentar o acesso ao diagnóstico em uma população maior.⁽⁷⁾

O antígeno do núcleo do HCV no soro ou plasma é um marcador de replicação do HCV. A detecção do antígeno do núcleo pode ser usada em vez da detecção de RNA do HCV para diagnosticar infecção por HCV aguda ou crônica.⁽⁸⁾

Os ensaios de antígeno do núcleo do HCV são menos sensíveis que os ensaios de RNA do HCV (limite inferior de detecção equivalente a aproximadamente 500 a 3.000 ARN do VHC UI/mL, dependendo do genótipo do VHC23-25).⁽⁷⁾

Como resultado, o antígeno do núcleo do HCV torna-se detectável no soro ou plasma alguns dias após o RNA do HCV em pacientes com hepatite aguda C. Em casos raros, o antígeno do núcleo é indetectável na presença de RNA do VHC.⁽⁹⁾

O diagnóstico de hepatite C aguda só pode ser feito com confiança se a soroconversão recente para anticorpos anti-HCV puder ser documentada, pois não existe marcador sorológico que estabeleça que a infecção pelo HCV esteja na fase aguda adquirida de novo.⁽⁷⁾

Nem todos os pacientes com hepatite C aguda serão anti-VHC anticorpo-positivo no momento do diagnóstico. Nestes casos, a hepatite C aguda pode ser suspeitada se os sinais e sintomas clínicos forem compatíveis com hepatite aguda (nível de alanina aminotransferase [ALT] > 10 vezes o limite superior do normal e/ou icterícia) na ausência de história de doença hepática crônica ou outras causas de hepatite aguda, e/ou se provável fonte recente de transmissão é identificável.⁽⁸⁾

Em todos os casos, o ARN do VHC (ou o antígeno do núcleo do VHC) pode ser detectado durante a fase aguda, embora seus níveis possam variar muito e pode haver interlúdios (até várias semanas) de ARN do VHC indetectável (ou antígeno do núcleo do VHC).⁽⁹⁾

Assim, indivíduos HCV com RNA negativo (ou negativo para o antígeno do VHC) devem ser retestados para RNA do HCV (ou antígeno do núcleo do HCV) 12 e 24 semanas após um resultado negativo para confirmar a depuração definitiva.^(7,8)

A reinfeção é definida pelo reaparecimento de ARN do VHC (ou antígeno do núcleo do VHC) após um SVR e demonstração de que a infecção é causada por uma estirpe de HCV diferente (genótipo diferente ou cepa distantemente relacionada por análise de filogenia se o genótipo é o mesmo), e pode ocorrer após tratamento espontâneo ou induzido ao HCV. Deve-se suspeitar de reinfeção em casos de recorrência pós-SVR12 ou -SVR24 de infecção HCV, se os comportamentos de risco tiverem continuado.^(4,5)

O diagnóstico da hepatite C crônica baseia-se na detecção de ambos os anticorpos anti-HCV e ARN do HCV (ou antígeno do núcleo do HCV). A depuração viral espontânea ocorre raramente além de 4 a 6 meses após uma infecção recém-adquirida, para que o diagnóstico de hepatite C crônica possa ser feita após esse período de tempo.^(8,9)

RASTREAMENTO DA HEPATITE C CRÔNICA

O rastreamento do HCV é necessário para identificar os indivíduos infectados e envolvê-los em cuidado e tratamento. Diferentes estratégias de triagem foram implementadas em diferentes regiões, com base na epidemiologia local. Grupos em risco mais alto de infecção por HCV podem ser identificados e devem ser testados.^(10,11)

Testes únicos sistemáticos são recomendados em países com alta endemicidade e/ou com o objetivo de erradicação completa. As melhores abordagens regionais ou nacionais de triagem devem ser determinadas. A tria-

gem da infecção pelo HCV baseia-se na detecção de anticorpos do HCV. Além de EIAs, testes de diagnóstico rápido (RDTs) podem ser usados para rastrear anticorpos anti-HCV. Os RDTs usam várias matrizes, incluindo soro e plasma, mas também *fingerstick* sangue total capilar ou fluido oral (crevicular), facilitando triagem sem a necessidade de punção venosa, tubo centrifugação, congelamento e mão de obra especializada. Os RDTs são simples de executar em temperatura ambiente sem instrumentação específica ou treinamento extensivo.⁽¹⁰⁾

Se forem detectados anticorpos anti-HCV, a presença de HCV ARN deve ser determinada para identificar pacientes com infecção contínua. Atualmente, a maioria dos laboratórios usa uma abordagem em duas etapas que incluem flebotomia e um teste de anticorpos na etapa 1 e flebotomia e um teste para ARN do VHC no passo 2. Como resultado, uma fração de pacientes com anticorpos anti-HCV nunca apresenta teste confirmatório de RNA do HCV. Portanto, teste de reflexo para o ARN do VHC deve ser aplicado sempre que possível quando os anticorpos do HCV são detectados. Manchas de sangue secas podem ser usadas para coletar amostras de sangue total para a detecção EIA de anticorpos anti-HCV em um laboratório central.⁽¹¹⁾

Um segundo ponto no mesmo cartão pode ser usado para testar o ARN do VHC, permitindo a realização de testes de reflexos em amostras positivas para o anticorpo do HCV. Um teste de ARN do VHC baseado em cartucho recebeu uma pré-qualificação da Organização Mundial da Saúde (OMS). Os ensaios têm o potencial de simplificar os algoritmos de teste, aumentar as taxas de diagnóstico e facilitar a ligação ao tratamento, especialmente em áreas de baixa e média renda e em áreas de difíceis populações, como pessoas que usam drogas injetáveis (PWID).

METAS E OBJETIVOS

O ponto final da terapia é um SVR, definido por indetectável ARN do VHC no soro ou plasma 12 semanas (SVR12) ou 24 semanas (SVR24) após o término da terapia, avaliada por um método molecular com um limite inferior de detecção ≤ 15 UI/mL.⁽⁸⁾

Tanto o SVR12 quanto o SVR24 foram aceitos como "endpoints" das terapias reguladores na Europa e nos Estados Unidos, uma vez que sua concordância é superior a 99%. Em ambientes onde o HCV é sensível, os ensaios de RNA não estão disponíveis e/ou não são acessíveis, um ensaio com um limite inferior de detecção ≤ 1.000 UI/mL ($3,0 \text{ Log}_{10}$ IU/mL) pode ser usado para avaliar a resposta virológica; nesse caso, a resposta deve ser avaliada na semana 24 após o tratamento (SVR24). Estudos de segmento a longo prazo mostraram que uma RVS corresponde para uma cura definitiva da infecção pelo HCV na grande maioria dos casos. Antígeno nuclear do VHC indetectável

24 semanas após o final da terapia pode ser usado como uma alternativa para o teste de RNA do HCV definir o SVR24, respectivamente, em pacientes com antígeno do núcleo antes do tratamento.^(10,11)

Em pacientes com fibrose avançada (escore Metavir F3) e cirrose (F4), uma RVS reduz a taxa de descompensação e reduzirá, mas não abolirá, o risco de HCC. Assim, nestes pacientes, a vigilância do CHC deve ser continuada.⁽¹¹⁾

AVALIAÇÃO PRÉ-TERAPÊUTICA

A gravidade da doença hepática deve ser avaliada e os valores dos parâmetros basais que serão úteis para a adaptação da terapia devem ser determinados. Devem-se investigar outras causas de doença hepática crônica, ou fatores que são suscetíveis de afetar a história natural ou progressão da doença hepática e escolhas terapêuticas devem ser sistematicamente avaliados.^(5,12)

Todos os pacientes devem ser testados para outros vírus, particularmente o vírus da hepatite B (HBV) e para o vírus da imunodeficiência (HIV). A vacinação (VHA) deve ser proposta para pacientes que são não protegidos. O consumo de álcool deve ser avaliado e o aconselhamento quantificado e específico para parar o álcool deve ser dado. Além disso, o HCV pode causar variedade de manifestações extra-hepáticas que precisam ser consideradas na investigação de pacientes infectados pelo VHC. Assim, avaliações devem ser realizadas para possíveis comorbidades, incluindo alcoolismo, doença cardíaca, insuficiência renal, autoimunidade, doenças genéticas ou metabólicas do fígado (por hemocromatose genética, diabetes *mellitus* ou obesidade) e a possibilidade de hepatotoxicidade induzida por drogas.^(4,5)

AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DA DOENÇA HEPÁTICA

A avaliação da gravidade da doença hepática é necessária antes da terapia. Identificar pacientes com cirrose (escore Metavir F4) ou fibrose avançada (em ponte) (escore Metavir F3) é de particular importância, como a escolha do regime de tratamento e o pós-tratamento prognóstico depende do estágio da fibrose. A avaliação do estágio de fibrose não é necessária em pacientes com evidência de cirrose. Pacientes com cirrose precisam ser avaliados para hipertensão portal, incluindo varizes esofágicas. Pacientes com fibrose avançada e aqueles com cirrose precisam continuar vigilância pós-tratamento para CHC a cada seis meses.⁽⁵⁾

Como fibrose significativa pode estar presente em pacientes com ALT, a avaliação da gravidade da doença deve ser realizada independentemente dos níveis de ALT.⁽⁵⁾

Na hepatite C crônica, métodos não invasivos devem ser usados em vez de biópsia hepática para avaliar a gravidade da doença hepática antes da terapia. A medição da rigidez do fígado pode ser usada para avaliar fibrose hepática e presença de hipertensão portal em pacientes com hepatite crônica C.^(4,5,12)

Fatores que possam afetar adversamente seu desempenho, como obesidade, altos níveis de ALT ou testes pós-prandiais, devem ser levados em consideração, bem como estabelecidos painéis de biomarcadores de fibrose também podem ser aplicados. Tanto medição de rigidez do fígado quanto biomarcadores têm bom desempenho na identificação de cirrose ou nenhuma fibrose, mas eles têm desempenho inferior na resolução de graus intermediários de fibrose.⁽¹²⁾

TERAPIAS

Até o ano de 2011 o tratamento mais usual para o controle do HCV consistia na combinação das drogas Interferon peguilhado (PEG-IFN) e Ribavirina (RBV); com essa terapia se alcançava uma RVS em torno de 40% a 50% em pacientes portadores do genótipo 1.⁽¹³⁾

O tratamento PEG-IFN/RBV encontra uma melhor resposta nos genótipos virais 2 e 3, com um índice RVS em torno de 80%, e a duração desse tratamento ocorre pelo período de 48 a 72 semanas. Nesse tipo de terapia sempre se observam diversas alterações laboratoriais e indesejáveis efeitos colaterais que precisam de monitoramento clínico e laboratorial constantes e rigorosos, sendo essa uma forma de minimizar os efeitos colaterais e adequar as doses para cada paciente.^(13,14)

Diante desses intensos efeitos colaterais é comum o abandono do tratamento pelos pacientes, já que os mesmos têm uma piora na qualidade de vida e nem sempre alcançam a resposta terapêutica desejada. Outro fator de influência negativa nesse tipo de tratamento é o extenso tempo da terapia, chegando a 12 meses.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

No Brasil, a partir de 2011, foi introduzida uma nova terapia com melhores resultados e menos efeitos colaterais; trata-se do uso de novos medicamentos de ação direta, classificados como inibidores de protease de 1ª geração (IP), que têm como alvo a serina protease NS3/4ª do HCV. A RVS com esse tipo de terapia apresenta um nível em torno de 80%, além de ter um tempo de tratamento máximo em torno de 48 semanas. Os primeiros medicamentos dessa classe foram o Boceprevir e o Telaprevir, no entanto, para o paciente passar por esse tratamento, o mesmo deve atender a todos os critérios citados a seguir: monoinfecção pelo genótipo 1 do HCV, fibrose hepática avançada (Metavir F3 ou F4) ou F2 há mais de três anos, doença hepática compensada, ausência de tratamento prévio com inibidores de protease.^(18,19)

O tratamento com o Telaprevir consiste em uma dose de 750 mg a cada oito horas via oral, juntamente com alimentos gordurosos, sempre associados a PEG-IFN. A terapia compreende 12 semanas com mais 36 semanas somente de PEG-IFN. Caso não se atinja a carga viral abaixo de 1000 ul/mL nas semanas 4 à 12 ou se detectável na semana 24 do tratamento, o mesmo deve ser descontinuado.⁽¹⁹⁾

O esquema terapêutico do Boceprevir consiste em doses de 800 mg a cada 8 horas, junto com alimentos e associado ao PEG-IFN. A terapia se estende por 44 semanas sendo necessária sua interrupção caso a carga viral for superior a 100 ul/mL na semana 12 ou se detectável na semana 24 de tratamento.⁽¹⁸⁻²⁰⁾

Apesar de serem bastante eficientes, esses IP de 1ª geração apresentam limitações. Eles atuam na proteína NS3, que apresenta grande potencial mutagênico, atribuindo ao Boceprevir e ao Telaprevir uma baixa barreira genética à resistência viral, ocasionando uma resistência ao fármaco por alguns subtipos do vírus.⁽¹⁸⁻²⁰⁾

Mesmo mostrando melhores resultados do que com a terapia única PEG-IFN/RBV, esse tratamento se mostrou pouco específico, com alto custo, e, ainda, com muitos efeitos colaterais.⁽¹⁹⁾

Em 2015 novos tratamentos para o HCV foram aprovados pela Anvisa e incorporados ao tratamento de casos crônicos; fazem parte dessa nova terapia as drogas Sofosbuvir, Declatasvir e o Simeprevir. Essa nova terapia apresentou um RVS muito superior aos medicamentos utilizados anteriormente, chegando a atingir 100% de efetividade em alguns subgrupos de pacientes. Além de apresentarem um RVS superior, têm ainda a seu favor o fato de terem menos efeitos colaterais, redução no tempo de tratamento, ausência de uso do PEG-IFN e menor necessidade de exames de biologia molecular para avaliação.^(5,13)

Segue abaixo a descrição dos novos fármacos recomendados.

Sofosbuvir: Trata-se de um análogo nucleotídeo inibidor específico da polimerase NS5B do HCV. Esse medicamento possui ação pangênica e elevada barreira genética, que era um dos problemas encontrados na terapia com o Boceprevir e Telaprevir. Atua como uma pró-droga, pois a droga é fosforilada nos hepatócitos formando o metabólito antiviral GS-331007.⁽²⁰⁾ A dose diária é de 400 mg e pode ser tomada em uma única vez; em pacientes com doença renal crônica não é recomendado o uso quando a medição de creatinina estiver abaixo de 30 mL/min, e para paciente com cirrose não há necessidade de ajustes posológicos.⁽⁵⁾

Declatasvir: É um inibidor do complexo de replicação NS5A do HCV, trata-se de um poderoso inibidor, encontrando RVS de 90% em 12 semanas em pacientes de 1º trata-

mento e em pacientes com tratamentos anteriores uma taxa RVS de 86%. Em relação à fibrose, pacientes cirróticos alcançam 63% de taxa RVS, enquanto que os não cirróticos RVS em torno de 96%. Sua dose única diária é de 60 mg.^(5,20)

Simeprevir: Esse fármaco atua como um inibidor de protease NS3 de 2ª geração, que atua nos genótipos 1, 2, 4, 5 e 6, possui metabolização hepática e sua ligação ocorre com as proteínas circulantes com a albumina. Conforme o tratamento alcança uma taxa de RVS em torno de 92% dos pacientes virgens de tratamento em períodos de 12 a 24 semanas, com combinações entre o fármaco e a Ribavirina, e, também, com o Sofosbuvir, dependendo da avaliação prévia. Sua dose única diária é de 150 mg.^(5,13,20,21)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De maneira geral, os estudos analisados na revisão realizada, a hepatite C é uma doença que atinge grande parte da população mundial, e grande parte da dificuldade com relação a ela se deve ao fato de ser uma doença silenciosa, que demanda um processo muito peculiar de investigação diagnóstica.

Existem recomendações detalhadas com relação ao diagnóstico da doença, segundo as novas estratégias mundiais adotadas para abordar a hepatite.

Um grande desafio se encontra nos mecanismos de rastreamento da hepatite C, já que uma grande parte de pacientes que possuem infecção pelo HCV não tem o conhecimento dessa infecção, o que leva a um avanço silencioso da doença.

A aplicação da terapia tem como meta a cura da infecção pelo HCV com a missão de prevenir as complicações do fígado que têm relacionamento com HCV, além de buscar a melhoria da qualidade de vida e barrar a transmissão do HCV.

Uma avaliação pré-terapêutica deve ser conduzida a fim de serem avaliadas e selecionadas as melhores alternativas de terapia adequadas a cada um dos casos.

A revisão apontou que uma avaliação da gravidade da doença hepática deve ser feita com a finalidade de fornecer subsídios ao processo de decisão sobre o regime de tratamento e pós-tratamento mais adequados. Essas novas opções terapêuticas foram introduzidas e demonstraram melhores resultados, perfil de segurança e eficácia, e podem ser uma boa opção de tratamento.

Abstract

Viral hepatitis is one of the biggest causes of liver transplants in the world, with hepatitis C (HCV), with more than 240 million people infected all over the world. The history of HCV is marked by the silent evolution of the disease, negatively affecting the diagnosis, and the first symptoms manifest only in the acute and advanced stage of the disease, compromising the effectiveness of the treatment. Studies

indicate that about 350,000 people die each year from the disease. The treatment of HCV cases was made by the combination of interferon and ribavirin, however, this combination has a major problem limiting its use in some patients and especially its intense side effects. This study was dedicated to presenting the new treatments, through literature review, with data collection in Pubmed, SciELO, among other databases, serving as an informative to sick people and their families. The review pointed out that an assessment of the severity of liver disease should be done in order to provide input to the decision process on the most appropriate treatment regimen. These new therapies were introduced and demonstrated better results, safety profile and efficacy.

Keywords

Hepatitis C; interferons; ribavirin; protease inhibitors

REFERÊNCIAS

1. POHC Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2:161-176. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9
2. Coêlho HC. Presença dos vírus HBV e HCV e seus fatores de riscos nos presidiários masculinos da Penitenciária de Ribeirão Preto. 2008. 121 f. Tese (Doutorado em Medicina) Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.
3. Beloto NCP. Pacientes coinfectados com HIV e Hepatite B e/ou C: aspectos clínicos, epidemiológicos, subtipagem do HIV-1 e impacto na evolução clínica para a Aids. 2014. (Dissertação). Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/handle/1884/36314>
4. Ferraz MLG, Schiavon JLN, Silva AEB. Guia de Hepatologia: Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar. 2ª ed. Barueri: Editora Manole, 2014.
5. Ribeiro JE, Oliveira RS, Hallal RC. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções. Ministério da Saúde. Série A. Normas e Manuais Técnicos, Brasília, 2017.
6. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Diagnosis and management of chronic viral hepatitis: antigens, antibodies and viral genomes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(6):1031-48.
7. Ticehurst JR, Hamzeh FM, Thomas DL. Factors affecting serum concentrations of hepatitis C virus (HCV) RNA in HCV genotype 1-infected patients with chronic hepatitis. *J Clin Microbiol* 2007; 45:2426-33.
8. Bulteel N, Partha Sarathy P, Forrest E, Stanley AJ, Innes H, Mills PR, et al. Factors associated with spontaneous clearance of chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2016 Aug;65(2):266-72. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.030
9. Pawlotsky JM. The end of the hepatitis C burden: really? *Hepatology*. 2016 Nov;64(5):1404-1407. doi: 10.1002/hep.28758.
10. Shivkumar S, Peeling R, Jafari Y, Joshef L, Pant Pai N. Accuracy of rapid and point-of-care screening tests for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157: 558-66. doi: 10.7326/0003-4819-157-8-201210160-00006.
11. Aghemo A, Degasperis E, De Nicola S, Bono P, Orlandi A, D'Ambrosio R, et al. Quantification of core antigen monitors efficacy of direct-acting antiviral agents in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(9):1331-6.
12. European Association for Study of the Liver. Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63:237-264.
13. Siqueira EN. Avaliação das taxas de resposta terapêutica de pacientes portadores de hepatite C submetidos a terapias com antivirais de ação direta de nova geração: revisão sistemática, 2017. 48f. Trabalho de conclusão de curso (Faculdade de Medicina da UFBA). Universidade Federal da Bahia. 2017. <http://repositorio.ufba.br/ri/handle/ri/21363>

14. Rosa JA et al. Tratamento de pacientes com hepatite viral C crônica: a experiência do pólo de aplicação e monitoramento de medicamentos injetáveis do Hospital Nereu Ramos, de 2005 a 2008. 136 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Farmácia 2009. <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/92428/266301.pdf>
15. Freitas NR. Epidemiological aspects and hepatitis c virus genotypes in long distance truck drivers in Brazil. 2008. 87 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2008. <http://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tde/1799>.
16. Garcia TJ, Schmidt LPH, Pereira MT, Higasiaraguti M, Perejão AM, Akar AM. Efeitos colaterais do tratamento da hepatite C no polo aplicador do ABC. Rev. Assoc. Med. Bras. [Internet]. 2012 Oct;58(5):543-549. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302012000500010&lng=en.
17. Gonçalves CBT. Comparação das reações adversas do tratamento da hepatite crônica pelo vírus C com alfainterferona ou alfapeginterferona associados à ribavirina. 67f. Dissertação (mestrado em ciências da saúde) - Universidade Federal de Sergipe. 2009.
18. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Inibidores de protease (Boceprevir e Telaprevir) para o tratamento da hepatite crônica C: relatório de recomendação da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS - CONITEC - 01. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 144, de 26 de julho de 2012, pág. 57.
19. Teixeira MR. Análise da segurança e efetividade do tratamento da hepatite C crônica com inibidores de protease Telaprevir e Boceprevir em um centro de referência. 112 p. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Farmácia. 2017. <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/176797>
20. Tafarel JR. Tratamento da hepatite C crônica. Revista Médica da UFPR, v. 2, n. 4, p. 189-195, 2015. Acessível em: <https://revistas.ufpr.br/revmedicaufpr/article/view/44265>
21. Paraná R, Nunes VS, Macêdo RS, Oliveira CC, Oliveira AC. Diversidade Genômica do vírus da Hepatite B. Gazeta Médica da Bahia, v. 79, n. 1, 2009. Acessível em: <http://www.gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/article/view/1010>

Correspondência

Johnny Marcelo Vicentim

Av. Dr. Maximiliano Baruto, 500 - Jardim Universitário
13607-339 - Araras-SF, Brasil

Correlação de alterações hematológicas em doenças parasitárias

Correlation of hematological changes in parasitic diseases

Rafael Souza Antunes¹

Amanda Ferreira de Morais²

Resumo

Os enteroparasitos causam aos seus portadores, entre outros agravos, desnutrição seguida por perda de peso, diarreias, vômitos, desidratação, anemia e enterites. Todos esses sintomas podem desencadear distúrbios dos índices hematológicos como contagem de hemácias, hematócrito, hemoglobina, leucócitos totais e eosinófilos. Este estudo teve como objetivo avaliar e analisar as alterações hematológicas em indivíduos com diagnóstico parasitológico positivo para enteroparasitos. Foi realizado um estudo com base nos dados laboratoriais, em que se analisou o hemograma de 412 indivíduos positivos para enteroparasitoses. Os dados demonstraram que existem relações entre as alterações hematológicas, principalmente a anemia, leucocitose e a eosinofilia, com as infecções parasitárias intestinais. Verificou-se também a frequência de poliparasitismo e suas alterações mais frequentes. O estudo apresentou uma possível contribuição para futuros trabalhos que relatem a importância da prevenção e tratamento das doenças parasitárias em humanos.

Palavras-chave

Doenças parasitárias; anemia; leucocitose; eosinofilia

INTRODUÇÃO

O hemograma é o exame complementar mais requerido nas consultas médicas, o que revela sua preferência universal como coadjuvante indispensável no diagnóstico das doenças em geral.⁽¹⁻³⁾ Vale ressaltar que os equipamentos atuais utilizam metodologias combinadas para diferenciação e quantificação celular, trabalhando com menor volume de amostra e analisando uma maior quantidade de parâmetros em menor tempo. Nos últimos anos houve um grande desenvolvimento no diagnóstico laboratorial de doenças hematológicas, iniciando-se assim estudos sobre as diferentes metodologias empregadas para realização do hemograma.^(2,4)

A infecção parasitária é caracterizada como uma doença onde o parasito passa uma de suas fases do ciclo biológico no trato gastrointestinal, ocasionando ou não alguma patologia.⁽⁵⁾ Seus agentes causadores são geralmente helmintos e/ou protozoários, que trazem aos seus hospedeiros sintomas de diarreia, dores abdominais, perda de sangue nas fezes, emagrecimento, alterações de humor, ansiedade, agitação e até mesmo alterações nos índices hematológicos, causando principalmente anemia e eosinofilia.⁽⁶⁾

A anemia é uma das complicações mais frequentes nas doenças parasitárias, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS),⁽⁷⁾ sendo causada por uma hemoglobina circulante com valor abaixo dos níveis normais estipulados por idade, sexo, estado fisiológico e altitude.⁽⁸⁾ Na rotina laboratorial é possível identificar e avaliar a correlação entre a presença de parasitos e o diagnóstico de anemias. Por exemplo, nas anemias carenciais, o seu desencadeamento é referente à deficiência de ferro, em decorrência de ação espoliativa que alguns parasitos podem exercer sobre o hospedeiro.⁽⁹⁾ Outro fato observado é que a infestação pode afetar o estado nutricional do indivíduo por meio da perda de apetite, má digestão e absorção intestinal. Fazem parte desse grupo de risco as gestantes, as crianças e os adolescentes, devido ao aumento da necessidade de ferro causada pela rápida expansão de tecidos e massa muscular.⁽¹⁰⁾

O aumento de leucócitos totais (leucocitose) relacionado com a expansão do número de eosinófilos sanguíneos em um leucograma também pode ser característico de infecções parasitárias.⁽¹¹⁾

Partindo destes princípios, o objetivo deste estudo foi avaliar as possíveis alterações hematológicas através da

¹Farmacêutico. Mestre/Universidade Federal do Goiás (UFG) – Goiânia-GO, Brasil.

²Graduada em Biomedicina. Faculdade Anhanguera de Anápolis – Anápolis-GO, Brasil.

Instituição: Setor de Parasitologia Humana e Hematologia do Laboratório Sabin de Análises Clínicas - Núcleo Técnico Operacional (NTO) – Brasília-DF, Brasil.

Recebido em 12/12/2018

Artigo aprovado em 08/08/2019

DOI: 10.21877/2448-3877.201900808

confiabilidade dos resultados de hemogramas automatizados (tecnologia Sysmex XS 1000i®) em indivíduos com infecções parasitárias intestinais.

MATERIAL E MÉTODOS

Local e população de estudo

O trabalho foi realizado no município de Anápolis, que está localizado na região centro-oeste de Goiás, Brasil, com uma área territorial de 933.156 km², sendo sua população estimada no ano de 2017 de 375.142 habitantes, de acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).⁽¹²⁾

Foi feito um estudo descritivo, analítico e retrospectivo através do levantamento de dados secundários, coletados a partir da consulta do banco de dados laboratoriais de exames hematológicos e parasitológicos. A análise abordou a avaliação de hemogramas (HEM) de indivíduos que apresentaram positividade no exame parasitológico de fezes (EPF), realizados no período de janeiro a julho de 2016.

As variáveis analisadas foram: idade, sexo e informações contidas nos laudos dos exames, tais como concentração de hemácias, hemoglobina e hematócrito, contagem total de leucócitos com enfoque nos eosinófilos (absoluta e relativa) e parasitos intestinais. Os dados foram obtidos através do banco de dados laboratoriais (Shift) de um laboratório de análises clínicas.

Diagnóstico e avaliação: detecção hematológica e parasitária

O hemograma foi realizado utilizando-se um contador eletrônico de células Sysmex XS 1000i (Roche®), que determinou a contagem de hemácias (milhões/mm³), dosagem de hemoglobina (g/dL), hematócrito (%) e contagem de leucócitos (mm³). Para a análise parasitológica de fezes utilizou-se o método de sedimentação espontânea – técnica de Hoffman, Pons e Janner (1934),⁽¹³⁾ em que foram analisadas duas lâminas por amostra (coradas em lugol) e leitura em microscópio óptico (E100 LED Nikon®) (10 e 40x). Esta técnica detecta a presença de ovos e larvas de helmintos e cistos de protozoários.

Análise estatística

O teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher foi usado para analisar as variáveis. A análise de variância unidirecional (ANOVA) e testes t de Student não pareados ou o teste não paramétrico de Kruskal Wallis, que foram utilizados para variáveis contínuas, dependendo ou não se as variáveis foram distribuídas normalmente (Kolmogorov-Smirnov teste, $p > 0,05$) e quando as variações entre os grupos não eram iguais (Teste de Levene $p < 0,05$).

Considerações éticas

Por se tratar de uma análise baseada nos dados dos resultados gerados a partir da prática da medicina laboratorial, o presente trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética para Pesquisa com Seres Humanos do Centro Universitário de Brasília - Uniceub, DF, conforme o Certificado de Apresentação e Apreciação Ética (CAAE) nº 64165417.7.0000.0023.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Características gerais da população estudada

Foram analisados 412 hemogramas de indivíduos com infecções por enteroparasitos para avaliar a relação com os dados hematológicos (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição por gênero e faixa etária dos indivíduos analisados (n = 412)

Características	n (%)
Gênero	
Feminino	230 (55,83)
Masculino	182 (44,17)
Idade (anos)	
00 a 10	179 (43,44)
11 a 20	80 (19,42)
21 a 30	38 (9,22)
31 a 40	40 (9,71)
41 a 50	29 (7,04)
Acima de 50	46 (11,17)

As infecções por parasitos intestinais na população estudada foram mais frequentes em indivíduos com idade entre 00 a 10 anos com 43,44% (179/412) dos casos positivos, o que está de acordo com estudos realizados entre crianças na idade escolar (4 a 11 anos), que apresentaram uma prevalência de 67%.⁽¹⁴⁾ Nesta faixa etária, elas não têm a real compreensão da importância de hábitos de higiene pessoal e dos cuidados com a alimentação, o que os leva a serem mais susceptíveis a infecções por parasitoses.⁽¹⁵⁾

Dados do exame parasitológico de fezes (EPF)

A prevalência dos parasitos encontrados foram: *Giardia lamblia* – 41,01% (169/412), *Endolimax nana* – 24,28% (100/412), *Ascaris lumbricoides* – 9,95% (41/412), *Entamoeba coli* – 8,74% (36/412), *Entamoeba histolytica/dispar* – 5,83% (24/412) e *Trichuris trichiura* – 0,48% (2/412). Dentre os protozoários, a *G. lamblia* e a *Endolimax nana* mostraram-se mais prevalentes em relação aos demais, e o *Ascaris lumbricoides* dentre os helmintos. O poliparasitismo foi detectado entre os casos de infecções por enteroparasitos, e os casos positivos apresentaram associação de infecções por *G. lamblia* e *Endolimax nana* – 4,86% (20/412); *G. lamblia* e *E. coli* – 2,92% (12/412); *G. lamblia*, *Endolimax nana* e *E. coli* – 0,72% (3/412); *G. lamblia* e *A. lumbricoides* – 1,21% (5/412) (Tabela 2).

Tabela 2. Prevalência de infecções por parasitos intestinais na população estudada (n = 412)

Parasitos intestinais	n (%)
Monoparasitismo	
<i>Giardia lamblia</i>	169 (41,01)
<i>Endolimax nana</i>	100 (24,28)
<i>Ascaris lumbricoides</i>	41 (9,95)
<i>Entamoeba coli</i>	36 (8,74)
<i>Entamoeba histolytica/dispar</i>	24 (5,83)
<i>Trichuris trichiura</i>	2 (0,48)
Poliparasitismo	
<i>Giardia lamblia</i> e <i>Endolimax nana</i>	20 (4,86)
<i>Giardia lamblia</i> e <i>Entamoeba coli</i>	12 (2,92)
<i>Giardia lamblia</i> e <i>Ascaris lumbricoides</i>	5 (1,21)
<i>Entamoeba coli</i> , <i>Giardia lamblia</i> e <i>Endolimax nana</i>	3 (0,72)

A giardíase é uma das causas mais comuns de diarreias, e, em consequência da infecção, muitas das vezes o indivíduo pode apresentar problemas de má nutrição e retardo no desenvolvimento.⁽¹⁵⁾ Na ascaridíase, infecção por *Ascaris lumbricoides*, os sintomas mais frequentes são dores abdominais, náuseas e vômito, que, em decorrência da infestação, causam diminuição da capacidade do indivíduo de absorver nutrientes, além de provocar escoriações intestinais por serem parasitos espoliativos.^(16,17)

Dos parasitos patogênicos, os que apresentaram maiores prevalências foram a *Giardia lamblia* (41,01%; 169/412), que, segundo outros estudos, é o parasito intestinal mais encontrado nos humanos,^(11,16,17) e o *Ascaris lumbricoides* (9,95%; 41/412). Ambos os parasitos são comumente encontrados em populações carentes de saneamento básico, que vivem em condições precárias de higiene e são facilmente disseminadas entre crianças pela prática oral fecal. São comuns também em países em desenvolvimento, o que está de acordo com os resultados encontrados neste trabalho.⁽⁵⁾

Endolimax nana e *Entamoeba coli* são parasitos comensais intestinais que possuem mecanismos semelhantes de transmissão de parasitas patogênicos e servem como indicadores de más condições de saneamento básico e contaminação fecal de água ou alimentos.⁽¹⁸⁾

A infecção por parasitos intestinais pode estar relacionada ao aumento da ocorrência de anemias.⁽¹⁹⁾ Neste contexto, quando se fala em enteroparasitismo, deve-se levar em consideração a possibilidade de danos locais causados por eles, como sangramentos e diarreias, de maneira que os prejuízos e alterações hematológicas gerados ao hospedeiro numa infecção parasitária são alvo de pesquisas que levam em consideração a resposta imunológica a estes parasitas, que associam à formação de granulomas, aumento de eosinófilos, como, em alguns casos, a redução da concentração de hemoglobina (Hb) circulante a um valor inferior ao de referência, caracterizada como ane-

mia.⁽⁹⁾ Por sua vez, no poliparasitismo o risco de alterações hematológicas aumenta de cinco a oito vezes.⁽²⁰⁾

Segundo a OMS,⁽⁷⁾ mais de 2 bilhões de pessoas são infectadas por protozoários e helmintos, sendo que, destes, 980 milhões apresentam alguma alteração hematológica por causa da ação espoliativa que alguns parasitos provocam e pelo quadro de diarreias e má absorção devido ao atapetamento intestinal, ocasionado por protozoários,⁽⁹⁾ levando-se em consideração que as manifestações clínicas são proporcionais à carga parasitária contida no indivíduo.⁽¹⁰⁾

Avaliação dos dados hematológicos e relação das alterações no hemograma com as infecções parasitárias

Na avaliação dos índices hematológicos levaram-se em consideração os valores de referências dispostos na Tabela 3. Após avaliação das alterações hematológicas, foi realizada a associação com infecções parasitárias.

Tabela 3. Valores de referência dos índices hematológicos considerados no estudo.

Índices Hematológicos ⁽¹⁾	Valores de referência*
Hemácias (milhões/mm ³)	4,00 a 6,10
Hematócrito (%)	35 a 54
Hemoglobina (g/dL)	11,5 a 16,5
Leucócitos totais (mm ³)	4.000 a 14.000
Eosinófilos (mm ³)	0 a 550

*Valores de referência que abrangem indivíduos com idade entre 00 a 85 anos

Para ser possível a correlação entre as alterações dos índices hematológicos com as infecções por enteroparasitos, os indivíduos foram separados e selecionados em dois grupos de acordo com as características: o primeiro com indivíduos com alterações nos índices hematológicos, e o segundo sem alterações (Tabela 4), uma vez que todos os 412 HEM analisados neste estudo eram de indivíduos parasitados.

Os resultados revelaram que 65,77% (271/412) dos indivíduos parasitados apresentaram algum tipo de alteração nos índices hematológicos, uma vez que todos os níveis médios dos parâmetros hematológicos entre os dois grupos foram significativamente diferentes.

Curiosamente, os indivíduos infectados por parasitos intestinais, em particular, por *A. lumbricoides* ou por *T. trichiura* mostraram um número significativamente maior de contagem de eosinófilos do que os infectados com outras espécies de parasitas (620 ± 90 vs. 340 ± 160 mm³, p < 0,001 e 570 ± 0,61 vs. 340 ± 166 mm³, p = 0,001, respectivamente). Além disso, portadores de poliparasitismo mostraram números significativamente maiores dos eosinófilos quando comparados aos indivíduos infectados com um único parasita (560 ± 192 vs. 440 ± 113 mm³, p = 0,002).

Tabela 4. Características dos parâmetros hematológicos dos indivíduos parasitados

Características e parâmetros hematológicos	Indivíduos com alterações hematológicas (n = 271)	Indivíduos sem alterações hematológicas (n = 141)	p-value
Hemácia (milhões/mm ³)	3,52 ± 0,83	4,98 ± 0,54	0,002
Hemácia (milhões/mm ³)	3,52 ± 0,83	4,98 ± 0,54	0,002
Hemoglobina (g/dL)	11,11 ± 3,62	13,85 ± 2,02	0,001
Leucócitos totais (mm ³)	14.700 ± 2.200	9.200 ± 3.100	0,002
Eosinófilos (mm ³)	630 ± 160	300 ± 90	< 0,001

Relação das alterações hematológicas e parasitárias

As alterações hematológicas evidenciadas neste estudo e relacionadas aos casos de infecção parasitária foram a anemia, leucocitose e eosinofilia (Tabela 5).

Tabela 5 - Prevalência de alterações hematológicas entre indivíduos parasitados

Indivíduos parasitados		
Alterações hematológicas	n (%)	p-value
Anemia* (n = 271)	192 (70,84)	0,952
Leucocitose (n = 271)	117 (43,17)	0,198
Eosinofilia (n = 271)	98 (36,16)	0,160

* Alterações consecutivas nos índices de hemácias, no valor do hematócrito e da concentração de hemoglobina.

A alteração hematológica mais evidente nas infecções parasitárias foi a anemia, com 70,84% (192/271) de frequência nos indivíduos parasitados que apresentaram algum tipo de distúrbio hematológico. Em relação aos helmintos (*Ascaris lumbricoides* e o *Trichuris trichiura*), tratam-se de parasitas espoliativos que alteram o estado nutricional do hospedeiro, afetando principalmente a digestão e a absorção dos nutrientes.⁽²¹⁾ Em relação aos protozoários *G. lamblia* e *E. histolytica/dispar*, o fato se explica devido aos quadro de diarreias induzidas por esses parasitos, promovendo uma rápida desnutrição do indivíduo e deficiência na absorção de nutrientes, tais como o ferro e vitaminas.⁽⁹⁾ Estas alterações na absorção nutricional, juntamente com escoriações intestinais frequentes, podem levar ao desenvolvimento de anemias, as quais são diagnosticadas através da diminuição da concentração de hemácias, hematócrito e hemoglobina (observadas neste estudo), como também em níveis séricos de algumas dosagens bioquímicas como as do ferro, ferritina e transferrina,^(16, 22) fato que justifica a frequência de anemia encontrada nos indivíduos parasitados neste trabalho. Logo em seguida foi aplicado o teste t de Student para verificar se havia correlação entre os resultados dos exames parasitológicos de fezes e as alterações dos índices hematológicos evidenciados no hemograma. Levando-se em consideração um p > 0,05, os resultados deste trabalho mostraram que há correlação entre os valores alcançados.

A leucocitose (43,17%; 117/271) seguida de eosinofilia (36,16%; 98/271) também foi um dado interessante em que revelou a ação do sistema imunológico frente a uma infecção parasitária. A eosinofilia em específico é um parâmetro hematológico altamente importante e deve ser considerado quando se avalia um indivíduo com indícios de infecções por enteroparasitos, sendo que a principal função dos eosinófilos não é a fagocitose, mas sim a exocitose da proteína básica maior (PBM), que é tóxica para os parasitos e causa a sua morte, geralmente comum em infecções causadas por helmintos.^(23,24) Estudos apontam que nem todos os protozoários são capazes de induzir uma eosinofilia, o que está de acordo com os resultados deste trabalho, em que a eosinofilia foi o parâmetro menos evidenciado.^(24,25) No entanto, quando ocorre invasão tecidual por conta da parasitose, fato bastante comum em infecções por *G. lamblia*, que foi o parasito mais frequente neste estudo, a eosinofilia pode ser evidente.⁽¹⁸⁾

CONCLUSÃO

Observou-se uma elevada prevalência de parasitismo intestinal na população estudada, na qual foram analisadas alterações hematológicas nas infecções parasitárias únicas e múltiplas. A alta taxa de infecção foi significativamente associada com a anemia e a leucocitose seguida de eosinofilia. Com isso, os resultados apresentados forneceram um perfil das alterações hematológicas mais frequentes no advento de infecções parasitárias intestinais de uma parcela da população de Anápolis-GO que é atendida por um laboratório de análises clínicas.

Agradecimentos

Os autores são gratos ao Laboratório Sabin de Análises Clínicas, pelo apoio que possibilitou a realização deste trabalho.

Abstract

The enteroparasites cause to their carriers, among other damages, malnutrition followed by weight loss, diarrhea, vomiting, dehydration, anemia and enteritis. All these symptoms can trigger hematological indices disorders such as red blood cell count, hematocrit, hemoglobin, total leukocytes and eosinophils. This study aimed to evaluate and analyze the hematological alterations in individuals with positive

parasitological diagnosis for enteroparasites. A study was carried out based on the laboratory data, in which the hemogram of 412 positive individuals for enteroparasitoses was analyzed. The data demonstrated that there are relationships between hematological changes, mainly anemia, leukocytosis and eosinophilia, with intestinal parasitic infections. The frequency of polyparasitism and its most frequent alterations were also verified. The study presented a possible contribution to future studies that report the importance of the prevention and treatment of parasitic diseases in humans.

Keywords

Parasitic diseases; anemia; leukocytosis; eosinophilia

REFERÊNCIAS

- Failace R. Hemograma: Manual de interpretação. 6ª ed. Artmed. 2015.
- Motta DRP, Rabelo MS. A influência da Acreditação ou Certificação na escolha do paciente pelo Laboratório de Análises Clínicas. Revista Eletrônica Saúde e Ciência, v. 3, n. 2. 2013.
- Carvalho RC. Perfil de alterações no hemograma de pacientes HIV. RBAC, v. 49, n. 1, p. 57-64. 2017.
- Scalcon PP, Marisco PC, Zavalhia LS. Diagnóstico de anemia ferropriva em crianças de 0 a 9 meses internadas em um hospital no município de CruzAlta-RS por meio da avaliação do hemograma. Rev. Bras. Anal. Clin. (Rio de Janeiro). 2018;50(2 supl 2):S70-4.
- Pereira C, Silva MC. Factors of risk to intestinal parasite infections among public school children in Bahia. Rev. Saúde.Com. v.10, n. 3, p. 245-253. 2014.
- Damazio SM, Lima M, Soares A, Souza MA. Intestinal parasites in a quilombola community of the Northern State of Espírito Santo, Brazil. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo [Internet]. 2013 June; 55(3):179-183. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652013000300179&lng=en.
- World Health Organization. WHO/NHD/01.3: Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva, 114p. 2001.
- Júnior JGAS, Nascimento PAC, Cristo JS, Vandesmet VCS. Anemia associated to parasitosis bowel of patients treated in a clinical laboratory of the municipality of Juazeiro do Norte-Ce. Rev. Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia. v. 9, n. 3, p. 09. 2016.
- Santos CS, Souza PSA, Frizzo, MN, Mallet EKV, Pedroso D. Prevalência de enteroparasitoses e sua relação com eosinofilia e anemia em pacientes do município de Santo Ângelo, Rio Grande Do Sul, Brasil. Rev. Saúde Integrada. v. 6, n. 11-12, p. 293-307. 2013.
- Furtado LF, Melo AC. Prevalência e aspectos epidemiológicos de enteroparasitoses na população geronte de Parnaíba, Estado do Piauí. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2011 Aug;44(4): 513-515. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822011000400023&lng=en&nrm=iso>
- Lima Junior OA, Kaiser J, Catisti R. High occurrence of giardiasis in children living on a 'landless farm workers' settlement in Araras, São Paulo, Brazil. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo. v.55, n. 3, p. 185-188. 2013. <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652013000300008>.
- Cidades, I.B.G.E. Anápolis: IBGE. 2017.
- Hoffman WA, Pons JA, Janer JL. The sedimentation concentration method in schistosomiasis mansoni. Puerto Rico. Puerto Rico Journal of Public Health 9:281-298, 1934.
- Melo EM, Ferraz FN, Aleixo DL. Importância do Estudo da Prevalência de Parasitos Intestinais de Crianças com Idade Escolar. SaBios: Rev. Saúde e Biol. v. 5, n. 1, p.43-47. 2010.
- Ferreira GR, Andrade CFS. Alguns aspectos socioeconômicos relacionados a parasitoses intestinais e avaliação de uma intervenção educativa em escolares de Estiva Gerbi, São Paulo. Rev Soc Bras Med Trop, v. 38, n.5, p. 402-405, 2005.
- Netto AM, Souza BMG, Pavanelli MF. Relação entre enteroparasitoses e alterações hematológicas em crianças da região centro-oeste do Paraná. RBAC. 2016;48(1):78-84. .
- Sanches FG. Parasitismo intestinal na comunidade rural de Marancó, Município de Santa Brígida, Estado da Bahia, Brasil. Revista Saúde Física & Mental. v. 3, n. 2, p. 39-49. 2014.
- Santana LA, Vitorino RR, Antonio VE, Moreira TR, Gomes AP. Atualidades sobre giardiase. JBM. v. 102, n. 1, p. 7 - 10. 2014.
- Nunes XP, Silva AJRG. Iron deficiency anemia, intestinal parasites and sewage. Braz J Med Biol Res . v. 6, n. 1, p. 118-124. 2014.
- Miotto JÉ, Caro DSA, Barros MF, Rego BEF, Santos FC, Macagnan R, Santos IS. Laboratory diagnosis of anemia and intestinal parasites and their possible association with eosinophilia in school children in Ubiratã - PR. Biosáude. v. 16, n. 2, p. 52 - 62. 2016.
- Vasconcelos CS. Enteroparasitoses humanas em Aracaju, SE. RBAC. v. 48, n. 4, p. 356 - 362. 2016.
- Paiva SAC. Prevalência de enteroparasitas em indivíduos atendidos no Laboratório Municipal de Buriti dos Lopes, Piauí, Brasil. RBAC. v. 50, n. 2, p. 184-8. 2018.
- Freire JEC. Incidência de Ascaris Lumbricoides em mulheres de três bairros de Fortaleza-CE, Brasil. Revista Diálogos Acadêmicos. v. 1, n. 1, 2015.
- Carmichael A, Wills M. The immunology of infection. Medicine. v. 41, n. 11, p. 611-618. 2013.
- Mendes AN, Costa AC, Koppe EC, Filgueiras LA. Incidence of ascariasis in a quilombola community of Cachoeiro de Itapemirim. Espírito Santo, Brazil. Boletim Informativo Geum. v. 7, n. 1, p. 28-33. 2016.
- Yap P, Utzinger J, Hattendorf J, Steinmann P. Influence of nutrition on infection and re-infection with soil-transmitted helminths: a systematic review. Parasit Vectors. 2014 May 19;7:229. doi: 10.1186/1756-3305-7-229.

Correspondência

Rafael Souza Antunes

Praça Dom Emanuel, nº 97, Jundiá
Anápolis-GO, Brasil

Dengue e seus avanços

Dengue fever and its advances

Amanda Naiala Ribeiro Furtado¹

Ana Sheila Ferreira Lima¹

Anderson Silva de Oliveira¹

Andréa Bessa Teixeira²

Deyviane dos Santos Ferreira¹

Estephania da Costa Oliveira¹

Gleydiane Barroso Cavalcanti¹

Wládya Araújo de Sousa¹

Wladiany Medeiros de Lima¹

Resumo

A dengue é uma arbovirose presente em várias regiões do mundo, inclusive no Brasil, sob a forma de epidemias de grande magnitude, e sob a forma hiperendêmica nos lugares onde um ou mais sorotipos circularam anteriormente. Mesmo tendo os conhecimentos disponíveis para preveni-la, sob bases científicas, as futuras ocorrências de epidemias das formas graves da doença, a atual situação epidemiológica e entomológica de extensas áreas de vários continentes evidenciam grandes possibilidades para agravamento do cenário atual, pois os fatores que determinam a re-emergência destas infecções são difíceis de serem eliminados e requer colaboração em conjunto com a população e no combate do agente transmissor. No presente estudo, realizou-se uma atualização de artigos publicados na literatura científica sobre seu agente etiológico, fisiopatologia da doença, diagnóstico e tratamento acerca da doença.

Palavras-chave

Dengue; fisiopatologia; epidemiologia; diagnóstico

INTRODUÇÃO

A Dengue é uma arbovirose que dá origem a doença infecciosa emergente causada pelo vírus pertencente ao gênero *Flavivirus* e transmitida por meio da picada do mosquito pertencente ao gênero *Aedes*. O vírus possui quatro tipos presentes no Brasil: DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4. A infecção pelo vírus da dengue causa uma doença com um variado espectro clínico, apresentando desde formas brandas a quadros clínicos graves, em alguns casos com manifestações hemorrágicas. O *Aedes* é o principal vetor do vírus no país, tratando-se de um mosquito com hábitos diurnos, antropofílico e essencialmente urbano, que se desenvolve principalmente em depósitos de água. A principal medida de controle da doença é o combate ao vetor.⁽¹⁾

Este estudo tem como objetivo a atualização dos dados da arbovirose Dengue, sua fisiopatologia, diagnóstico, prevenção e tratamento.

METODOLOGIA

Com a intenção de atualizar os estudos publicados em bases de dados sobre a Dengue e seus avanços, se-

guiram-se as seguintes etapas: recorte do tema, definição dos descritores e das bases de dados para busca; estabelecimento dos critérios para seleção da amostra; avaliação do resultado da busca.

Para levantamento, foram consultadas as bases LILACS – Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde, SciELO – *Scientific Eletronic Librari Online*, PubMed – *Public Medline* e Revista de Patologia Tropical.

Na base de dados LILACS, PubMed, SciELO e Revista de Patologia Tropical utilizaram-se os descritores em Português com resultado também em Inglês: "dengue" and "epidemiologia" and "fisiopatologia" and "diagnóstico" and "tratamento". Foram utilizados como filtro: artigo completo, publicação no idioma Português dos últimos cinco anos. Os descritores utilizados para a busca no LILACS, PubMed e no SciELO estavam de acordo os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Foram excluídos artigos repetidos, incompletos, os que não tinham relação com o tema e os que não estavam disponíveis em formato eletrônico. Por fim, foi elaborado um quadro sinóptico para sintetizar e organizar os dados dos artigos selecionados, apresentando um panorama geral das publicações.

¹Acadêmica(o) de Farmácia. Faculdade Metropolitana de Fortaleza (Fametro). Fortaleza-CE, Brasil.

²Doutora em Farmácia pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Fortaleza-CE, Brasil. Docente na Faculdade Metropolitana de Fortaleza (Fametro). Fortaleza-CE, Brasil.

Instituição: Faculdade Metropolitana de Fortaleza (Fametro). Fortaleza-CE, Brasil.

Recebido em 29/05/2018

Artigo aprovado em 08/08/2019

DOI: 10.21877/2448-3877.201900723

DESENVOLVIMENTO

• Agente etiológico

O *Arbovirus* (vírus transmitido por artrópodes) constitui o maior grupo conhecido de vírus, apresenta o genoma constituído de ácido ribonucleico (RNA) e é mantido na natureza por meio de transmissão biológica entre hospedeiros vertebrados susceptíveis e artrópodes hematófagos, ou por transmissão de artrópode para artrópode através da via transovariana.⁽¹⁾

O vírus da dengue é um arbovírus do gênero *Flavivirus* e pertencente à família *Flaviviridae*. Apresenta quatro sorotipos denominados DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4. No Brasil já foram registrados os quatro tipos. Ao que tudo indica, o DEN-3 é o tipo mais virulento, seguido pelo DEN-2, DEN-4 e DEN-1.

O tipo 1 é o mais explosivo dos quatro, ou seja, causa grandes epidemias em curto prazo e alcança milhares de pessoas rapidamente. As epidemias geralmente ocorrem no verão, durante ou imediatamente após períodos chuvosos.⁽²⁾

O vírus da dengue é transmitido por mosquitos fêmeas da espécie *Aedes aegypti* e, em menor grau, *Aedes albopictus*. A transmissão da dengue ocorre principalmente em áreas temperadas e tropicais de alcance do vetor, com variações locais influenciadas pela chuva, temperatura e urbanização rápida e não planejada das cidades.⁽³⁾

A fonte de infecção e o hospedeiro vertebrado é a espécie humana. O ciclo de transmissão do vírus da dengue começa quando o mosquito pica uma pessoa infectada. Dentro do *Aedes*, o vírus multiplica-se no intestino médio do inseto e, com o tempo, passa para outros órgãos, chegando finalmente às glândulas salivares, de onde sairá para a corrente sanguínea da pessoa picada. Assim que penetra na corrente sanguínea, o vírus passa a se multiplicar em órgãos específicos, como o baço, o fígado e os tecidos linfáticos. Esse período é conhecido como incubação e dura de quatro a sete dias. Após, o vírus volta a circular na corrente sanguínea. Pouco depois ocorrem os primeiros sintomas.⁽²⁾

O vírus replica-se também nas células sanguíneas, como o macrófago, e atinge a medula óssea, comprometendo a produção de plaquetas. Durante a multiplicação viral, formam-se substâncias que agridem as paredes dos vasos sanguíneos, provocando uma perda de líquido (plasma). Quando isso ocorre muito rapidamente, aliado à diminuição de plaquetas, podem ocorrer sérios distúrbios no sistema circulatório, como hemorragias e queda da pressão arterial (choque). Com pouco plasma, o sangue fica mais denso, dificultando as trocas gasosas com o pulmão, o que pode gerar uma deficiência respiratória aguda.⁽²⁾

EPIDEMIOLOGIA

A dengue é considerada a mais importante doença por arbovírus, pois mais da metade da população mundial vive em países endêmicos de dengue. Uma estimativa global sugere que cerca de 50 a 200 milhões de casos de dengue ocorram anualmente, culminando em cerca de 20 mil mortes.⁽⁴⁾

A carga de casos e o número de países que relataram surtos de dengue aumentaram dez vezes nos últimos trinta anos. Atualmente, a doença é encontrada em pelo menos cem países tropicais e subtropicais, incluindo os países da África, Sudeste Asiático, Pacífico Ocidental, Américas, Caribe e no Mediterrâneo Oriental.⁽⁵⁾

Os fatores determinantes para a expansão atualmente observada da dengue são multifatoriais e incluem evolução do vírus; fatores socioeconômicos, como crescimento populacional, recursos econômicos limitados e a urbanização; aquecimento global; assim como viagens e comércio globais.⁽⁶⁾

O ônus econômico da dengue é alto, sendo os custos mundiais em tratamento médico, vigilância, controle de vetores e produtividade perdida estimados em aproximadamente 39 bilhões de dólares por ano. O custo da doença nas Américas é medido anualmente entre 1 e 4 bilhões de dólares.⁽⁷⁾

Os primeiros surtos de dengue notificados datam de 1779 e 1780, na Ásia, África e América do Norte.⁽⁸⁾ Entretanto, há relatos de uma epidemia compatível com esta doença em uma enciclopédia chinesa datada de 265-420 DC.⁽⁸⁾

Uma segunda pandemia semelhante à dengue durou de 1823 a 1916, passando da África para a Índia, para a Oceania e para as Américas. A Segunda Guerra Mundial trouxe mudanças ecológicas, demográficas e epidemiológicas que permitiram que o vetor atingisse altas densidades, facilitando a dispersão de sorotipos de DENV (dengue vírus) entre diversas regiões geográficas.⁽⁹⁾

Provavelmente o vírus chegou ao Brasil no período colonial trazido da África pelos escravos. Há referências de epidemias de dengue desde 1916, em São Paulo, e em 1923 no Rio de Janeiro.⁽¹⁰⁾

No entanto, a primeira epidemia documentada clínica e laboratorialmente ocorreu no início da década de 1980 quando foram isolados os sorotipos DENV1 e DENV4 em Roraima.⁽¹¹⁾

Após um silêncio epidemiológico, uma epidemia de grandes proporções assolou a cidade do Rio de Janeiro em 1986 devido ao ressurgimento do DENV-1 nesta cidade. A força de transmissão do vírus da dengue foi tão intensa que, de acordo com estimativas, mais de 60 mil casos foram notificados em 1987. Somente nesse período a doença recebeu a devida atenção.⁽¹²⁾

A partir de 1994, a circulação do vírus se expandiu para mais de seiscentos municípios distribuídos em 18 estados do Brasil, com um progressivo aumento da incidência da doença na população.⁽¹³⁾

Nas últimas duas décadas, o país viveu quatro grandes epidemias associadas à alternância do sorotipo viral predominante: DENV-1, DENV-3, DENV-2, e DENV-4, em 1998, 2002, 2008 e 2010, respectivamente.⁽¹⁴⁾

Em 2001, houve a introdução do DENV-3 pelo Rio de Janeiro, sendo este vírus responsável pela epidemia de 2002, no qual foram notificados aproximadamente 800 mil casos da doença. Entre 2000 e 2007, o Brasil foi responsável por 60% dos casos relatados de dengue no mundo.⁽¹⁵⁾

Em 2010, a epidemia de dengue no Brasil atingiu 21 estados (Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Paraná, Rio de Janeiro, São Paulo, Minas Gerais, Bahia, Espírito Santo, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Tocantins, Acre, Pará, Roraima, Goiás, Rondônia, Pernambuco, Alagoas, Rio Grande do Norte, Piauí e Ceará) devido à circulação simultânea de todos os sorotipos, com o ressurgimento do DENV-4 na região norte, após uma ausência de 28 anos.⁽¹⁵⁾

Em 2015 foram registrados 1.649.008 casos de dengue no país. A região sudeste teve o maior número de casos notificados (1.026.226 casos, 62,20%), seguida das regiões nordeste (311.519 casos, 18,9%), centro-oeste (220.966 casos, 13,4%), sul (56.187 casos, 3,4%) e norte (34.110 casos, 2,1%).⁽¹⁴⁾

De acordo com dados do boletim epidemiológico divulgado pela Secretaria de Vigilância em Saúde, no período de 31/12/2017 a 20/01/2018, foram registrados 9.399 casos prováveis de dengue no país. Nesse período, a região sudeste apresentou o maior número de casos prováveis (4.066 casos; 43,3%) em relação ao total do país. Em seguida aparecem as regiões centro-oeste (2.481 casos; 26,4%), norte (1.056 casos; 11,2%), nordeste (914 casos; 9,7%) e sul (882 casos; 9,4%).

• Fisiopatologia

A introdução de um sorotipo do vírus da dengue confere imunidade contra um vírus do mesmo sorotipo. Esses anticorpos facilitam a ação dos outros sorotipos, de modo que a doença se comporta de maneira agressiva. Isto ocorre devido aos anticorpos capazes de entrar nos monócitos através da ligação do fragmento cristalizável (Fc) da imunoglobulina e do receptor Fc celular. As epidemias de dengue hemorrágica foram relatadas na ausência de anticorpos contra outros sorotipos. Interleucinas e mediadores químicos produzidos por linfócitos T e monócitos infectados podem causar extravasamento de fluido.⁽¹⁶⁾

A susceptibilidade ao vírus da dengue é universal e a sua manifestação clínica varia desde infecções assintomáticas, oligossintomáticas e sintomáticas, que se subdividem em dois eixos: quadros clássicos, com denominação estabelecida, como dengue clássica (DC), e os quadros graves, classificados em três eixos, como: dengue com complicação (DCC), febre hemorrágica da dengue (FHD) e a síndrome de choque da dengue (SCD).⁽¹⁷⁾

A dengue clássica é de evolução habitualmente benigna, sua sintomatologia é variável, pois dependerá do sorotipo e do paciente, contudo, existem manifestações mais comuns que pouco se modificam. Nos primeiros dias, a febre inicia-se de forma abrupta, com temperatura entre 30° C e 40° C, acompanhada ou não de calafrios e sudorese, cedendo no sexto dia. Cefaleia intensa, dor retro-orbitária, mialgia generalizada, podendo ser localizada principalmente em região lombar, artralgia, náuseas, vômitos, hiporexia e cólicas abdominais, acompanhadas de diarreia são outros sintomas comumente encontrados. A duração desses sintomas pode ser de três a cinco dias.⁽¹⁷⁾

O exantema da dengue surge por volta do terceiro ou quarto dia da doença, sendo mais comum nas extremidades, podendo apresentar-se em todo o corpo. Mostra-se característico da doença o prurido intenso na fase de remissão do exantema. A dor abdominal no hipocôndrio direito, raramente acompanhada de hepatomegalia, ocorre em pequena parcela dos casos.⁽¹⁷⁾

Na dengue hemorrágica, sua característica principal não são as hemorragias e, sim, a alteração da permeabilidade vascular, que se torna aumentada, levando à hemoconcentração pela saída de plasma para os tecidos, podendo evoluir para o choque hipovolêmico não hemorrágico.

A presença de plaquetopenia também é outra característica dessa forma clínica da dengue. As hemorragias, quando ocorrem, acometem a pele, tecidos subcutâneos, trato gastrointestinal e, em geral, são de pequeno volume.⁽¹⁷⁾

A presença de plaquetopenia e hemoconcentração caracteriza a dengue hemorrágica. As manifestações clínicas iniciais são indistinguíveis daquelas da forma clássica, podendo ocorrer ou não manifestações hemorrágicas, eventualmente intensas. Na época em que começa a desaparecer a febre podem surgir plaquetopenia e hemoconcentração. Ambas são mais frequentes em indivíduos experimentando uma segunda infecção, mas também podem ocorrer nos primoinfectados. Contudo, alguns indivíduos podem ser infectados pelo vírus da dengue e não apresentarem sinais (Quadro 1) e sintomas, devido à baixa virulência do vírus ou às condições do sistema imunológico, sendo denominado como forma assintomática.⁽¹⁷⁾

Sinais de Alarme

Quadro 1

Dor abdominal intensa e contínua, ou dor à palpação do abdome;
 Vômitos persistentes;
 Acumulação de líquidos (ascites, derrame pleural, derrame pericárdico);
 Sangramento de mucosa ou outra hemorragia;
 Aumento progressivo do hematócrito;
 Queda abrupta das plaquetas.

<http://portalms.saude.gov.br>

• Diagnóstico

O diagnóstico envolve critérios clínico-laboratoriais com investigação da propagação da doença na região da qual advêm os pacientes com suspeita de dengue. As alterações laboratoriais serão apresentadas sob dois aspectos: os exames inespecíficos e específicos. Os exames específicos são feitos pelo isolamento do agente ou pela sorologia, teste de proteínas não estruturais e determinações de anticorpos ou antígenos específicos. Os exames inespecíficos incluem hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS) coagulograma, e exame das enzimas hepáticas, sendo que os dois últimos são realizados na suspeita de Dengue hemorrágica.⁽¹⁰⁾

• Exames específicos

√ Antígeno NS1 (Proteína Não-Estrutural do Vírus da Dengue 1).

Uma alternativa para o diagnóstico precoce consiste na pesquisa do Antígeno NS1. A NS1 é uma glicoproteína não estrutural de 46 kDa presente em grandes concentrações na amostra de pacientes infectados.⁽¹⁸⁾ Pode ser detectada do primeiro ao nono dia após o surgimento dos sintomas. O teste é feito por meio de imunocromatografia em amostras de sangue total, plasma ou soro.⁽¹⁰⁾

√ Isolamento Viral

Quatro sistemas de isolamento têm sido usados para vírus da dengue; inoculação intracerebral de camundongos recém-nascidos, o uso de culturas de células de mamíferos (padrão ouro), inoculação intratorácica de mosquitos adultos e o uso de culturas de mosquitos.⁽¹⁰⁾

Apesar de ser o padrão ouro para identificação de infecção por dengue, não é prática no diagnóstico de rotina, porque essa técnica requer um longo tempo de incubação (7 a 12 dias) para o cultivo e confirmação do vírus, o baixo nível de título de vírus no soro ou no sangue não é adequado para cultura, o intervalo de tempo ideal para cultivar o vírus é limitado (0-7 dias após o início dos sintomas), pois o DENV é detectável apenas durante a fase

aguda da infecção antes do desenvolvimento da resposta de anticorpos específicos da dengue.⁽⁵⁾

√ Testes sorológicos

Cinco testes sorológicos têm sido empregados para o diagnóstico da infecção por dengue;

1. Inibição da hemaglutinação (HI)
2. Fixação de complemento (FC)
3. Teste de neutralização (NT)
4. Imunoglobulina M (IgM)

5. Ensaio imunoenzimático de captura da imunoglobulina Me imunoglobulina G ELISA indireta.⁽²⁰⁾ Parte superior do formulário

A principal limitação dessas técnicas é a alta reatividade cruzada observada não só entre os quatro sorotipos da dengue, mas também em relação a outros *Flavivirus* como o vírus do Nilo Ocidental, vírus da febre amarela, da encefalite japonesa e da encefalite de St. Louis.⁽⁴⁾

• Exames inespecíficos

√ Hemograma

Na dengue hemorrágica, o número de neutrófilos se eleva no quinto dia de febre, podendo ocorrer até neutrofilia e granulações tóxicas, a contagem de linfócitos também se eleva, com presença de linfócitos atípicos, imunócitos e plasmócitos em número significativo (5% a 10%). Entretanto, na dengue clássica, já no segundo dia de febre, observa-se leucograma com leucopenia e neutropenia, podendo chegar a 2 mil e a 4 mil leucócitos com apenas 20%-40% de neutrófilos no quarto ou quinto dia. Raros plasmócitos e linfócitos atípicos são encontrados.⁽¹⁰⁾

√ Coagulograma

Observa-se diminuição de fibrinogênio, protrombina, fator VIII, fator XII, antitrombina III e aumento dos produtos de degradação do fibrinogênio.⁽²⁰⁾

Funções plaquetárias prejudicadas e baixos níveis de complemento (C3 em particular) também são documentados. Aumento nos tempos de protrombina, tromboplastina parcial.⁽²⁰⁾

√ Velocidade de hemossedimentação

A velocidade de hemossedimentação está aumentada na dengue, mas ela também pode estar aumentada nos processos infecciosos, inflamatórios e neoplásicos.⁽¹⁰⁾

√ Outros

Em casos graves, ocorre disfunção hepática com a elevação dos níveis de alanina e aspartato aminotransferase.⁽²¹⁾

Anormalidades eletrolíticas, acidose metabólica e hipoalbuminemia são frequentemente observadas. Durante choque prolongado há acidose metabólica.⁽¹⁰⁾

TRATAMENTO, PREVENÇÃO E CONTROLE

A dengue pode apresentar-se na forma clássica (febre "quebra ossos") e na forma grave (febre hemorrágica da dengue-FHD), que necessita de maiores cuidados nos leitos de observação ou internação. A dengue grave inicia-se com os mesmos sintomas da dengue clássica, e na defervescência da febre surgem os sinais de alarme. Geralmente, os sinais de alarme (dores abdominais fortes e contínuas, vômitos persistentes, pele pálida, fria e úmida, sangramento pelo nariz, boca e gengivas, sonolência, agitação e confusão mental (principalmente em crianças), sede excessiva e boca seca, pulso rápido e fraco, dificuldade respiratória, perda de consciência) ocorrem entre o terceiro e o quinto dia, período chamado crítico para a dengue. Não existe tratamento específico contra o vírus dessa doença, faz-se apenas o tratamento com hidratação e medicação sintomática. Em alguns casos, é necessário internação para hidratação endovenosa, e nos casos graves, tratamento na UTI. Pacientes com dengue ou suspeita de dengue devem evitar medicamentos à base de ácido acetilsalicílico (aspirina), clopidogrel (antiplaquetário) ou os que contenham a substância associada. Esses medicamentos têm efeitos anticoagulantes (varfarina) e podem causar sangramentos. Outros anti-inflamatórios não hormonais (diclofenaco, ibuprofeno, cetoprofeno, piroxicam, nimesulida e outros) também devem ser evitados. O uso destas medicações pode aumentar o risco de sangramentos. O paracetamol e a dipirona são os medicamentos de escolha para o alívio dos sintomas de dor e febre devido ao seu perfil de segurança, sendo recomendado tanto pelo Ministério da Saúde como pela Organização Mundial da Saúde.⁽²²⁾

A prevenção é basicamente acabar com o mosquito, mantendo o domicílio sempre limpo, eliminando os possíveis criadouros. Roupas que minimizem a exposição da pele durante o dia, quando os mosquitos são mais ativos, proporcionam proteção às picadas e podem, principalmente, ser utilizadas durante os surtos. Repelentes e inseticidas de acordo com as instruções no rótulo, os inseticidas servem para eliminar as formas imaturas e adultas do mosquito. Os inseticidas "naturais" à base de citronela, andiroba e óleo de cravo, entre outros, não possuem comprovação de eficácia nem a aprovação pela Anvisa até o momento. Portanto, todos os produtos anunciados como "naturais" comumente comercializados como velas, odorizantes de ambientes, limpadores e os incensos, que indicam propriedades repelentes de insetos, não estão aprovados pela Agência e não possuem eficácia comprovada. A preven-

ção da dengue apresenta-se muito ligada às práticas campanhistas/higienistas, voltadas para o combate ao vetor. Duas alternativas complementares de controle de *Aedes aegypti*, desenvolvidas em âmbito global, estão atualmente em estudo no país: a substituição das populações naturais por outras com a bactéria intracelular *Wolbachia*, que tem o potencial de reduzir a capacidade de transmissão do vírus da dengue pelo mosquito; e a utilização de mosquitos machos transgênicos estéreis que, ao copularem com as fêmeas, geram prole inviável.⁽²³⁾ O controle desta doença tipicamente urbana é bastante complexo, envolvendo, além do setor saúde, fatores como infraestrutura das cidades, transporte de pessoas e cargas, o meio ambiente, entre outros.⁽²⁴⁾

Para que tudo isso ocorra de maneira positiva tem que haver a participação da população, pois o mosquito *Aedes aegypti* é nosso inquilino, aumentando ainda mais a nossa responsabilidade na prevenção dessa epidemia. Com a lei nº 13.301, de 27 de junho de 2016 em vigor, os agentes de combate a endemias que trabalham no combate ao *Aedes aegypti* têm poder para realizar entrada forçada em imóveis públicos e particulares abandonados ou com ausência de pessoas, que possam permitir o acesso ao local, ou no caso de recusa de acesso. Isso contribui bastante para diminuição dos focos de mosquitos transmissores.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme verificado na literatura, a arbovirose dengue não sofreu poucas mudanças na sua forma de transmissão e tratamento, a prevenção da arbovirose pode ocorrer pela introdução da vacina tetravalente contra os quatro tipos da dengue – DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4, uma realidade ainda distante, pois um único sorotipo confere imunidade homotípica de longa duração para esse sorotipo em particular. Contudo, a imunidade a outros sorotipos é de curta duração.⁽²⁶⁾

Foi observada a introdução de um quinto vírus – DENV-5 silvestre, ao qual será inevitável o contágio humano se não for compreendida a interação entre linhagens silvestres e populações humanas para elucidar a forma de transmissão e controle da mesma.⁽²⁶⁾

Portanto, mesmo que os programas de vacinação que usam a vacina tetravalente atual sejam capazes de controlar a dengue por um curto período de tempo, a perspectiva de longo prazo de erradicação da doença pode não ser viável devido à existência de reservatórios silvestres de DENV-5 nas copas das selvas.⁽²⁶⁾

O desenvolvimento da vacina contra a dengue deve ser visto apenas como um complemento a outras medidas de saúde pública, como controle de vetores, participação da comunidade e vontade política.⁽²⁵⁾

Pois já se sabe que o *Aedes aegypti* adulto já foi encontrado em altitudes elevadas e larvas em água poluída, por isso a prevenção é a melhor forma de controle.⁽¹⁷⁾

Abstract

Dengue is an arbovirose present in several regions of the world, including Brazil, in the form of epidemics of great magnitude, and in hyperendemic form, in places where one or more serotypes have previously circulated. Although the available knowledge to prevent future occurrences of severe disease epidemics from occurring on a scientific basis, the current epidemiological and entomological situation in large areas of several continents shows great possibilities for aggravating the current scenario, since the factors that determine the reemergence of these infections are difficult to eliminate and requires collaboration in conjunction with the population and in combating the transmitting agent. In the present study, an integrative review of articles published in the scientific literature on its etiological agent, pathophysiology of the disease, diagnosis and treatment of the disease was carried out.

Keywords

Dengue; physiopathology; epidemiology; diagnosis

REFERÊNCIAS

- Gomes AJM, Silva LCB, Assis TSM, Carvalho FD. Avaliação da qualidade da informação disponível sobre a dengue em portais brasileiros da rede mundial de computadores, 2013: educação e tecnologia, Belo Horizonte v18 n°3 set/dez 2013.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 3. Boletim Epidemiológico. 2018;49(5).
- Martins M, Junior HLR. Análise dos aspectos epidemiológicos da dengue: implicações para a gestão dos serviços de saúde, 2015, revista espaço para a saúde. Londrina, v16 n°4 out/dez 2015. doi:10.22421/1517-7130.2015v16n4p64
- Ayukekbong JA, Oyero OG, Nnukwu SE, Mesumbe HN, Fobisong CN. Value of routine dengue diagnosis in endemic countries. World J Virol. 2017 Feb;6(1):9-16. doi: 10.5501/wjv.v6.i1.9.
- Parkash O, Shueb R. Diagnosis of Dengue Infection Using Conventional and Biosensor Based Techniques. Viruses. 2015 Oct.; 7(10):5410-27. doi: 10.3390/v7102877.
- Murray NE, Quam MB, Wilder-Smith A. Epidemiology of dengue: past, present and future prospects. Clin Epidemiol. 2013; 5: 299-309. doi: 10.2147/clep.s34440.
- Ramos-Castañeda J, Barreto Dos Santos F, Martínez-Vega R, Galvão de Araujo JM, Joint G, Sarti E. Dengue in Latin America: Systematic Review of Molecular Epidemiological Trends. PLoS Negl Trop Dis. 2017 Jan;11(1):e0005224. doi: 10.1371/journal.pntd.0005224. eCollection 2017 Jan.
- Mayer SV, Tesh RB, Vasilakis N. The emergence of arthropod-borne viral diseases: A global prospective on dengue, chikungunya and zika fevers. Acta Trop. 2017 Feb; 166: 155-163. doi:10.1016/j.actatropica.2016.11.020.
- Paixão ES, Teixeira MG, Rodrigues LC. Zika, chikungunya and dengue: the causes and threats of new and re-emerging arboviral diseases. BMJ Glob Health. 2018 Jan; 3 (Supl 1): e000530. doi: 10.1136/bmjgh-2017-000530.
- Xavier AR, Freitas MS, Loureiro FM, Borghi DP, Kanaan S. Manifestações clínicas na dengue: diagnóstico laboratorial. Revista Brasileira de Medicina. 2014 mar/abril;102(2):7-14.
- Viana DV, Ignotti E. A ocorrência da dengue e variações meteorológicas no Brasil: revisão sistemática. Rev bras epidemiol. 2013 jun;16(2):240-56. doi:10.1590/s1415-790x2013000200002.
- Pessoa R, Patriota JV, de Souza ML, Félix AC, Mamede N., Sanabani SS. A investigação de um surto de dengue em Pernambuco, Brasil, revelou uma co-circulação de zika, chikungunya e dengue tipo 1. Medicine. 2016; 95 (12): e3201. doi: 10.1097/md.0000000000003201.
- Teixeira MG, Siqueira JB, Jr., Ferreira GL, Tijolos L, Joint G. Tendências epidemiológicas da dengue no Brasil (2000-2010): uma busca e análise sistemática da literatura. PLoS Negl Trop Dis. 2013;7(12): e2520. doi: 10.1371/journal.pntd.0002520.
- Maniero VC, Santos MO, Ribeiro RL, Oliveira PA, Silva, TB, Moleri AB, et al. Dengue, chikungunya e zika vírus no brasil: situação epidemiológica, aspectos clínicos e medidas preventivas. Alm Multidiscip Pesq 2016;1(1):118-45.
- Araújo VEM, Bezerra JMT, Amâncio FF, Passos VMA, Carneiro M. Aumento da carga de dengue no Brasil e unidades federadas, 2000 e 2015: análise do Global Burden of Disease Study 2015. Rev bras epidemiol. 2017 May;20(1):205-16. doi:10.1590/1980-54972017 00050017.
- Fares RCG, Sousa KPR, Añez G, Rios M. Epidemiological Scenario of Dengue in Brazil. Biomed Res Int. 2015 Aug; 2015:1-13. doi: 10.1155/2015/321873
- Ortega MRO, Moreno MLCC, Domínguez MLAD, Analysis about dengue fever, its transmitting agent, prevention and control strategies, AMC v19 n°2 mar/abr 2015.
- Casenghi M, Kosack C, Li R, Bastard M, Ford N. NS1 antigen detecting assays for diagnosing acute dengue infection in people living in or returning from endemic countries. Cochrane Database Of Systematic Reviews, 18 jun. 2014. Wiley-Blackwell. DOI: 10.1002/14651858.CD011155.pub2
- Cavalheiro MAF. Análise da Prevalência de Dengue no Município de Colider-MT nos anos de 2008 a 2010. FACIDER - Revista Científica. 2015.
- Roopashri G, Vaishali MR, David MP, Baig M, Navneetham A, Venkataraghavan K. Clinical and oral implications of dengue fever: a review. J Int Oral Health. 2015 Feb;7(2): 69-73.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. 5ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
- Fernando S, Wijewickrama A, Gomes L, Punchihewa CT, Madusanka SD, Dissanayake H, et al. Patterns and causes of liver involvement in acute dengue infection. BMC Infect Dis. 2016 Jul 8;16:319. doi: 10.1186/s12879-016-1656-2.
- Brito AL. Perfil epidemiológico da dengue no Brasil, nos anos de 2009 a 2013, Uniceub, Brasília 2015. (Monografias). Acessível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/235/6848>
- Valle D, Aguiar R, Pimenta D, Lançando luz sobre a dengue. Cienc. Cult. 2015 Sep;67(3):4-5. <http://dx.doi.org/10.21800/2317-66602015000300002>.
- Pinto PS, Pinto FO, Duarte SC. A dengue e sua relação com educação ambiental no município de Quicamã/RJ. Revista científica da faculdade de medicina de campos, v8 n°1, maio de 2013.
- Mustafa MS, Rasotji V, Jain S, Gupta V. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. Med J Armed Forces India. 2015 Jan;71(1):67-70. doi: 10.1016/j.mjafi.2014.09.011

Correspondência

Amanda Naiala Ribeiro Furtado
Faculdade Metropolitana de Fortaleza
Rua Conselheiro Estelita - 500 - Centro
Fortaleza-CE, Brasil

Prevalência de infecções fúngicas em um laboratório de análises clínicas da cidade de Veranópolis, Rio Grande do Sul

Prevalence of the fungal infections in a clinical analysis laboratory in the city of Veranópolis, Rio Grande do Sul

Gabriela Pigatto¹

Otávio Von Ameln Lovison²

Fernanda Cattani³

Resumo

Objetivo: As infecções fúngicas, atualmente, constituem um problema de saúde pública, devido à elevada prevalência e frequência com que acometem a população. Fatores predisponentes como condições climáticas, região geográfica e características culturais e socioeconômicas favorecem a ocorrência destas infecções. O objetivo do presente estudo foi determinar a prevalência das infecções fúngicas em pacientes atendidos em um laboratório de análises clínicas na cidade de Veranópolis, Rio Grande do Sul (RS). **Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo, por meio da consulta ao banco de dados, de 403 laudos de exames micológicos, direto e cultural, realizados no laboratório durante o período de abril de 2014 a abril de 2017. **Resultados:** Dentre os laudos analisados no estudo, houve positividade em 251 (62,28%) exames micológicos diretos (EMD) e em 226 (56,08%) exames culturais. As micoses superficiais e cutâneas constituíram as principais infecções diagnosticadas, sendo os fungos dermatófitos os agentes etiológicos mais isolados (69,47%), representados majoritariamente pela espécie *Trichophyton mentagrophytes*, seguidos por leveduras (20,35%), especialmente as pertencentes ao gênero *Candida*. Houve predomínio de infecções em pacientes do sexo feminino (64,54% EMD e 61,5% cultura) e adultos de 31 a 60 anos foram os mais acometidos pelas micoses diagnosticadas (58,96% EMD e 60,62% cultura). **Conclusão:** O conhecimento do perfil epidemiológico pode servir como guia na correta identificação do patógeno no diagnóstico laboratorial, influenciando diretamente no prognóstico e na escolha da conduta terapêutica adequada.

Palavras-chave

Dermatomicoses; *Candida* spp.; dermatófitos; fungos filamentosos não dermatófitos; epidemiologia

INTRODUÇÃO

Os fungos estão amplamente distribuídos na natureza e contam com variados fatores favoráveis à sua dispersão, incluindo vento, água, alimentos e animais.⁽¹⁾ Apesar de diversos fungos serem parte da microbiota normal, quando estes microrganismos encontram fatores locais ou sistêmicos predisponentes podem invadir tecidos e tornarem-se patogênicos.⁽¹⁻³⁾

Atualmente, com os avanços da medicina que permitem a sobrevivência de pacientes críticos e imunocomprometidos, submetidos à terapia com antimicrobianos de amplo espectro, bem como o uso de agentes citotóxicos e imunossuppressores, as infecções fúngicas têm sido consideradas um problema de saúde pública, devido à alta prevalência e o aumento na incidência na última década.^(1,4,5)

O espectro das doenças fúngicas abrange desde infecções cutâneas superficiais e mucosas a processos altamente invasivos, associados a patógenos sistêmicos clássicos e oportunistas.⁽²⁾ Os principais fatores predisponentes para a ocorrência destas infecções envolvem as condições climáticas favoráveis ao desenvolvimento dos fungos. A prevalência das espécies pode variar de acordo com o clima e as características culturais e socioeconômicas da população, além de hábitos ocupacionais e de lazer.⁽⁶⁻⁷⁾

O Brasil, por ser um país de clima tropical e subtropical, possui altos índices de infecções causadas por fungos, principalmente, micoses superficiais e cutâneas.^(5,8,9) No entanto, as infecções fúngicas não figuram entre as doenças de notificação compulsória no país, deste modo, não se tem ideia exata da extensão do problema na saúde pública. Tal fato aponta para a necessidade da realização periódica

¹Biomédica - Faculdade Cenecista de Bento Gonçalves - CNEC Bento. Bento Gonçalves-RS, Brasil.

²Farmacêutico bioquímico. Especialista em Microbiologia Clínica, Laboratório de Pesquisa em Resistência Bacteriana (LABRESIS). Porto Alegre-RS, Brasil.

³Biomédica. Docente do Curso de Biomedicina, Faculdade Cenecista de Bento Gonçalves - CNEC Bento. Bento Gonçalves-RS, Brasil.

Instituição: Faculdade Cenecista de Bento Gonçalves - CNEC Bento. Gonçalves-RS, Brasil.

Recebido em 26/11/2018

Artigo aprovado em 08/08/2019

DOI: 10.21877/2448-3877.201900794

de levantamentos de frequência destas infecções e de seus agentes etiológicos em função dos fatores socioeconômicos, geográficos e climáticos.^(5,9)

O conhecimento da epidemiologia das doenças fúngicas e suas causas pode contribuir na implementação de medidas preventivas na saúde pública, a fim de evitar o aumento destas infecções e a ocorrência de microepidemias, e, dessa forma, melhorar a qualidade de vida da população.^(6,8,9)

Dados epidemiológicos de infecções fúngicas foram publicados em diversas regiões do Brasil nos últimos anos, onde foi possível verificar variações dos agentes etiológicos conforme a região analisada.^(5,6,9,10,11) Contudo, não se tem registros sobre doenças fúngicas na região da Serra Gaúcha, onde as condições bioclimáticas são favoráveis ao desenvolvimento de tais infecções.

Dentro desse contexto, o presente estudo teve como objetivo determinar a prevalência das infecções fúngicas em pacientes atendidos em um laboratório de análises clínicas localizado na cidade de Veranópolis, Rio Grande do Sul.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo, documental e descritivo com abordagem quantitativa a partir dos laudos de exames micológicos de pacientes atendidos em um laboratório de análises clínicas localizado na cidade de Veranópolis, RS, no período de abril de 2014 a abril de 2017.

A metodologia utilizada pelo laboratório coparticipante para a realização do exame micológico direto (EMD) foi a clarificação do material biológico com uma solução aquosa de hidróxido de potássio (KOH) a 10%-20%, e, para a realização do exame cultural, o material foi semeado em tubos contendo Ágar Mycosel (BBL)® ou Ágar Sabouraud dextrose (ASD), sendo estes meios selecionados de acordo com o tipo de amostra e a suspeita clínica condizentes aos aspectos observados no exame microscópico, conforme orientação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).⁽¹⁾

Os dados coletados nos laudos foram referentes ao gênero, faixa etária, sítio anatômico acometido, resultado do exame direto e resultado da cultura fúngica. Foram excluídos laudos que não continham informações acerca destas variáveis, bem como exames nos quais os pacientes haviam feito uso de antimicóticos, tópicos ou sistêmicos, anteriores à coleta do material biológico.

Este estudo não envolveu risco a nenhum dos pacientes envolvidos, pois se tratou de uma pesquisa documental em banco de dados do laboratório, sem qualquer acesso à identidade dos pacientes, não havendo violação de direitos de privacidade durante a sua realização. Os dados obtidos foram tabulados e apresentados através de frequência absoluta e relativa, sendo analisados através de estatística descritiva simples.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Cenecista de Bento Gonçalves, conforme parecer nº 2.504.300.

RESULTADOS

Foi analisado um total de 403 laudos de exames micológicos. Ambos os exames (EMD e cultura) tiveram percentuais de positividade e negatividade próximos, sendo 62,28% (251) positivos e 37,72% (152 amostras) negativos no EMD, e 56,08% (226 amostras) positivos e 43,92% (177 amostras) negativos no exame cultural (Figura 1).

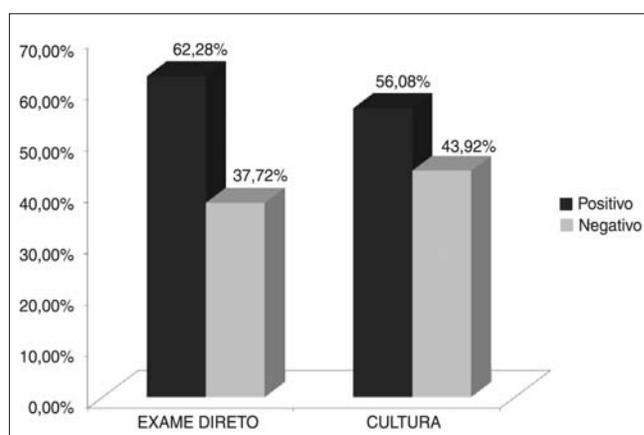


Figura 1. Percentual de resultados positivos e negativos dos exames micológicos.

Em relação ao gênero dos pacientes com exame direto e culturas positivas, a maioria foi, respectivamente, do sexo feminino, com 64,54% (162/251) e 61,50% (139/226) de frequência, como demonstrado na Tabela 1.

Foram analisados laudos de exames micológicos de pacientes de idades aleatórias, sendo relatados resultados positivos em pacientes de 2 a 84 anos para ambos os exames. O grupo mais afetado, tanto no EMD quanto no cultivo, foram adultos de 31 a 60 anos, representando 58,96% (148/251) e 60,62% (137/226) respectivamente (Tabela 1).

As unhas dos pés corresponderam ao sítio anatômico mais afetado por infecções fúngicas, representando 30,68% (77/251) e 30,53% (69/226) dos casos em ambos os exames (Tabela 1).

Quanto aos agentes etiológicos, as espécies mais isoladas foram os fungos dermatófitos, representando 69,47% (157/226) das culturas positivas (Figura 2).

Entre as amostras positivas para fungos dermatófitos, 45,86% (72/157) dos casos foram causados pela espécie *Trichophyton mentagrophytes*. Dentre as leveduras isoladas, 50,00% (23/46) dos casos foram causadas pelo gênero *Candida*, enquanto que entre os fungos filamentosos não dermatófitos, os agentes mais isolados foram *Aspergillus fumigatus* e *Aspergillus niger*, ambos com

Tabela 1 - Distribuição de gênero, faixa etária e localização da lesão dos exames micológicos com resultados positivos

	Exame Direto (n = 251)		Cultura (n = 226)	
	n	%	n	%
Sexo				
Feminino	162	64,54	139	61,50
Masculino	89	35,46	87	38,50
Faixa etária				
Crianças (0 a 12)	5	1,99	5	2,21
Adolescentes e adultos jovens (13 a 30)	53	21,12	42	18,58
Adultos (31 a 60)	148	58,96	137	60,62
Idosos (> 60)	45	17,93	42	18,58
Localização da Lesão				
Unha dos pés	77	30,68	69	30,53
Pele pés	34	13,55	33	14,60
Unha das mãos	28	11,16	27	11,95
Misto (pele/unha)	19	7,57	13	5,75
Pele mãos	12	4,78	11	4,87
Outros	81	32,27	73	32,30

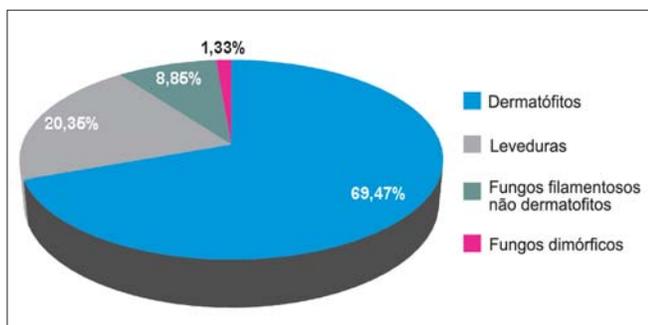


Figura 2. Distribuição do percentual dos agentes identificados nos cultivos positivos.

40,00% (8/20) de frequência. Quanto aos fungos dimórficos, *Sporothrix schenckii* foi a única espécie isolada, tendo 100,00% (3/3) de frequência nos casos identificados (Tabela 2).

Na Tabela 3 podemos observar que o fungo mais prevalente nas lesões fúngicas foi o *T. mentagrophytes*, representando 31,86% (72/226) dos agentes isolados nas amostras. No que diz respeito às regiões anatômicas afetadas, foi possível relacionar diferentes sítios para a maioria dos agentes fúngicos isolados. Quanto às lesões nos pés, tanto na região ungueal como na pele, os dermatofitos *T. mentagrophytes* e *T. rubrum* foram os agentes mais isolados, bem como as leveduras do gênero *Candida*, também encontradas nestes sítios (Tabela 3).

Tabela 2 - Fungos isolados nos 226 cultivos positivos

Tipos de Fungos Isolados	n	%
Dermatofitos		
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	72	45,86
<i>Trichophyton rubrum</i>	66	42,04
<i>Epidermophyton floccosum</i>	15	9,55
<i>Microsporum canis</i>	2	1,27
<i>Trichophyton tonsurans</i>	2	1,27
Leveduras		
<i>Candida</i> spp.	23	50,00
<i>Candida albicans</i>	18	39,13
<i>Malassezia furfur</i>	5	10,87
Fungos filamentosos não dermatofitos		
<i>Aspergillus fumigatus</i>	8	40,00
<i>Aspergillus niger</i>	8	40,00
<i>Aspergillus flavus</i>	1	5,00
<i>Fonsecaea pedrosoi</i>	1	5,00
<i>Fusarium</i> spp.	1	5,00
<i>Mucor</i> spp.	1	5,00
Fungos dimórficos		
<i>Sporothrix schenckii</i>	3	100,00

Tabela 3 - Distribuição das espécies isoladas de acordo com o sítio anatômico acometido em 226 amostras clínicas

Cultura	Localização da Lesão						n	%
	Unha pés	Pele pés	Unha mãos	Misto	Pele mãos	Outros		
<i>T. mentagrophytes</i>	33	8	6	6	3	16	72	31,86
<i>T. rubrum</i>	17	14	5	5	5	20	66	29,20
<i>Candida</i> spp.	7	1	4	-	2	9	23	10,18
<i>C. albicans</i>	5	1	5	-	1	6	18	7,96
<i>E. floccosum</i>	1	6	1	1	-	6	15	6,64
<i>A. fumigatus</i>	2	-	2	-	-	4	8	3,54
<i>A. niger</i>	2	1	2	-	-	3	8	3,54
<i>M. furfur</i>	-	-	-	1	-	4	5	2,21
<i>S. schenckii</i>	-	1	1	-	-	1	3	1,33
<i>M. canis</i>	1	-	1	-	-	-	2	0,88
<i>T. tonsurans</i>	-	-	-	-	-	2	2	0,88
<i>A. flavus</i>	1	-	-	-	-	-	1	0,44
<i>F. pedrosoi</i>	-	-	-	-	-	1	1	0,44
<i>Fusarium</i> spp.	-	1	-	-	-	-	1	0,44
<i>Mucor</i> spp.	-	-	-	-	-	1	1	0,44
Total	69	33	27	13	11	73	226	100
Sítio anatômico								

DISCUSSÃO

Os resultados mostram uma prevalência de micoses superficiais e cutâneas diagnosticadas na rotina laboratorial, com predomínio de infecções causadas por fungos dermatófitos (69,47%), em concordância a estudos anteriores realizados em outras regiões do país.^(3,12,13) Por outro lado, diversos autores relataram em suas publicações maior prevalência de micoses causadas por leveduras, especialmente as pertencentes ao gênero *Candida*.^(10,11,14,15)

As dermatofitoses são infecções causadas por espécies de fungos dermatófitos pertencentes aos gêneros *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton*.⁽²⁾ Neste estudo, *T. mentagrophytes* foi o dermatófito isolado com maior frequência (45,86%), corroborando com os resultados encontrados por Schoeler et al.⁽⁷⁾ e Moraes e Aquino,⁽¹⁶⁾ com um percentual de 52% e 58,8%, respectivamente, enquanto que no estudo de Fajardo et al.,⁽¹¹⁾ realizado em Itajaí (SC), a prevalência foi ainda maior, chegando a 90,5%. Em contrapartida, em vários outros estudos foi evidenciada uma predominância de *T. rubrum* em relação ao *T. mentagrophytes*.^(3,6,8,12,13,15,17) Este fato demonstra a possibilidade de variação das espécies em um mesmo local geográfico, dependendo também de fatores como condições climáticas, práticas sociais, hábitos de higiene e frequência de contato com animais.^(17,18)

As dermatofitoses têm ocorrência mundial e embora a maior parte da literatura descreva um predomínio de *T. rubrum*, como relatado em pesquisas realizadas na Venezuela⁽¹⁹⁾ e na Índia,⁽²⁰⁾ alguns estudos realizados em outros países demonstraram maior prevalência da espécie *T. mentagrophytes*,⁽²¹⁻²³⁾ entretanto, em outro estudo realizado na Grécia,⁽²⁴⁾ o dermatófito mais isolado foi *M. canis*, evidenciando novamente a variação dos agentes etiológicos das dermatofitoses conforme a região geográfica, não somente no Brasil, mas em todo o mundo.

As leveduras também podem desenvolver micoses cutâneas, em especial as espécies do gênero *Candida*, devido à sua presença na pele saudável como componente da microbiota normal humana.⁽⁴⁾ A transmissão pode ocorrer facilmente nos indivíduos imunocomprometidos ou que possuam traumas cutâneos, possibilitando portas de entrada para o desenvolvimento de infecções superficiais, como reportado neste estudo, bem como para afecções mais graves, como a candidemia.^(2,6,10) Por essa razão, *Candida* spp. constituem o grupo mais importante de patógenos oportunistas, sendo considerados os principais agentes de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS).^(1,25) No presente estudo, as espécies do gênero *Candida* corresponderam à metade das leveduras isoladas nos cultivos (50,00%), em concordância com os resultados encontrados por Souza et al.⁽¹⁴⁾ em um estudo reali-

zado em Goiânia (GO), onde 56,7% dos casos de micoses observadas foram causados por estas leveduras.

As espécies do gênero *Malassezia* são frequentemente encontradas nas regiões tropicais e subtropicais, causando a Ptíriase versicolor, uma das principais micoses superficiais descritas na literatura. Manifestam-se clinicamente por lesões com colorações variáveis, geralmente no tórax, membros superiores, pescoço e face de adultos jovens, sem distinção de sexo.^(2,4) Neste trabalho, houve pouca prevalência de casos ocasionados por *Malassezia* spp. (10,87%), corroborando com os resultados encontrados por Coelho et al.,⁽¹²⁾ onde a Ptíriase representou 9,0% das micoses diagnosticadas, enquanto que no estudo de Araújo et al.,⁽⁹⁾ realizado no Nordeste do país, houve um percentual um pouco maior de casos positivos causados por estas espécies (27,92%). A baixa prevalência se deve a esta levedura raramente ser isolada em cultura, ficando seu diagnóstico restrito ao exame micológico direto.

Os fungos filamentosos não dermatófitos, geralmente são mais prevalentes em áreas quentes e com umidade, como zonas de clima tropical e subtropical, causando principalmente lesões em unhas e em espaços interdigitais dos pés.⁽²⁾ Podem acometer com mais frequência indivíduos imunodeprimidos, entretanto, também podem causar infecções em pacientes imunocompetentes, especialmente em áreas rurais quando há manuseio de solo e plantas.^(2,10) A frequência destes patógenos, de acordo com alguns autores, oscila entre 1% a 15% das micoses diagnosticadas, corroborando com os achados encontrados neste estudo (8,85%).^(14,15,19) A prevalência reduzida desse grupo quando relacionado às dermatofitoses e micoses ocasionadas por leveduras já foi evidenciada em outras publicações na região sul do Brasil, onde se verificaram poucos casos de fungos não dermatófitos nas amostras analisadas.^(11,12)

Além das micoses superficiais e cutâneas, foram isolados alguns casos de infecções subcutâneas causadas por *S. schenckii* e *F. pedrosoi*, representando 1,33% e 0,44%, respectivamente, dos microrganismos isolados. Estes fungos acometem animais ou humanos, sendo encontrados no solo, madeira e vegetais em decomposição. São adquiridos inicialmente por inoculação direta após ocorrência de traumatismos diversos. A exposição é, em sua maioria, ocupacional, afetando especialmente pessoas que trabalham em áreas rurais. A infecção pode se apresentar como lesão limitada à derme e ao tecido celular subcutâneo, ou pode disseminar-se para tecidos adjacentes, por via linfática ou hematogênica.^(2,4,26) Não foram relatados casos de infecções subcutâneas em outros estudos realizados no Rio Grande do Sul, entretanto, as infecções reportadas neste estudo, embora com baixa prevalência, sugerem a contaminação dos pacientes através do contato com solo e material contaminado, visto que grande parte da população da região da Serra trabalha na agricultura e

reside em áreas rurais. Deste modo, o uso de ferramentas apropriadas para a manipulação do material vegetal, assim como a remoção de focos na natureza, se fazem necessários para a contenção de possíveis epidemias.

Em relação à eficiência de diagnóstico das metodologias utilizadas neste estudo para o EMD e cultura fúngica, quanto ao meio Ágar Mycosel (BBL)®, ambas são utilizadas na maioria das rotinas laboratoriais e se apresentaram em concordância com percentuais de positividade próximos (62,28% EMD e 56,08% cultura), o que corrobora com os resultados encontrados por Morais e Aquino⁽¹⁶⁾ em estudo semelhante realizado na região litoral do Rio Grande do Sul, onde também obtiveram valores aproximados de positividade para estas metodologias em suas amostras. A positividade no exame micológico direto com ausência de crescimento em cultura pode ser relacionada ao uso prévio de medicamentos antifúngicos sem prescrição médica, não relatada pelos pacientes no momento da coleta, o que poderia ter induzido resultados laboratoriais falso-negativos. Além disso, deve-se ressaltar que os meios de cultura empregados contêm os inibidores cicloheximida e cloranfenicol, que impedem o crescimento de bactérias e fungos contaminantes que poderiam prejudicar o isolamento dos patógenos, o que evita que a microbiota do indivíduo interfira no resultado final.^(1,12,15)

Houve uma maior ocorrência de positividade em pacientes do sexo feminino (64,54% EMD e 61,50% cultura), resultado também observado em cidades como Porto Alegre (RS), Itajaí (SC), Goiânia (GO) e São José do Rio Preto (SP).^(10,11,14,15) Em contrapartida, estudos realizados em países como Índia e Nepal relataram maior prevalência de infecções fúngicas no sexo masculino, com percentual variando de 60,0% a 85,0%.^(20,21,23) A susceptibilidade das mulheres pode ser explicada pelos hábitos diários, como uso de calçados abertos ou de salto alto, que podem facilitar a ocorrência de traumas, bem como a realização de tarefas domésticas que demandam contato prolongado com água e produtos químicos ou de limpeza, os quais favorecem a penetração do agente fúngico. Além do que, a utilização de materiais de manicure e pedicure não esterilizados corretamente constituem importante fonte de infecção. Pode-se destacar também a procura por tratamento médico ser mais assídua por parte do sexo feminino devido aos maiores cuidados com a estética e com a saúde, em relação aos homens.^(5,7,10,12,14,16)

A faixa etária mais afetada pelas infecções fúngicas nesse estudo encontra-se entre 31 e 60 anos (58,96% EMD e 60,62% cultura), corroborando com resultados encontrados por outros autores, onde foi descrita maior prevalência em pacientes adultos.^(3,7,10,14-16) O predomínio de micoses nesta parcela da população pode estar relacionado à maior atividade produtiva, no qual os indivíduos estão mais propensos à ocorrência de traumas durante as atividades

profissionais, principalmente na região da Serra Gaúcha, onde os hábitos de trabalho nas pequenas propriedades são mais rudimentares e, muitas vezes, não há utilização do mínimo de equipamentos de proteção individual necessários, favorecendo a agressão por produtos químicos, o que viabiliza a entrada de patógenos e o desenvolvimento de infecções.^(6,7,15)

A região ungueal dos pés foi o sítio mais acometido (30,68% EMD e 30,53% cultura), confirmando a tendência relatada por outros autores, na qual os pés, incluindo pele, interdígitos e unhas foram os locais preferenciais para o desenvolvimento das micoses.^(3,6,7,10,11,17) A presença de fungos em unhas dos pés, denominada onicomicose, pode estar relacionada com o uso de calçados fechados, associada ao suor e secagem inadequada dos pés, o que proporciona um ambiente quente, úmido e escuro, favorável ao desenvolvimento de dermatofitoses e de candidíases, principalmente durante o período de inverno na região sul do Brasil. Além disso, a taxa reduzida de crescimento das unhas dos pés também contribui para a maior propensão de crescimento fúngico nessa região.^(5,10,11,15)

Corroborando com pesquisas anteriores, os dados encontrados neste estudo demonstram maior ocorrência de infecções ocasionadas por dermatófitos em lesões fúngicas nos pés, tanto na região ungueal como na pele.^(8,12-14) A alta frequência de localização ungueal também foi observada para a infecção por *Candida* spp., sendo compatível com outros estudos, onde leveduras deste gênero foram isoladas predominantemente em unhas, especialmente das mãos.⁽¹¹⁻¹³⁾

CONCLUSÃO

Concluimos que as micoses superficiais e cutâneas são as mais prevalentes, acometendo principalmente pacientes do sexo feminino e adultos entre 31 e 60 anos de idade. O local mais afetado pelas infecções foi a região ungueal dos pés. Quanto aos agentes etiológicos, os fungos dermatófitos foram os mais isolados, representados majoritariamente pela espécie *T. mentagrophytes*.

O diagnóstico laboratorial correto é fundamental na detecção precoce da infecção, visto que apresenta influência direta no prognóstico e na conduta terapêutica específica do agente causal. Deste modo, estudos sobre infecções fúngicas têm relevância para o conhecimento do perfil epidemiológico local, permitindo a identificação das espécies mais frequentes em determinada região, auxiliando na escolha do tratamento e contribuindo na implementação de medidas preventivas na saúde pública.

Agradecimentos

Ao laboratório coparticipante pelo suporte e a todos os colaboradores envolvidos pelo apoio e auxílio no desenvolvimento desta pesquisa.

Abstract

Objective: The fungal infections are a public health issue, because of the high prevalence and frequency that they victimize the population. Predisposal factors as bioclimatic conditions, geographic region and cultural and socioeconomic characteristics favor the occurrence of this infections, generating, this way, variation in the prevalence of species in each region. The goal of the present study was to determinate the prevalence of fungal infections in patients in a clinical analysis laboratory in the city of Veranópolis, Rio Grande do Sul (RS). **Methods:** A retrospective study was made, using the consult of data basis, of 403 direct and culture mycological examination reports made in the laboratory during the period of April 2014 to April 2017. **Results:** In the analyzed examination reports in the study, there was positivity in 251 (62,28%) mycological direct exams (EMD) and, in 226 (56,08%) cultural exams. The superficial and cutaneous mycosis constituted the mainly diagnosed infections, being the dermatophytic fungi the most isolated etiological factors (69,47%), represented mainly, by the Trichophyton mentagrophytes species, followed by yeasts (20,35%), especially those who belong to the Candida genre. There was prevalence of infections in women patients (64,54% EMD and 61,5% culture). Adults among 31 and 60 years old were the most victimized by the diagnosed mycosis (58,96% EMD e 60,62% cultural). **Conclusion:** Knowledge of the epidemiological profile can serve as guide in the correct identification of the pathogen in the laboratory diagnosis, influencing directly in the prognosis and in the choice of the right therapeutic conduct.

Keywords

Dematomycosis; Candida spp.; Dermatophytes; non-dermatophyte filamentous fungi; epidemiology

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Módulo 8: Detecção e identificação de fungos de importância médica / Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Brasília: Anvisa, 2013.
2. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Microbiologia Médica. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.
3. Wille MP, Arantes TD, Silva JLM. Epidemiologia das dermatomicoses em população da periferia de Araraquara - SP. Rev Bras Clin Med. 2009;7(5):295-8.
4. Oliveira JC. Tópicos em Micologia Médica. 4ª ed. Rio de Janeiro: Control-Lab; 2014.
5. Pereira CA, Sousa NM, Franco PIR, Reis AF, Barbosa MS. Análise das principais micoses encontradas na rotina de um laboratório de análises clínicas na cidade de Jataí, estado de Goiás, Brasil. SaBios: Rev. Saúde e Biol. 2014 Jan/Apr;9(1):108-114.
6. Mezzari A, Hernandez KM, Fogaça RFH, Calil LN. Prevalência de micoses superficiais e cutâneas em pacientes atendidos numa atividade de extensão universitária. Rev bras ci Saúde. 2017; 21(2): 151-6. doi: 10.4034/RBCS.2017.21.02.08.
7. Schoeler AP, Sguissardi CH, Bernardi E, Cembranel LR, Fuentefria AM. Prevalência de dermatófitos na rotina de micologia em hospital particular de médio porte na cidade de Chapecó, estado de Santa Catarina, Brasil. Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2010;31(1): 103-6.
8. Olsever V, Rodrigues DMG, Gonçalves SMB, Rocha ITM, Mezzari A. Prevalência de dermatofitoses no Rio Grande do Sul no período de 2007-2011. Rev Panam Infectol. 2014;16(4):200-5.
9. Araújo Gde M, Araújo ND, Farias RP, Cavalcanti FC, Lima Mdo L, Braz RA. Superficial mycoses in Paraíba: a comparative analysis and bibliographical revision. An Bras Dermatol. 2010 Nov-Dec;85(6):943-6.
10. Schünemann M, Nunes PR, Oliveira MS. Prevalência de micoses superficiais em pacientes ambulatoriais da região metropolitana de Porto Alegre, RS. RBAC. 2016;48(1):63-7.
11. Fajardo AD, Silva RR, Costa APM, Rossetto AL, Cruz RCB. Estudo epidemiológico das infecções fúngicas superficiais em Itajaí, Santa Catarina. RBAC. 2017;49(4):396-400. doi: 10.21877/2448-3877.201700584.
12. Coelho MPP, Mendes BG, Soprana HZ, Santos LFV, Nappi BP, Santos JI. Micose observadas em pacientes atendidos no Hospital Universitário, Florianópolis, Santa Catarina. RBAC. 2005;37(1):27-30.
13. Polo A, Grazziotin NA. Micose superficiais em idosos residentes em entidade beneficente na Região Norte do estado do Rio Grande do Sul. RBAC. 2011;43(1):29-33.
14. Souza TS, Paula NCR, Souto RCF. Prevalência de micose superficiais diagnosticadas em um laboratório de análises clínicas em Goiânia, Goiás. Estudos. 2014;41(4):855-68.
15. Montarin DTA, Almeida MTG, Colombo TE. Onicomicoses: estudo epidemiológico e micológico no município de São José do Rio Preto, SP. J Health Sci Inst. 2015;33(2):118-21.
16. Moraes WA, Aquino VR. Dermatofitoses em pacientes ambulatoriais de um laboratório de análises clínicas do litoral norte do Rio Grande do Sul. Novo Hamburgo. Monografia [Especialização em Microbiologia Clínica] - Universidade Feevale; 2017.
17. Aquino VR, Constante CC, Bakos L. Frequência das dermatofitoses em exames micológicos em Hospital Geral de Porto Alegre, Brasil. An Bras Dermatol. 2007;82(3):239-44.
18. Dalla Lana DF, Batista BG, Alves SH, Fuentefria AM. Dermatofitoses: agentes etiológicos, formas clínicas, terapêutica e novas perspectivas de tratamento. Clin Biomed Res. 2016;36(4):230-41. doi: 10.4322/2357-9730.68880.
19. Capote AM, Ferrara G, Panizo MM, Garcia N, Alarcón V, Reviakina V, et al. Micose superficiais: casuística del Departamento de Micología del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas, Venezuela (2001-2014). Invest Clin. 2016;57(1):47-58.
20. Surendran KAK, Bhat RM, Bloor R, Nandakishore B, Sukumar D. A clinical and mycological study of dermatophytic infections. Indian Journal of Dermatology. 2014 May/Jun;59(3):262-7. doi: 10.4103/0019-5154.131391.
21. Khadka S, Sherchand JB, Pokharel DB, Pokharel BM, Mishra SK, Dhital S, et al. Clinicomycological characterization of superficial mycoses from a tertiary care hospital in Nepal. Dermatol Res Pract. 2016;1-7. doi: 10.1155/2016/9509705.
22. Samuel TO, Adekunle AA, Ogundipe OT. Prevalence of dermatomycoses in tertiary health institutions in Lagos State, Nigéria. J. Public Health Epidemiol. 2013 Feb;5(2):101-9. doi: 10.5897/JPHE12.110.
23. Bhatia VK, Sharma PC. Epidemiological studies on dermatophytosis in human patients in Himachal Pradesh, India. SpringerPlus. 2014;3(134):1-7. doi: 10.1186/2193-1801-3-134.
24. Maraki S, Mavromanolaki VE. Epidemiology of dermatophytoses in Crete, Greece: a 5-year survey. Med Mycol J. 2016;57(4):69-75.
25. Nakamura HM, Caldeira SM, Avila MAG. Incidência de infecções fúngicas em pacientes cirúrgicos: uma abordagem retrospectiva. Rev SOBEC. 2013 Jul/Sep;18(3):49-58.
26. Gaviria-Giraldo CM, Cardona-Castro N. Esporotricosis y cromoblastomicosis: revisión de la literatura. Rev CES Med. 2017; 31(1):77-91.

Correspondência

Gabriela Pigatto: Rua Arlindo Franklin Barbosa, 460, Bairro São Roque
Bento Gonçalves-RS, Brasil

Análise da prevalência de dislipidemia em crianças e jovens atendidos em um laboratório e posto de coleta na cidade de Goiás, GO

Prevalence analysis of dyslipidemia in children and adolescents attended in a laboratory and collection station in Goiás city, GO

Matheus de Oliveira Cardoso¹
Sergio Henrique Nascente Costa²

Resumo

Objetivo: Identificar a população com dislipidemia atendida em Goiânia-GO com faixa etária de 2 a 19 anos. Comparar os resultados de LDL determinados pela fórmula de Friedewald e Martin para o cálculo do LDL. **Métodos:** Análises do banco de dados PCLAB online®, de agosto de 2017 a março de 2018. Uso dos softwares Microsoft Excel 2010® e PAST 3.14® para análise estatística descritiva, teste qui-quadrado e teste t. **Resultados:** População composta por 671 indivíduos. Destes, 563 apresentaram dislipidemia. Com exceção do HDL, as médias dos valores lipídicos foram maiores no sexo feminino. O HDL foi o marcador que se alterou com maior frequência em 64,7% dos casos. Não houve diferença significativa ($p > 0,05$) entre os sexos independente da fração do perfil lipídico analisada. Não houve diferença estatística entre os valores de LDL determinados pelas fórmulas de Friedewald e Martin. **Conclusão:** A população analisada apresentou taxas consideráveis de alterações dos padrões do perfil lipídico. Os percentuais de alterações destes são maiores no sexo feminino, mas não há diferença com significado estatístico quando comparado ao sexo masculino. A aplicação das fórmulas para cálculo do LDL também não apresentou diferença estatística, devido aos valores de Tg não se alterarem com frequência ou com grandes discrepâncias.

Palavras-chave

Dislipidemias; infância; adolescência; epidemiologia

INTRODUÇÃO

A dislipidemia (ou hiperlipidemia) é definida como alteração de algum destes valores lipídicos sanguíneos: valores elevados de colesterol total (CT), lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e triglicérides (Tg), ou valor reduzido de lipoproteínas de alta densidade (HDL), sendo que tais alterações podem ocorrer em concomitância. Para a população com até 19 anos, os valores de LDL < 100 mg/dL, Tg < 100 mg/dL e HDL \geq 45 mg/dL são desejáveis,⁽¹⁾ sendo os valores de CT < 150 mg/dL considerados níveis que apresentam o menor risco possível do advento de doenças relacionadas à dislipidemia. Dentre essas doenças, nas quais a dislipidemia faz papel de fator de risco modificável, ou seja, passível de ser revertido, estão as afecções cerebrovasculares.^(2,3)

A hiperlipidemia é um fator de risco devido ao fato de interligar-se ao desencadeamento da aterosclerose, cuja evolução pode gerar doenças cardiovasculares (DCV) ateroscleróticas, ligadas em média à metade das morbimortalidades em todo o mundo.^(2,4,5) O número de óbitos decorrentes destas apresenta aumento cosmopolita devido ao envelhecimento e crescimento populacional, e para exemplificar tal situação é possível ressaltar recente estudo realizado nos países de língua portuguesa que aponta as DCV como a principal causa de mortalidade nestes, assim como ocorre no demais países.⁽⁶⁾ No Brasil, as DCV são as principais responsáveis por mortes advindas de distúrbios não transmissíveis, constituindo grave problema de saúde pública.^(7,8,9) As doenças cerebrovasculares, por sua vez, também apresentam importante impacto nacional. Nas últimas quatro décadas,

¹Acadêmico de medicina. Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO). Goiânia-GO, Brasil.

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

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO). Goiânia-GO, Brasil.
Suporte Financeiro: PIBIC - CNPQ

Recebido em 06/05/2019
Artigo aprovado em 08/08/2019
DOI: 10.21877/2448-3877.201900844

por exemplo, geraram mais óbitos do que a doença coronária.⁽¹⁰⁾

Compreender e associar este processo à juventude, atualmente, é muito relevante, já que esta população torna-se progressivamente mais sedentária e consumidora de alimentos não saudáveis, práticas ligadas à obesidade e ao aumento dos valores séricos de LDL que, por sua vez, estão intimamente ligados às DCV.^(5,11) Nesse quesito destacam-se os alimentos ultraprocessados, vez que são constituídos por quantidades abusivas de nutrientes como açúcares e gorduras e são amplamente consumidos por crianças e adolescentes.⁽¹¹⁾ A obesidade, por sua vez, relaciona-se intimamente a diversas morbidades, como a síndrome metabólica, que apresenta a dislipidemia como um de seus componentes.⁽¹²⁾

Assim, pelos fatos apresentados evidencia-se a necessidade de estudos que objetivem a geração de informações que agreguem dados indispensáveis à compreensão dos mecanismos da dislipidemia/desenvolvimento de morbidades. Ao se constatar que quanto mais velho o indivíduo maior o risco de manifestação das doenças supracitadas e menor o impacto dos fatores de risco⁽¹³⁾ compreende-se o motivo que justifica a investigação da dislipidemia na juventude. Assim, possibilita-se detectar a origem de uma problemática e corroborar para atuações focalizadas em medidas preventivo-terapêuticas.

Ademais, durante a tenra idade, têm-se traçados dois objetivos de prevenção: prevenir o desenvolvimento de fatores de risco (prevenção primordial) e reconhecer/tratar indivíduos com fatores de risco (prevenção primária).⁽¹⁴⁾ Logo, para atender tais demandas, é essencial conhecer o perfil epidemiológico da população, a fim de manejá-la da melhor forma possível.

Portanto, este estudo propõe-se a avaliar índices lipídicos na população entre 2 e 19 anos atendidos em laboratório e posto de coleta em Goiânia-GO, verificando o Tg, o CT e suas frações, sua relação com o sexo, além do uso das fórmulas de Martin e Friedewald no cálculo do LDL.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi conduzido a partir da análise de um banco de dados do sistema de gestão laboratorial PCLAB online®, que possui as informações referentes ao Laboratório Clínico da PUC Goiás e do Posto de Coleta da UABSF Vila Mutirão da Região Noroeste de Goiânia-GO. Este programa permitiu identificar os resultados dos testes laboratoriais realizados pelos pacientes atendidos e que esses resultados fossem armazenados no período de realização do estudo. Os laboratórios envolvidos no estudo receberam grande público representando as regiões da cidade de Goiânia e do interior do estado de Goiás, sendo os pacientes encaminhados pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Portanto, foi disponibilizado acesso ao banco de dados PCLAB online® e às planilhas de resultados gerados, que foram então utilizados para a análise estatística. Todas as informações obtidas foram mantidas sob sigilo de pesquisa, nenhuma informação foi divulgada individualmente, sendo preservada a confidencialidade das mesmas. A população em estudo foi composta por pacientes com idade maior ou igual a 2 anos e igual ou menor que 19 anos, que tivessem realizado exame referente ao perfil lipídico. O período de recorte temporal foi entre agosto/2017 e março/2018, sendo usados para caracterização da dislipidemia os seguintes valores: CT \geq 170 mg/dL, LDL-c \geq 130mg/dL, HDL-c $<$ 45 mg/dL e Tg \geq 130mg/dL.

Os resultados coletados foram tabulados em planilhas no Microsoft Excel 2010®. Quanto ao cálculo do LDL foi executada aplicação de duas fórmulas (Martin e Friedewald). A fórmula de Martin (LDL = CT - HDL - Tg/Fator variável) é mais recente e diferencia-se por calcular o LDL sem a presença de um divisor fixo para o valor encontrado de Tg, ou seja, enquanto que na fórmula de Friedewald (LDL = CT - HDL - Tg/5) o valor de Tg medido sempre é dividido por 5, na fórmula de Martin este divisor é variável e depende diretamente dos valores de Tg e de colesterol não-HDL, fazendo com que cada paciente tenha seu próprio divisor. As análises foram executadas por meio da utilização de softwares como o Microsoft Excel 2010® e Past 3.14®. Foram utilizados os testes t e qui-quadrado, a fim de comparar os grupos dentro da população pesquisada com significância estatística com intervalo de confiança de 95%.

O projeto do qual faz parte este trabalho foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa PUC Goiás (Parecer nº 235.376 de 20/03/2013). Foi aprovado, visto que serão usados apenas dados de amostras já coletadas para exames de rotina, previamente encaminhados pelo médico.

RESULTADOS

O presente estudo verificou, entre os períodos de agosto de 2017 e março de 2018, um total de 5.431 exames referentes ao perfil lipídico de pacientes atendidos no laboratório e posto de coleta de Goiânia-GO. Deste total, 671 se encaixaram nos critérios estabelecidos previamente pelo trabalho e, assim, tiveram seus dados analisados. A análise inicial mostrou maior quantidade de indivíduos do sexo feminino, 383 (57,08%), e 288 (42,92%) da população pertencente ao sexo masculino. Quanto à idade, a Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica a adolescência como o período que decorre dos 10 aos 19 anos. Logo, prevaleceu o número de adolescentes (10-19 anos), os quais constituíram 423 (63,04%) da população analisada, enquanto que os indivíduos entre 2 e 9 anos representaram 248 (36,96%) do total.

Os valores das médias e desvios-padrão, comparando-se os sexos apresentaram-se muito próximos, apontando convergência entre os grupos, conforme apresentado na Tabela 1. Tal fato é elucidado pelo teste t, que demonstrou não haver diferença significativa ($p > 0,05$) nesta comparação. Entretanto, nota-se que, de forma discreta, os valores femininos são um pouco maiores quando se observam as médias, exceto quanto ao HDL.

Tabela 1 - Valores médios do perfil lipídico da população goianiense 2017/2018

Sexo	masculino	Feminino	p**
Critérios	Média ($\pm dp$)*	Média ($\pm dp$)	
Colesterol	163,3 ($\pm 36,2$)	162,7 ($\pm 34,3$)	0,82
Triglicérides	86,2 ($\pm 40,0$)	80,7 ($\pm 41,9$)	0,09
HDL	41,5 ($\pm 9,2$)	42,1 ($\pm 9,1$)	0,42
Não-HDL	121,8 ($\pm 33,6$)	120,6 ($\pm 31,2$)	0,63
LDL Friedewald	104,6 ($\pm 31,1$)	104,5 ($\pm 29,6$)	0,96
LDL Martin	103,8 ($\pm 31,2$)	102,3 ($\pm 30,4$)	0,59

*Desvio padrão; **Teste t; Fonte: o próprio autor

Ao analisar os padrões que indicam alterações do perfil lipídico dos pacientes, a Tabela 2 é capaz de demonstrar que o sexo feminino apresentou, percentualmente, maior quantidade de alterações que o sexo masculino. Porém, pela aplicação do teste qui-quadrado verifica-se que nenhuma das alterações apresenta diferença significativamente estatística entre os sexos ($p > 0,05$); logo, a quantidade superior de indivíduos do sexo feminino afetados não é suficiente para que haja significância estatística.

A Tabela 2 informa a porcentagem de indivíduos com alterações do perfil lipídico por sexo. Somando-se todos os indivíduos com alteração em cada parâmetro, sem distingui-los por sexo, obtêm-se as porcentagens totais de pessoas com variação em cada fração do exame: 36,4% para CT; 11,8% para TG; 64,7% para HDL; e 17,3% para LDL considerando a fórmula de Martin.

Tabela 2 - Alterações dos parâmetros analisados no perfil lipídico e suas porcentagens em relação ao total de pacientes por sexo

Parâmetros	Amostra	%	p*
Masculino	288	100	
Colesterol Total ≥ 170 mg/dL ^a	105	36,46	0,96 ^{a, f}
Tg ≥ 130 mg/dL ^b	29	10,07	0,23 ^{b, g}
HDL-c < 45 mg/dL ^c	178	61,81	0,17 ^{c, h}
LDL-c ≥ 130 mg/dL (Friedewald) ^d	51	17,71	0,98 ^{d, i}
LDL-c ≥ 130 mg/dL (Martin) ^e	47	16,32	0,56 ^{e, j}
Feminino	383	100	
Colesterol Total ≥ 170 mg/dL ^f	139	36,29	
Tg ≥ 130 mg/dL ^g	50	13,05	
HDL-c < 45 mg/dL ^h	256	66,84	
LDL-c ≥ 130 mg/dL (Friedewald) ⁱ	68	17,75	
LDL-c ≥ 130 mg/dL (Martin) ^j	69	18,02	

*Qui-quadrado; Fonte: o próprio autor

A população em análise apresentou um total de 563 pacientes (83,9%) com dislipidemia. Dentre estes, 350 possuíam alteração de apenas um dos parâmetros investigados no perfil lipídico, 134 tiveram alteração em dois parâmetros, 61 em três parâmetros e 18 obtiveram resultados fora dos padrões ideais em todos os parâmetros (LDL, HDL, colesterol total e triglicérides).

Quanto às análises do cálculo de LDLc pelas fórmulas de Friedewald e Martin, as diferenças absolutas para o diagnóstico de altas taxas de LDL sanguíneo se mostraram muito pequenas para o grupo em análise. A primeira fórmula enquadrou 119 pacientes com LDLc ≥ 130 mg/dL e a segunda computou 116 exames com LDLc ≥ 130 mg/dL. Logo, o teste qui-quadrado mostra que não há diferença estatística no uso das fórmulas para a comparação quanto às populações femininas e masculinas ($p > 0,05$).

DISCUSSÃO

Em contrapartida aos aparentes avanços no controle das DCV na população brasileira, é possível citar a extensa magnitude dos prejuízos que tais doenças ainda infligem à população e ao país de forma geral, ao afetarem a qualidade de vida dos doentes e diversos aspectos socioeconômicos que atingem a nação como um todo.⁽¹⁵⁾ Com isso notam-se os benefícios da realização de análises de fatores de risco modificáveis – como a dislipidemia – de forma precoce, já que isto possibilita o tratamento adequado dos pacientes, resultando na redução das taxas de afecções futuras por outras doenças advindas da dislipidemia, como as DCV.^(16,17)

Assim, ao analisar os dados obtidos e o impacto da dislipidemia, percebemos que o número de indivíduos com alterações do perfil lipídico detectados nesta pesquisa é importante. Ao se comparar a proporção de alterações entre os sexos, constata-se que há preponderância de alterações detectadas no sexo feminino em relação ao masculino. Este fato se apresenta consonante com a bibliografia, devido a esta desproporção entre os sexos ser frequentemente detectada em estudos epidemiológicos em âmbito nacional e internacional, de forma independente de fatores como idade ou etnia.⁽¹⁸⁾

Outro ponto também convergente entre este e outros estudos recentes, em geral, são os valores percentuais totais de indivíduos com alterações no perfil lipídico. O trabalho realizado por Cunha et al. com participantes entre 10 e 19 anos, por exemplo, encontrou as seguintes proporções de alterações: 28% para CT, 23% para LDL e 52% para HDL, similares às proporções aqui encontradas: 36,4% para CT, 17,3% para LDL e 64,7% para HDL.⁽¹⁹⁾

Ainda se faz interessante discutir acerca de alguns parâmetros de forma isolada. Quanto ao Tg, estudos atu-

ais com adolescentes apontam achados semelhantes aos encontrados nesta pesquisa. Estes indicam que, percentualmente, o sexo feminino possui mais indivíduos com altos índices de Tg em relação ao masculino.^(19,20)

Por sua vez, ao se analisar a proporção de indivíduos com baixos níveis de HDL encontrada neste trabalho, nota-se que grande percentual foi acometido (64,7%). Quantidade esta similar à encontrada em indivíduos com sobrepeso e obesidade por estudo recente realizado com indivíduos entre 10 e 16 anos, o qual detectou que os indivíduos com IMC ≥ 25 possuíam, em 63% dos casos, HDL baixo.⁽²¹⁾ Assim, constata-se que a quantidade de indivíduos com HDL baixo encontrados nesta pesquisa foi alta, já que, apesar do grupo analisado não ser estratificado quanto ao valor de IMC, o mesmo apresentou níveis de alterações similares a grupo de adolescentes com sobrepeso e obesidade.

Outro fator que deve ser ressaltado é a prevalência considerável de pacientes com alterações dos níveis de LDL (18,02% no sexo feminino e 16,32% no sexo masculino, pela fórmula de Martin), já que, apesar de não superar 20% do analito, a quantidade de pacientes afetados é, ainda assim, importante. A fim de exemplificar a relevância destes dados e como os mesmos podem impactar na vida de cada paciente, podemos correlacionar tal alteração com doenças dependentes deste parâmetro para seu diagnóstico, como a Hipercolesterolemia Familiar (HF). Esta é uma doença que pode ser investigada de maneira simples e rápida do ponto de vista laboratorial, entretanto, motivos como a não suspeição da doença por parte do profissional de saúde ou não interpretação correta dos exames faz com que esta afecção seja pouco diagnosticada, visto que, no Brasil, menos de 10% dos afetados por HF possuem diagnóstico conhecido.⁽²²⁾

Quanto ao cálculo do LDL, como exposto na metodologia, utilizaram-se duas fórmulas (Martin e Friedewald). Entretanto, no estudo em questão, não houve diferença estatística ao se comparar a aplicabilidade das mesmas. Este fato relaciona-se intimamente a alguns fatores, como a faixa etária do grupo em análise, vez que, por ser um grupo de indivíduos jovens, não se encontra grande prevalência de oscilações de valores absolutos das lipoproteínas e lipídeos plasmáticos; então, apesar de alguns indivíduos se beneficiarem do uso da fórmula de Martin (indivíduos cujo valor de Tg oscila muito da média), para a grande maioria não há diferença importante ao se calcular o LDL usando um ou outro método.

Destaca-se ainda, particularmente, o papel do Tg nessa questão, pois o mesmo participa como dividendo de ambas as fórmulas, além de ser um fator considerado para determinar o divisor na fórmula de Martin; logo, a oscilação deste é a que possui maior capacidade de impactar nos resultados obtidos durante o cálculo do LDL.

Oscilação esta que, por sua vez, não é tão importante na população jovem, como neste estudo em que o Tg foi a fração do exame que se alterou com menor frequência, apenas em 11,8% dos casos. Portanto, ao se efetuarem cálculos, constata-se a ausência de significado estatístico na comparação das fórmulas.

CONCLUSÃO

Portanto, conclui-se que a população em análise apresentou taxas consideráveis de alterações dos padrões do perfil lipídico, aproximando-se da realidade apresentada em território nacional, sendo que o HDL foi fator no qual os indivíduos apresentaram a maior quantidade de alterações, equiparando-se a grupos de indivíduos com sobrepeso/obesidade da mesma faixa etária. No presente estudo ainda se identificou que, mesmo os percentuais de alterações dos lipídeos sendo maiores no sexo feminino, a diferença entre os sexos não foi estatisticamente significativa. Quanto ao uso das fórmulas de Friedewald e Martin notou-se que as diferenças entre os resultados não foram estatisticamente significativas devido ao fato dos parâmetros referentes ao perfil lipídico não se alterarem de forma muito discrepante e frequente entre os indivíduos que possuem de 2 a 19 anos.

Abstract

Objective: To identify the population with dyslipidemia treated in Goiânia-GO between 2 and 19 years old and to compare the LDL results determined by Friedewald and Martin's formula for the calculation of LDL. **Methods:** Analyzes of the PCLAB online® database, from August 2017 to March 2018. Use of Microsoft Excel 2010® and Past 3.14® software for descriptive statistical analysis, chi-square test and t-test. **Results:** Population comprised of 671 individuals. Of these, 563 had dyslipidemia. Except for HDL, the mean of the lipid values was higher in females. HDL was the marker that changed most frequently in 64.7% of the cases. There was no significant difference ($p > 0.05$) between the sexes. There was no statistical difference between the LDL values determined by Friedewald and Martin's formula. **Conclusion:** The population analyzed presented high rates of changes in lipid profile patterns. The percentages of lipid changes are higher in females, but there is no significant difference. The application of the formulas for calculating LDL also did not present statistical difference, because the Tg values did not change frequently or with large discrepancies.

Keywords

Dyslipidemia; child; adolescent; epidemiology

REFERÊNCIAS

1. Faludi AA, Izar MC, Saraiva JF, Chacra AP, Bianco HT, Afiune Neto A, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. Arq Bras Cardiol. 2017;109(2 supl 1):1-76.
2. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs), 2016 [Internet] disponível em [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Acesso em: 10/07/2019.

3. Carvalho CA, Fonseca PCA, Barbosa JB, Machado SP, Santos AM, Silva AAM. The association between cardiovascular risk factors and anthropometric obesity indicators in university students in São Luís in the State of Maranhão, Brazil. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2015;20(2):479-90.
4. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia - Dislipidemia e Aterosclerose, 2016. [Internet] disponível em: <http://www.endocrino.org.br/dislipidemia-e-aterosclerose/>. Acesso em: 26/03/2017.
5. Cromwell WC, Otvos JD, Keyes MJ, et al. LDL particle number and risk of future cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study-Implications for LDL management. *J Clin Lipidol*. 2007; 1(6): 583-92.
6. Nascimento BR, Brandt LCC, Oliveira GMM, et al. Epidemiologia das doenças cardiovasculares em países de Língua Portuguesa: dados do "Global Burden of Disease, 1990 a 2016." *Arq Bras Cardiol*. 2018;110(6):500-511.
7. World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii,1-253.
8. Ribeiro AG, Cotta RMM, Ribeiro SMR. A promoção da saúde e a prevenção integrada dos fatores de risco para doenças cardiovasculares. *Ciênc. saúde coletiva*. 2012;17(1):7-17. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232012000100002>.
9. Schimdt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377(9781): 1949-61. doi: 10.1016/S0140-6736(11) 60135-9.
10. Lotufo PA. Mortalidade pela doença cerebrovascular no Brasil. *Rev Bras Hipertens*. 2000;4:387-91.
11. Bielemann RM, Motta JVS, Minten GC, Hortal BL, Gigante DP. Consumo de alimentos ultraprocessados e impacto na dieta de adultos jovens. *Rev Saúde Pública*. 2015;49:28. DOI:10.1590/S0034-8910.2015049005572.
12. Chaves GV, Souza DS, Pereira SE, Saboya CJ, Peres Wilza Arantes Ferreira WAP. Associação entre doença hepática gordurosa não alcoólica e marcadores de lesão/função hepática com componentes da síndrome metabólica em indivíduos obesos classe III. *Rev. Assoc. Med. Bras*. [Internet]. 2012 June;58(3): 288-293. Available from:http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302012000300007&lng=en.
13. Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB. Presentation of multivariate data for clinical use: the Framingham Study risk score functions. *Stat Med*. 2004;23(10):1631-60.
14. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011 Dec;128 Suppl 5: S213-56.
15. Rasella D, Harhay MO, Pamponet ML, Aquino R, Barreto ML. Impact of primary health care on mortality from heart and cerebrovascular diseases in Brazil: a nationwide analysis of longitudinal data. *BMJ*. 2014;349:g4014.
16. Medeiros YM, Pinheiro LB, Rodrigues PM. Analysis on the lipid profile of adolescents from a municipality of sertão paraibano. *Temas em Saúde*. 2016;16(2):45-8.
17. Silva IP, Lima HM. Perfil lipídico de adolescentes em uma escola de Barras-PI. *Revista Interdisciplinar UNINOVAFAP*. 2015;8(1): 157-66.
18. Silva RA, Kanaan S, Silva LE, Peralta RH. Estudo do perfil lipídico em crianças e jovens do ambulatório pediátrico do Hospital Universitário Antônio Pedro associado ao risco de dislipidemias. *J Bras Med Lab*. 2007;43(2):95-100.
19. Cunha EBB, Fagundes RP, Scalabrin EE, Herai RH. Avaliação do Perfil Lipídico de adolescentes. *Int J Cardiovasc Sci*. 2018;31(4): 367-373.
20. Kruger GR, Ribas-Silva RC. Perfil lipídico e índice de massa corporal de escolares de um colégio estadual da região centro-ocidental do Paraná. *Adolesc Saude*. 2014;11(4):54-60.
21. Lopes AE, Ackermann A, Mesquita DM, Barbosa LG. Perfil metabólico de adolescentes de uma escola pública de São Paulo/ Metabolic profile of adolescents of a public school of São Paulo. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo* 59.2 (2018): 77-81.
22. Pereira AC, Gagliardi ACM, Lottenberg AM, et al. I Diretriz Brasileira de Hipercolesterolemia Familiar (HF). *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(2 Supl 2):1-28.

Correspondência

Matheus de Oliveira CardosoPraça Universitária, 1440 - Setor Leste Universitário
74605-010 – Goiânia-GO, Brasil

Prevalência de infecção urinária em um laboratório de análises clínicas da cidade de Jaraguá do Sul, SC, no ano de 2017

Prevalence of urinary infection in a clinical analysis laboratory of Jaraguá do Sul city, SC, in the year 2017

Ariane Dhoyce Machado¹

Daniele Cristina Naumann¹

Magda Helena Soratto Heitich Ferrazza²

Adrielli Tenfen³

Bárbara Yasmin Guevohlanian-Silva⁴

Karla Weber⁵

Resumo

Objetivo: Avaliar a prevalência de infecção urinária no Laboratório de Análises Clínicas (LAC) Santa Helena no ano de 2017, na cidade de Jaraguá do Sul. **Métodos:** Análise estatística e retrospectiva dos dados de pacientes que realizaram exame de parcial de urina, urocultura e antibiograma no ano de 2017. **Resultados:** Foram realizados no ano de 2017, no LAC-Santa Helena, 3.232 exames de parcial de urina, urocultura e antibiograma. Os pacientes apresentaram idade de 0 a 96 anos com idade média de 36 anos. Concluiu-se que 16% dos pacientes obtiveram resultados positivos para infecção urinária. Além disso, observou-se que a bactéria prevalente foi *E. coli*, acometendo 62,4% dos pacientes, e a infecção do trato urinário (ITU) acometeu principalmente mulheres (88,2%) com faixa etária de 19 a 59 anos (52,0%). Dentre os antibióticos testados, a ampicilina (41,9%), ácido nalidíxico (30,2%) e a sulfametoxazol/trimetoprima (25%) apresentaram-se mais resistentes à *E. coli*, sendo que para todas as bactérias encontradas no estudo a ampicilina foi a mais resistente com 48,5%. **Conclusão:** A infecção do trato urinário (ITU) é uma patologia frequente, sendo considerada a segunda infecção mais comum que afeta o ser humano e requer cuidados a fim de se evitar aumento significativo de resistência bacteriana. Pôde-se perceber que, nos pacientes atendidos, as mulheres foram as mais acometidas por ITU, sendo a *E. coli* o patógeno mais prevalente nestas infecções.

Palavras-chave

Escherichia coli; prevalência; resistência a antimicrobianos

INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) é uma das patologias mais prevalentes em todas as faixas etárias, acometendo homens e mulheres. É caracterizada pela invasão e multiplicação de microrganismos na mucosa do trato urinário, podendo causar infecções nas vias ascendente, hematogênica e linfática.⁽¹⁾

É uma das patologias que mais causam sepse em pacientes hospitalizados, e tem maior prevalência em mulheres, sendo considerada como um diagnóstico que engloba inúmeras condições clínicas como uretrite, cistite, pielonefrite, prostatite, abscesso renal e perirrenal, bacteriúria assintomática entre outros.⁽²⁾

Os sinais e sintomas relacionados a ITU são poliúria, disúria, urgência para urinar, alteração na cor e no aspecto

da urina e odor forte, podendo ter ocorrência de dor abdominal e febre. A ITU poder ser classificada como sintomática ou assintomática, ou seja, presença ou ausência dos sintomas.⁽³⁾

A ITU pode ser ainda classificada como baixa ou alta, sendo a baixa diagnosticada como cistite ou uretrite, podendo afetar o trato superior e inferior. A ITU alta ou superior também é diagnosticada como pielonefrite geralmente acompanhada de febre, dor lombar uni ou bilateral.⁽³⁾

A prevalência e a etiologia das ITUs dependem de vários fatores como: distribuição geográfica, idade, sexo, comorbidades, dentre outras.⁽⁴⁾ Na ITU, a maioria dos episódios é causada por enterobactérias como a *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp., *Proteus* sp., *Serratia* sp., entre outros, sendo a mais prevalente a *E. coli*, ocorrendo em até 90% dos casos.⁽⁵⁾

¹Formanda do curso de Farmácia. Universidade Sociedade Educacional de Santa Catarina (UniSociesc). Blumenau-SC, Brasil.

²Mestre em Saúde e Meio Ambiente pela Universidade para Vida (Univille). São Bento do Sul-SC, Brasil.

³Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Universidade do Vale do Itajaí (Univali). Itajaí-SC, Brasil.

⁴Doutora em Ciências pela Universidade de São Paulo (USP). São Paulo-SP, Brasil.

⁵Doutora em Física pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). Curitiba-PR, Brasil.

Instituição: Instituto Ânima Sociesc de Inovação (Sociesc). Blumenau-SC, Brasil.

Recebido em 27/01/2019

Artigo aprovado em 08/08/2019

DOI: 10.21877/2448-3877.201900821

O sexo feminino é mais vulnerável quando comparado com o sexo masculino, devido à anatomia da uretra ser mais curta e da proximidade da genitália com o ânus, tendo como sua principal via de contaminação a via ascendente. Na fase adulta, a probabilidade de a mulher desenvolver ITU é cinquenta vezes maior quando comparada aos homens.⁽⁶⁾

Em termos de saúde pública, a resistência aos antibióticos representa um risco humano que compromete o orçamento do sistema de saúde público e/ou privado, além de intensificar o aumento de casos de infecções hospitalares.⁽⁷⁾ A resistência bacteriana é causada por mutação e recombinação de genes. Outra consequência é a falta de opções de antimicrobianos para serem utilizados em tratamentos para casos mais graves, necessitando-se cada vez mais de antibióticos de última geração; porém, o processo de descobrimento de novos antimicrobianos é mais lento quando comparado ao número de resistências bacterianas.^(8,9)

As taxas de resistência bacteriana têm grande variabilidade e dependência quanto ao consumo de antimicrobianos, e isto se dá pelo uso errôneo e abusivo de antibióticos, representando preocupação crescente, principalmente em relação à *E. coli*, agente responsável pela grande maioria de ITU. Visto isso, esse trabalho teve como objetivo avaliar a prevalência de ITU e de bactérias resistentes, assim como destacar a importância do correto diagnóstico e o tratamento adequado.⁽¹⁰⁾

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi uma análise retrospectiva de pacientes atendidos em 2017 no LAC-Santa Helena, localizado no Município de Jaraguá do Sul-SC. Os dados foram coletados do Sistema LabClinic e exportados para uma planilha Microsoft Excel 2018 para posterior análise. O laboratório realiza exames pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e particular, sendo assim apenas de origem comunitária.

Os resultados de exames de parcial de urina, urocultura e antibiograma de ambos os sexos do ano de 2017 foram retirados da base dados. As informações coletadas foram sexo, idade e os resultados dos exames dos pacientes sugestivos de ITU. Foi realizada análise descritiva dos dados apresentando frequências absolutas e relativas, acompanhadas de intervalo de confiança de 95% para as variáveis qualitativas, levando-se em consideração os valores da prevalência de pacientes com ITU e a distribuição de indivíduos de acordo com o sexo; para a idade realizou-se média e desvio padrão.

As variáveis categóricas foram analisadas pelos testes exato de Fisher ou χ^2 . O nível de significância estabelecido foi de $p < 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software padrão (*GraphPad Prism, v8.0* para Mac).

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da Associação Educacional Luterana Bom Jesus (IELUSC) sob o número 99516718.0.0000.5365, respeitando as condutas éticas para pesquisa com seres humanos do Conselho Nacional de Saúde, Resolução 466/2012.

RESULTADOS

O laboratório de Análises Clínicas (LAC) Santa Helena realizou, no ano de 2017, 3.232 parciais de urina com urocultura e antibiograma, conforme apresentado na Tabela 1. Dentre os exames realizados, 519 (16%) apresentaram ITU, e, destes, 458 eram de mulheres (88,2%) e 61 de homens (11,8%). Estas infecções acometeram pacientes com faixa etária entre 19 e 59 anos, sendo que a idade média foi de 36 anos ($\pm 21,7$).

Dentre todos os pacientes analisados com presença de ITU, 324 (62,4%) apresentaram *E. coli*, seguido de *Proteus* sp. (17,3%), *Klebsiella* sp. (10,4%), *Estafilococos* sp. (8,9%) e *Pseudomonas* sp. (1%). Através do estudo também foi possível avaliar que as mulheres com idade entre 19 e 59 anos apresentaram maior prevalência (52%).

Tabela 1 - Distribuição de uroculturas positivas e negativas por gênero de acordo com a faixa etária

Faixa Etária	NT*	%	IC (95%)**	Sexo	NT	%	IC (95%)	NTP*-**	%	IC (95%)	NTP	%	IC (95%)
≤11	472	14,6%	13,4-5,9	F	326	10,1%	9,1-11,2	48	9,25%	7,1-12,1	41	7,9%	5,9-10,5
				M	146	4,5%	3,9-5,3				7	1,3%	0,7-2,8
12 a 18	156	4,8%	4,1-5,6	F	147	4,5%	3,9-5,3	23	4,4%	3,0-6,6	21	4,0%	2,7-6,1
				M	9	0,3%	0,1-0,5				2	0,4%	0,1-1,4
19 a 5	2111	65,3%	63,7-66,9	F	1950	60,3%	58,6-62,0	286	55,1%	50,8-59,3	270	52,0%	47,7-56,3
				M	161	5,0%	4,3-5,8				16	3,1%	1,9-4,9
≥60	493	15,3%	14,1-16,5	F	329	10,2%	9,2-11,3	162	31,2%	27,4-35,3	126	24,3%	20,8-28,2
				M	164	5,1%	4,4-5,9				36	6,9%	5,1-9,5
Total	3232	100,0%	-	F	2752	85,1%	83,9-86,3	519	100,0%		458	88,2%	85,2-90,7
				M	480	14,9%	13,7-16,1				61	11,8%	9,3-14,8

* Número Total; ** Índice de Confiança (95%); *** Número Total Positivas

Ao se avaliar a presença de piócitos, nota-se que existe uma forte correlação ($p < 0,001$) dos pacientes que apresentaram ITU com a presença de piócitos acima de 100 por campo, independente do sexo conforme Tabela 2.

Tabela 2 - Distribuição dos piócitos por campo frente a infecção urinária.

Piócitos por campo	Positiva	%	IC 95%	Ausente	%	IC 95%
0-100	427	82,30%	78,8-85,3	2707	99,80%	99,5-99,9
101-200	85	16,4%*	13,4-19,8	4	0,1%*	0,1-0,4
201-300	6	1,20%	0,5 - 2,5	2	0,10%	0,0-0,3
201 - 300	6	1,20%	0,5 - 2,5	2	0,10%	0,0 - 0,3

* Teste Qui-Quadrado

Analisando somente a *E. coli*, causadora mais comum de ITU, a resistência foi maior para ampicilina (41,9%), ácido nalidíxico (30,2%) e sulfametoxazol/trimetoprima (25%) conforme representado na Tabela 3. Nos exames analisados foram testados vinte antibióticos: ampicilina, ácido nalidíxico, amoxicilina/ácido clavulânico, cefalexina, cefalotina, cefaclor, ciprofloxacino, levofloxacino, gentamicina, norfloxacino, nitrofurantoína, sulfametoxazol/trimetoprima, ácido pipemídico, tetraciclina, cefepime, fosfomicina, eritromicina, oxaciclina, vancomicina e penicilina, considerando que os antibióticos, eritromicina, oxaciclina, vancomicina e penicilina foram testados apenas para bactérias Gram-positivas.

Tabela 3 - Distribuição de resistência da *E. coli* aos antimicrobianos.

Antibióticos	Resistência (%)
Ampicilina	41,90%
Ácido nalidíxico	30,20%
Amoxicilina/ácido clavulânico	4,60%
Cefalexina	15,40%
Cefalotina	24,40%
Cefaclor	15,40%
Ciprofloxacino	18,20%
Levofloxacino	17,00%
Gentamicina	10,50%
Norfloxacino	19,10%
Nitrofurantoína	4,90%
Sulfametoxazol/trimetoprima	25,00%
Ácido pipemídico	24,40%
Tetraciclina	20,70%
Cefepime	3,70%
Fosfomicina	2,50%

DISCUSSÃO

O diagnóstico da ITU é estabelecido por meio de bases clínicas e laboratoriais. Tratando-se de anamnese, deve-se correlacionar a sintomatologia do paciente,

frequência ao urinar, a característica do jato urinário e a atividade sexual. As análises laboratoriais incluem técnicas qualitativas (parcial de urina) e quantitativas (urocultura).^(10,11)

O processo para o diagnóstico da infecção urinária começa com a coleta do material biológico (urina), sendo de preferência a amostra do jato médio, desprezando-se o primeiro jato para eliminar os possíveis contaminantes presentes na uretra e no introito vaginal.⁽¹²⁾

No diagnóstico para ITU podem-se encontrar resultados falso-negativos, como, por exemplo, coleta realizada em estágio inicial da infecção, e ainda o uso de antibioticoterapia pelo paciente antes de realizar a coleta de urina, ou, em menor proporção, o uso de antissépticos para higiene local. Neste sentido, observa-se a importância da coleta adequada do material antes de iniciar qualquer tratamento, pois, além de mascarar o resultado, torna-se mais evidente a resistência bacteriana.⁽¹⁰⁾

A urocultura é um exame considerado como padrão ouro para diagnóstico da infecção urinária. É um método importante, pois identifica e quantifica bactérias causadoras da infecção, possibilitando o isolamento do agente etiológico e o posterior estudo da sensibilidade dos antimicrobianos através do antibiograma.⁽¹³⁾

O teste de antimicrobianos ou antibiograma é considerado uma das provas mais importantes para tratamento para ITU, sendo um método prático e de fácil execução em um laboratório de microbiologia. Atualmente, existe grande diversidade de antimicrobianos no mercado, tornando-se essencial a avaliação destes medicamentos frente ao patógeno causador de ITU, atuando assim de forma preventiva ao fracasso terapêutico e possível resistência bacteriana.^(10,14)

Piócitos ou leucócitos (piúria) são achados comuns no exame de urina e sugestivos de ITU, embora não esteja relacionado diretamente, pois podem estar presentes em diversas situações como febre, lesão, irritação, entre outros fatores e processos inflamatórios. Dentre todos os achados demonstrados em um exame simples de urina, a piúria é o mais sugestivo de ITU, uma vez que valores acima de cinco piócitos por campo são indicativos de infecção.⁽¹⁵⁾ Observou-se que a relação de piócito com ITU nos pacientes analisados no LAC-Santa Helena no ano de 2017 é significativa quando comparados piócitos acima de 100 por campo com as uroculturas positivas, porém, em relação aos piócitos de um a 100 por campo não se obteve nenhuma relação com as uroculturas positivas. Sendo assim, a presença de campos com 100 ou mais piócitos observados apresentaram infecção do trato urinário. De acordo com Silva et al.,⁽¹¹⁾ na maioria dos episódios de ITU se fazem presentes campos repletos de piócitos.

Neste estudo evidenciou-se que as mulheres são mais vulneráveis em relação aos homens. Entre as 519 (16%)

uroculturas positivas, 458 eram de mulheres (88,2%) e 61 de homens (11,8%), e a faixa etária que prevaleceu foi entre 19 e 59 anos. As mulheres são mais susceptíveis a desenvolver ITU quando comparadas com o sexo masculino, devido à uretra ser menor que 5 cm de comprimento e também da proximidade da genitália com o ânus. Essas condições refletem a taxa de infecção no trato urinário feminino oito vezes maior do que nos homens, considerando que 20% a 48% das mulheres apresentam pelo menos um episódio de ITU durante a vida.⁽¹⁶⁾ Também se observou que a faixa etária que prevaleceu foi a que está correlacionada com o período reprodutivo da mulher e, conseqüentemente, à vida sexual ativa. Alguns fatores contribuem para o desenvolvimento de ITU, tais como: a higiene, atividade sexual, a anatomia pélvica, o estado hormonal e imunológico, gel espermicida e o diafragma.^(17,18)

Dentre as análises, o patógeno mais prevalente foi a *E. coli*, bactéria que pertence à família *Enterobacteriaceae*. Originária da microbiota intestinal, ela adere e coloniza-se através das fímbrias e adesinas, dificultando sua eliminação através do fluxo urinário.⁽¹⁹⁾ Dentre as uroculturas positivas da faixa etária dos 19 a 59 anos (286 pacientes - 55,1%), 270 (52,0%) eram do sexo feminino e 188 (65,7%) eram positivas para *E. coli*.

Os antibióticos ou antimicrobianos são substâncias químicas, sintéticas ou naturais, com a finalidade de impedir a replicação de bactérias e destruí-las, dessa forma utilizada para prevenir ou tratar de infecções bacterianas.⁽²⁰⁾ De acordo com Guimarães et al.,⁽²¹⁾ entre os anos 1940 e 1960 diversos antibióticos foram descobertos através de produtos naturais, sendo especialmente eficazes para as bactérias Gram-positivas. Em seguida, entre os anos 1960 e 1980 introduziram-se na indústria os antibióticos semisintéticos, ou seja, análogos dos naturais já introduzidos, porém agora eficazes tanto aos Gram-positivos quanto aos Gram-negativos.

A resistência bacteriana refere-se a microrganismos não inibidos pelos antimicrobianos ou quando estes apresentam mecanismos de resistência específicos para determinado antimicrobiano.⁽¹⁰⁾ O uso clínico dos antimicrobianos evidenciou a capacidade destes microrganismos tornarem-se resistentes, sendo que esta resistência pode ser transmitida por fatores genéticos, como mutações, e variam de acordo com a condição do paciente, como faixa etária, histórico de ITU e o uso indiscriminado destes antimicrobianos.⁽²²⁾

Atualmente, há um aumento preocupante ao uso destes antimicrobianos em surgimento da resistência, particularmente para bactérias Gram-negativas, como a *E. coli*, agente causador em diversos estudos já realizados. Dessa forma, ocorre a escassez de alternativas terapêuticas e, em alguns casos, indisponibilidade de terapêutica eficaz, havendo com isso necessidade e relevância de desenvolvimento de novos antimicrobianos.⁽²²⁾

A bactéria prevalente neste estudo, *E. coli*, demonstrou-se com maior resistência à ampicilina (41,9%), ácido nalidíxico (30,2%) e à sulfametoxazol/trimetoprima (25%). A ampicilina apresentou-se neste estudo como o antibiótico mais resistente para a *E. coli*, assim como para todas as outras bactérias encontradas com 48,5%. A ampicilina é amplamente utilizada para infecções do trato urinário, sendo de escolha atualmente devido à sua acessibilidade e baixo custo. A resistência se dá através de mecanismos de impermeabilidade e produção de β -lactamases que inativam o antimicrobiano, rompendo assim seu anel β -lactâmico; por isso, atualmente utiliza-se a ampicilina em conjunto a inibidor de β -lactamases, dessa forma combatendo microrganismos ampicilina-resistentes.⁽²³⁾

O ácido nalidíxico apresentou-se como o segundo antibiótico mais resistente com 30,2% de resistência. Considerada a primeira quinolona desenvolvida para utilização clínica, inclusa no mercado em 1962, possui maior ação sobre bactérias Gram-negativas, sendo de grande utilização para ITU. O desenvolvimento da resistência bacteriana refere-se não especificamente às quinolonas e sim, com mais frequência, ao ácido nalidíxico; todavia, estas podem ser adquiridas através de mutações cromossômicas em genes, menor acumulação do fármaco na célula ou ainda aquisição de genes resistentes especialmente às quinolonas e transferidos por plasmídeos. Atualmente, com modificações estruturais pode-se notar que existem fórmulas mais ativas ao combate de bactérias Gram-negativas, as fluorquinolonas; dessa forma, o ácido nalidíxico não se torna mais a segunda opção para casos de ITU.⁽²⁴⁾

A sulfametoxazol/trimetoprima apresentou-se nesse estudo como o terceiro antibiótico mais resistente em relação à *E. coli* com (25%) de resistência quando comparado com os outros 15 antibióticos testados.

As sulfonamidas agem por inibição da síntese dos ácidos nucleicos, impedindo a multiplicação bacteriana, seu mecanismo de ação ocorre pela inibição competitiva da utilização do ácido p-aminobenzoico (PABA). O uso das sulfonamidas mais a trimetoprima resultam em inibições das etapas metabólicas e possíveis sinergismos antibacterianos.⁽¹⁶⁾

Em 1999, a *Infectious Diseases Society of América - IDSA* (Sociedade Americana das Doenças Infeciosas) publicou uma diretriz onde se recomendava o uso da sulfametoxazol/trimetoprima como a primeira linha de fármacos para tratamento da cistite aguda. Porém, com o aumento das resistências alguns médicos só consideram este fármaco de primeira escolha para mulheres sem riscos subjacentes como diabetes e idade avançada.⁽²⁵⁾ Comparando os resultados da sulfametoxazol/trimetoprima do estudo realizado com o autor Ferreira et al.⁽²⁶⁾ observou-se que, em 2017, já se confirmavam os resultados sobre a resistência a sulfametoxazol/trimetoprima.

Em um estudo realizado na cidade de Bauru, SP, no período de outubro de 2010 a outubro de 2015, pesquisou-se através de históricos no Laboratório de Microbiologia do Instituto Lauro de Souza Lima, onde foram analisadas 605 uroculturas de todas as idades e gêneros, sendo que 24,2% apresentaram resultado positivo para ITU; destes, 73,3% foram pacientes do sexo feminino e a bactéria mais isolada foi a *E. coli*, apresentando maior resistência à penicilina G, quinolonas e trimetoprim-sulfametoxazol.⁽²⁷⁾

Em 2008, no Pará, realizou-se um estudo transversal de prevalência através do Laboratório de Microbiologia do Hospital Municipal de Santarém; foram pesquisadas as uroculturas realizadas no período de janeiro a junho. As infecções do trato urinário ocorreram principalmente pela *E. coli* tanto na comunidade como no ambiente hospitalar, afetando pessoas de todas as idades e sexos, sendo mais prevalente nas mulheres. O estudo evidencia que as enterobactérias *E. coli* e *Klebsiella* sp. são as duas principais bactérias causadoras de ITU adquirida na comunidade estudada, sendo a *E. coli* o maior patógeno das vias urinárias.⁽²⁸⁾

A ITU é considerada a segunda infecção mais comum que afeta o ser humano e é um grande desafio, pois a resistência bacteriana vem se tornando frequente apresentando uma alta taxa de resistência aos antimicrobianos e consequentemente um alto custo ao sistema público e privado. Nota-se que os exames laboratoriais são de grande importância, pois é por meio deles que se identifica a bactéria e se mede a susceptibilidade ou resistência aos antibióticos. Porém, devido à demora no resultado da urocultura e antibiograma, que varia de dois a três dias, as solicitações dos exames muitas vezes não são realizadas e acabam sendo receitados antibióticos de amplo espectro para tratar a infecção, com isso a utilização imprópria desses antibióticos contribuem para a resistência bacteriana. Considera-se que os exames laboratoriais são essenciais para o correto tratamento da ITU, evitando o uso inadequado de antibióticos e consequentemente um grande fator para a resistência.

CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos neste estudo, foi possível identificar o perfil dos pacientes que mais são acometidos por ITU, detectar os agentes causadores e assim avaliar o perfil de resistência a antimicrobianos.

Dos resultados positivos para ITU, a bactéria prevalente foi *E. coli* (62,4%), sendo pertencentes em maioria ao sexo feminino (88,2%) e a faixa etária mais acometida foi entre 19 a 59 anos. Esses dados são explicados pelos fatores de virulência da *E. coli* e pelas condições fisiológicas no sexo feminino.

Os antimicrobianos que se demonstraram resistentes a *E. coli* foram ampicilina (41,9%), ácido nalidíxico (30,2%) e a sulfametoxazol/trimetoprima (25%). A resistência bacteriana é considerada um problema de saúde pública mundial e que deve ser abordado com mais frequência. Vale ressaltar que a realização de exames laboratoriais é essencial para um diagnóstico correto e posterior terapia eficaz, desse modo diminuindo o número de falhas terapêuticas e a resistência bacteriana.

O tratamento para ITU em sua grande maioria é empírico, o que contribui para o desenvolvimento de resistência aos principais patógenos e seus antimicrobianos mais utilizados. Por isso, se faz cada vez mais necessária a realização de estudos com variação em diversas regiões sobre a resistência bacteriana e estudos sobre conscientização deste problema mundial.

Abstract

Objective: To evaluate the prevalence of urinary infection in the Santa Helena Clinical Analysis Laboratory (LAC) in the city of Jaraguá do Sul in 2017. **Methods:** Statistical and retrospective analysis of data from patients who underwent urine partial examination, uroculture and antibiogram in the year 2017. **Results:** 3.232 exams of partial urine, uroculture and antibiogram were performed in LAC-Santa Helena in 2017. The patients had ages ranging from 0 to 96 years with mean age of 36 years. It was concluded that 16% of the patients had positive results for urinary tract infection. In addition, it was observed that was the prevalent bacterium *E. coli*, affecting 62.4% of patients and urinary tract infection (UTI) affects mainly women (88.2%) with ages ranging from 19 to 59 years (52.0%). Among the antibiotics tested, ampicillin (41.9%), nalidixic acid (30.2%) and sulfamethoxazole / trimethoprim (25%) were more resistant to *E. coli*, and for all the bacteria found in the study ampicillin was the most resistant with 48.5%. **Conclusion:** Urinary tract infection (UTI) is a common pathology and is considered the second most common infection that affects humans and requires care in order to avoid a significant increase in bacterial resistance. It can be noticed that off all patients the women are more affected by UTI, being *E. coli* the most prevalent pathogen in these infections.

Keywords

Escherichia coli; prevalence; drug resistance

REFERÊNCIAS

1. Silveira SA, Araújo MC, Fonseca MF, Okura MH, Oliveira ACS. Prevalência e suscetibilidade bacteriana em infecções do trato urinário de pacientes atendidos no hospital universitário Uberaba. RBAC. 2010;42(3):157-160.
2. Costa LC, Belém LF, Silva PMF, Pereira HS, Silva EDJ, Leite TR, Pereira GJS. Infecções urinárias em pacientes ambulatoriais: prevalência e perfil de resistência aos antimicrobianos. RBAC. 2010;42(3):175-180.
3. Braggiato CR e Lazar CAEL. Infecções do trato urinário não complicada na mulher: relato de caso e revisão de literatura. Rev da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba. 2016;18(4).
4. Catto AJA, Azeredo AM, Wedlich L. Prevalência e perfil de resistência de *Escherichia coli* em uroculturas positivas no município de Triunfo/RS. Rev AMRIGS. 2016;60(1):21-25.
5. Siqueira MLB, Silva RA, Mendes SO, Aquino LMM, Alves SM, Medeiros MO. Avaliação de infecção urinária em gestantes atendidas pela unidade municipal de saúde de Rondonópolis, MT. Biodiversidade. 2018;17(3):145-53.

6. Roriz JSF, Vilar FC, Mota LM, Leal CL, Pisi PCB. Infecção do trato urinário. *Rev USP*. 2010;43(2):118-25.
7. Costa ALP, Silva ACSJ. Resistência bacteriana aos antibióticos e saúde pública: uma breve revisão de literatura. uma breve revisão de literatura. *Estação Científica (UNIFAP)*, Macapá, v. 7, n. 2, p. 45-57, maio/ago. 2017.
8. Loureiro RJ, Roque F, Rodrigues AT, Herdeiro MT, Ramalheira E. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*. 2016;34(1):77-84. Acessível em: <https://doi.org/10.1016/j.rpsp.2015.11.003>
9. Grillo VTRDS, Gonçalves TG, Campos JJ, Paniágua NC, Teles CBG. Incidência bacteriana e perfil de resistência a antimicrobianos em pacientes pediátricos de um hospital público de Rondônia, Brasil. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2013;34(1):117:23.
10. Apolinário TA, Campos KAMS, Tavares B, Agostinho LA, Fernandes FM. Prevalência de infecção urinária e resistência a antimicrobianos em um grupo de gestantes. *Rev Científica da Faminas*. 2014;10(2).
11. Silva JMP, Vasconcelos MMA, Dias CS, Vasconcelos MA, Mendonça ACQ, Froes B, et al. Aspectos atuais no diagnóstico e abordagem da infecção do trato urinário. *Rev Med Minas Gerais* 2014; 24 (Supl 2): S20-S30.
12. Carvalho GF, Rocha LCA, Monti PR. Urocultura e exame comum de urina: considerações sobre sua coleta e interpretação. *Rev. AMRIGS*. 2006;50(1): 59-62.
13. Pires MCS, Frota KS, Martins POJ, Correia AF, Cortez-Escalante JJ, Silveira CA. Prevalência e suscetibilidades bacterianas das infecções comunitárias do trato urinário, em hospital universitário de Brasília, no período de 2001 a 2005. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2007;40(6):643-7.
14. Santos TKP, Sanches IT, Pittner E, Sanches HF. Identificação e perfil antimicrobiano de bactérias isoladas de urina de gestação atendidas na irmandade da Santa casa de misericórdia de Prudentópolis, Paraná. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*. 2012;33(2):181-92.
15. Silva RC, Assis ACS, Melo RS, Santos VR, Ventura CA. Infecção do trato urinário: achados laboratoriais de exames de urina em homens idosos no primeiro trimestre do ano de 2016 na cidade de Parnaíba-PI. *ACTA Biomédica Brasiliensia*. 2017;8(2). DOI: <http://dx.doi.org/10.18571/acbm.137>
16. Oliveira ALD, Soares MM, Santos TCD, Santos A. Mecanismos de resistência bacteriana a antibióticos na infecção urinária. *Uningá Review*. 2014;20(3):65-1.
17. Chung A, Arianayagam M, Rachid P. Bacterial cystitis in women. *Aust Fam Physician*. 2010;39(5):295-8.
18. Hooton TM. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med*. 2012;366(11):1028-37.
19. Lopes PM, Queiroz TFF, Rodrigues FC, Castro ASB. *Escherichia coli* como agente etiológico de infecções do trato urinário em pacientes do município de Viçosa-MG. *Rev Bras Farm*. 2012;93(1):43-7.
20. Oliveira HJP, Araújo MAD, Feitoza NTM, Chagas PDG, Souza WDA, Silva FP. Educação em saúde como forma preventiva do uso indiscriminado dos antibióticos. *Rev Saúde-UNG-SER*. 2017;11(1).
21. Guimarães DO, Momesso LS, Pupo MT. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Quim Nova*. 2010;33(3):667-9.
22. Araújo MQ, Carvalhais RP, Faria SO, Marinho MF, Santos FM, Santos TGQA, et al. Perfil de resistência bacteriana em fômites de UTI em hospital público do estado do Tocantins. *Rev Cereus*. 2017;9(2):126-41.
23. Chaves JM, Menezes EA, Moreira AA, Cunha FA, Carvalho TMJP. Perfil de sensibilidade dos antimicrobianos utilizados em infecções urinárias de pacientes do hospital de referência São Lucas da cidade Crateús. *Infarma*. 2003;15(9-10).
24. Fernandes AL. Antibióticos do século XX - ascensão e declínio. Dissertação [Mestre em Ciências Farmacêuticas] - Faculdade do ALGARVE;2017.
25. Monteiro R. *E. coli* nas infecções do trato urinário. Coimbra. Monografia [Mestre em Ciências Farmacêuticas] - Universidade de Coimbra;2013.
26. Ferreira VM, Rossiter LNV, Aragão NFF, Pinto AO, Santos PM, Cardoso PHA, et al. Infecções comunitárias do trato urinário em Divinópolis, MG: avaliação do perfil de resistência bacteriana e do manejo clínico. *Rev Bras Med Fam Comunidade*. 2017;12(39):1-13.
27. Freitas BVL, Germino RV, Trino LM, Diório SM, Fusaro AE. Prevalência e perfil de suscetibilidade a antimicrobianos de uropatógenos em pacientes atendidos no Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru, SP. *RBAC*. 2016;48(4):375-80.
28. Souza AES. Epidemiologia das infecções urinárias de pacientes atendidos no hospital público. *Rev Para Med*. 2009;23(4).

Correspondência

Ariane Dhoyce Machado

Av. Getúlio Vargas, 268 - Centro
89251-970 – Jaraguá do Sul-SC, Brasil

Alterações celulares reativas frente ao morfotipo de lactobacilos vaginais

Reactive cell changes against the morphotype of vaginal *Lactobacillus*

Juliane Jagas Neves¹

Gabriela Livi Fagundes¹

Carmen Antônia Sanches Ito²

Ednéia Peres Machado²

Ana Paula Xavier Ravelli³

Péricles Martim Reche³

Resumo

Objetivo: Identificar alterações reativas celulares predominantes frente ao infiltrado inflamatório e ao morfotipo lactobacilar vaginal. **Métodos:** Estudo descritivo qualitativo, calculado pelo Qui-quadrado com 198 amostras. Realizados esfregaços de raspado cervicovaginal pelo Papanicolaou e secreção de fundo de saco vaginal para pesquisa de microbiota vaginal pelo Gram. **Resultados:** Forma curta de lactobacilos em 186 (93,9%) amostras e longos em 12 (6,1%). Infiltrado inflamatório pelo Gram escasso em 90 (45,45%) e Papanicolaou escassos em 82 (41,04%). Fagocitose pelo Gram escasso em 51 (25,76%). Alterações reativas celulares pelo Papanicolaou: citólise escassa (23,74%), edema nuclear moderado (35,86%), cariomegalia escassa (13,64%), binucleação escassa (35,35%), micronúcleo escasso (2,52%) e paraqueratose moderada em (23,74%). Qui-quadrado significativo entre a quantificação de infiltrado inflamatório pelo Gram e Papanicolaou com $p=0,037$. 30 (15%) enquadraram-se no diagnóstico laboratorial de vaginose citolítica. Critérios não clássicos e de micronúcleo e paraqueratose presentes em amostras com dois critérios simultaneamente em 25%, três simultâneos em 4,0% e quatro simultâneos em 2,0%. **Conclusão:** Critérios não clássicos podem aumentar a sensibilidade dos testes citológicos no advento da citologia reflexiva nos testes de HPV.

Palavras-chave

Microbiota; *Lactobacillus*; Teste de Papanicolaou

INTRODUÇÃO

A microbiota vaginal é altamente influenciada por fatores ambientais, sejam fatores intrínsecos ao organismo da mulher, como os hormonais e faixa etária, ou extrínsecos, relativos à sexualidade, hábitos de higiene, medicamentos e alimentares.

Por ser um órgão que tem contato com o meio externo, o organismo humano utiliza-se de recursos protetivos que asseguram a integridade do ecossistema vaginal através de uma interação equilibrada entre o estado hormonal, sistema imune e a microbiota, em especial microbiota lactobacilar,⁽¹⁾ a fim de auxiliar no combate a agentes patogênicos.

A composição lactobacilar não é estática, pois sofre variação em resposta ao ciclo menstrual da mulher,⁽²⁾ assim como a resposta imune humoral ou celular na vagina, que também parece depender da ação hormonal.⁽³⁾

Os lactobacilos apresentam formas variadas, desde muito alongadas a muito curtas, de reto a curvo e até

mesmo espiralados, incluídas no grupo amplo e heterogêneo de bactérias do ácido láctico. São Gram-positivos, não esporulados, cujo catabolismo de açúcares é estritamente fermentativo, tendo como ácido orgânico (ácido láctico) o produto final predominante. São bactérias anaeróbias facultativas.⁽⁴⁾

No Brasil, já foram identificadas 83 espécies diferentes de lactobacilos em mulheres saudáveis e assintomáticas, *Lactobacillus crispatus* demonstrou ser o mais frequente, presente em quase 1/3 das amostras, seguida das espécies *L. jensenii* e *L. gasseri*.⁽⁵⁾

Nos períodos de ausência de estímulo estrogênico (infância e climatério), o epitélio escamoso vaginal é atrófico com predomínio de células basais e parabasais. Durante o período reprodutivo, as células do epitélio escamoso estratificado vaginal respondem ao suporte hormonal estrogênico. O estrogênio apresenta-se em elevada concentração na primeira fase do ciclo ovariano e propicia a divisão celular com o rápido amadurecimento do epitélio vagi-

¹Graduanda de Farmácia. Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) – Ponta Grossa-PR, Brasil.

²Professor assistente. Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) – Ponta Grossa-PR, Brasil.

³Professor(a) Doutor(a). Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) – Ponta Grossa-PR, Brasil.

Instituição: Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG) – Ponta Grossa-PR, Brasil.

Recebido em 16/11/2018

Artigo aprovado em 08/08/2019

DOI: 10.21877/2448-3877.201900793

nal, de células parabasais em intermediárias e depois em superficiais, promovendo a proliferação do epitélio escamoso, período com escassez de lactobacilos.⁽⁶⁾

Após a ovulação, na segunda metade do ciclo menstrual ocorre um aumento nos níveis de progesterona, favorecendo a produção de vacúolos de glicogênio em células intermediárias do epitélio escamoso, predominantes nessa fase do ciclo, conjuntamente com a proliferação de lactobacilos, os quais lisam as células intermediárias, consumindo o glicogênio presente nelas, fenômeno denominado de citólise. O glicogênio é usado pelos lactobacilos como substrato para produção de ácido láctico.⁽⁷⁾

A produção de ácidos orgânicos pelos lactobacilos mantém o pH vaginal em torno de 3,8 a 4,2, criando um ambiente inóspito para os patógenos e favorecendo a fixação dos lactobacilos no epitélio vaginal.⁽⁸⁾ A microbiota lactobacilar vaginal também é capaz de oxidar carboidratos por uma via metabólica, cujo produto final é o H_2O_2 , que se acumula na ausência de peroxidase. O excesso de peróxido de hidrogênio é capaz de inibir ou matar outros microrganismos, principalmente os grupos com carência ou baixa produção de peroxidase.⁽⁹⁾ Além disso, a microbiota lactobacilar na vagina pode impedir a adesão e o crescimento de patógenos através da competição por nutrientes, produção de bacteriocinas e através da competição pelos receptores de ligação das células.⁽¹⁰⁾

Quanto à citólise gerada pelos lactobacilos, pode ser considerada fisiológica ou não, dependendo do grau de lise, e quando ocorre de forma exagerada pode causar sintomas parecidos com a candidíase, como prurido e ardor, por isso a importância do correto diagnóstico e diferenciação entre as duas situações.⁽¹¹⁾ O fenômeno citolítico tem sido um achado comum em amostras cervicais pelo Papanicolaou, cuja anamnese das doentes geralmente relata história de consumo de vários tipos de medicamentos antifúngicos,⁽⁷⁾ em função de erro de diagnóstico clínico.⁽¹²⁾

Para um correto diagnóstico de vaginose citolítica (VC), há necessidade de elevado nível de suspeita clínica, principalmente nos casos de recorrência aos especialistas de várias áreas pela mesma queixa, sintomatologia sistematicamente refratária a vários antifúngicos/antibióticos ou diagnóstico de candidíase complicada. A lactobacilose com aumento do tamanho do bacilo, mas acompanhado de modesto aumento do número de carga bacteriana sem citólise, também é uma alteração que mimetiza a vaginose citolítica.⁽¹²⁾

O diagnóstico laboratorial de VC apresenta elevação do número de lactobacilos com citólise e menos de 10 polimorfonucleares por campo microscópico em aumento de 1.000X.⁽⁷⁾

Trabalhos que avaliaram alterações reativas celulares pelo método de Papanicolaou verificaram, além da presença de citólise, binucleação,⁽¹³⁾ assim como de edema

nuclear em amostras que apresentavam exclusivamente microbiota lactobacilar.⁽¹⁴⁾

Este trabalho tem por objetivo identificar as alterações reativas celulares predominantes frente ao morfotipo lactobacilar vaginal.

MATERIAL E MÉTODOS

Este foi um estudo descritivo quantitativo, com estatística por frequência simples. As diferenças entre as variáveis foram calculadas pelo teste Qui-quadrado, com significância de $p < 0,05$.

A população alvo desta pesquisa foram 476 mulheres na faixa etária entre 18 e 65 anos, que realizaram o exame preventivo do câncer do colo uterino, no ano de 2017, no projeto de pesquisa "Adequabilidade das amostras cervicovaginais de mulheres atendidas no projeto de extensão "Prevenção e educação na atenção à saúde da mulher: coleta e exame Papanicolaou", no município de Ponta Grossa-PR, das quais foram selecionadas 198 amostras pela utilização dos critérios de exclusão, que foram amostras contendo somente microbiota vaginal lactobacilar.

Foram realizados esfregaços em lâmina de material coletado de raspado cervicovaginal com espátula de Ayre e escovinha cervical para pesquisa citológica pelo método de Papanicolaou e de secreção de fundo de saco vaginal, coleta com *swab* para pesquisa da microbiota vaginal pelo método de Gram.

A bacterioscopia pelo Gram foi analisada em aumento de 1.000X e a citologia pelo Papanicolaou em aumento de 400X. Foram incluídas no estudo apenas amostras contendo lactobacilos, pelo método de Gram, excluindo-se aquelas amostras que apresentaram outras bactérias na microbiota vaginal.

O sistema de quantificação microscópica de lactobacilose infiltrado inflamatório pela coloração de Gram, numa média de 15 a 20 campos microscópicos, pelo sistema de cruzes foi: ausente, 1+ com 1 a 9 lactobacilos/leucócitos por campo de imersão, 2+ com 10 a 20 por campo de imersão, 3+ com 21 a 30 por campo de imersão e 4+ quando predomínio ≥ 31 lactobacilos/leucócitos por campo de imersão.

A fagocitose de lactobacilos pelo método de Gram foi quantificada por esfregaço corado em aumento de 1.000X como: ausente, escassa com até três fenômenos em todo o esfregaço, moderada com quatro a seis, acentuada com sete a nove e exacerbação com dez leucócitos apresentando lactobacilo fagocitado.

A quantificação de lactobacilos pelo Papanicolaou em aumento de 400X com leitura em todo o esfregaço cervical foi considerada como: ausente, escassa com um a dez por campo, moderada 11 a 49 por campo, acentuada

ada 50 a 99 e exacerbação com mais de 100 lactobacilos por campo.

A avaliação do infiltrado inflamatório nos esfregaços cervicovaginais pelo Papanicolaou foi realizada no aumento de 400X, com leitura em todo o esfregaço cervical, com a seguinte classificação: ausente, escasso com presença de um a três leucócitos por célula escamosa, moderada com quatro a oito leucócitos por célula, acentuada com nove a vinte leucócitos por célula e exacerbação com mais de 21 leucócitos por célula.

Quanto à presença de alterações reativas celulares, foram investigadas a presença de citólise, edema nuclear, cariomegalia, paraqueratose, binucleação e presença de micronúcleo em aumento de 400X. A quantificação dessas alterações foi realizada em toda a extensão do esfregaço e deu-se da seguinte forma: escassa na presença de uma célula em vinte campos, moderada na presença de uma célula em dez campos, acentuada na presença de uma célula a cada cinco campos e exacerbação com a presença de uma célula a cada três campos microscópicos analisados pelo método de Papanicolaou. A quantificação de citólise pelo Papanicolaou, por campo, analisando toda a extensão do esfregaço cervical, foi: presença de um a dois núcleos desnudos por campo (escassa), três a seis (moderada), sete a nove (acentuada) e dez ou mais (exacerbação). Os critérios de exclusão foram determinados pela ausência de material na lâmina ou obscurecimento em mais de 75% do esfregaço por sobreposição de leucócitos, e/ou hemácias e/ou células de descamação que impedissem a perfeita visualização da preparação.

Morfologicamente, os critérios seguidos para relatar as alterações reativas celulares foram: paraqueratose em células escamosas superficiais com densas partículas alaranjadas ou eosinofílicas no citoplasma, vistas isoladamente, em folhas ou em verticilos, com formato redondo, oval, poligonal ou em forma de fuso, núcleos pequenos (aproximadamente 10 µm), densos e picnóticos. Uma alteração reativa celular sem caráter neoplásico; citólise na presença de um fundo citolítico com restos celulares e núcleos desnudos de células intermediárias; edema nuclear na presença de um aumento nuclear moderado, em até duas vezes o tamanho de um núcleo normal, sem quaisquer anormalidades significativas da cromatina; cariomegalia com presença de núcleo com aumento duas vezes e meia a três vezes o tamanho normal, com leve irregularidade no contorno nuclear, mínima hiper cromasia e irregularidade na distribuição da cromatina, ou seja, lesão compatível com células escamosas atípicas de significado indeterminado, possivelmente não neoplásicas (ASC-US); binucleação em células binucleadas com distribuição normal de cromatina em células escamosas; micronúcleo com presença de inclusão intracitoplasmática derivada de fragmentos de cromatina ou

cromossomos, um reflexo de aberração cromossômica durante a mitose celular.

Ética

A população alvo desta pesquisa foram mulheres que realizaram o exame preventivo do câncer do colo uterino, no ano de 2017, no projeto de pesquisa "Adequabilidade das amostras cervicovaginais de mulheres atendidas no projeto de extensão "Prevenção e educação na atenção à saúde da mulher: coleta e exame Papanicolaou", aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa, com parecer substancial nº 1.614.753.

RESULTADOS

Das 198 amostras analisadas pelo método de Gram, a forma curta de lactobacilos em 186 (93,9%) amostras foi a mais frequente observada, e longos em 12 (6,1%). Pelo método de Papanicolaou, os lactobacilos foram avaliados em relação à frequência com 81 (40,91%) amostras quantificadas como escassez e moderada em 75 (37,87%) amostras.

O infiltrado inflamatório pelo Gram foi avaliado pela presença de leucócitos (polimorfonucleares, linfócitos, macrófagos e eosinófilos) e foi escasso em noventa (45,45%) amostras. Pelo Papanicolaou, os leucócitos foram escassos em 82 (41,04%) amostras.

O fenômeno de fagocitose pelo Gram foi escasso em 51 (25,76%) amostras. A única amostra em que a fagocitose apresentou-se acentuada foi na presença de escassos bacilos curtos, moderado edema nuclear e paraqueratose e escassa cariomegalia.

As alterações reativas celulares oriundas de inflamação em células cervicovaginais pelo Papanicolaou apresentaram a seguinte quantificação: citólise escassa em 47 (23,74%), edema nuclear moderado em 71 (35,86%), cariomegalia escassa em 27 (13,64%), binucleação escasso em 70 (35,35%), micronúcleo escasso em cinco (2,52%) e paraqueratose moderada em 47 (23,74%) amostras (Quadro 1 e Figura 1).

A presença de lactobacilos curtos pelo Gram foi exacerbada na maioria das preparações, 111 (59,7%) com presença moderada em 34 (18,3%), acentuada em 26 (14%) e escassa em 15 (8,1%). A fagocitose foi mais frequente com escassez em 49 (26,3%) assim como o infiltrado inflamatório em 85 (45,7%) pelo Gram. No método de Papanicolaou, na presença de lactobacilos curtos, o infiltrado inflamatório mais frequente foi escasso em 76 (40,9%) e as alterações reativas celulares apresentaram-se mais frequentemente em escassez na citólise 42 (22,6%), edema nuclear moderado em 65 (34,9%), cariomegalia escassa

Quadro 1 - Dados quantificados das estruturas microscópicas observadas pelo método de Gram (1000x) e Papanicolaou (400x) de raspado cervicovaginal e de fundo de saco vaginal de mulheres que realizaram o exame de Papanicolaou no município de Ponta Grossa em 2017

Microscopia		Quantificação									
		Ausente		Escassa		Moderada		Acentuada		Exacerbação	
		Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Gram	Lactobacilos curtos	-	-	15	7,57	34	17,17	26	13,13	111	56,06
	Lactobacilos longos	-	-	1	0,50	1	0,50	2	1,01	8	4,04
	Fagocitose	136	68,69	51	25,76	10	5,05	1	0,51	-	-
	Infiltrado inflamatório	97	48,99	90	45,45	11	5,56	-	-	-	-
	Lactobacilos	-	-	81	40,91	75	37,87	28	14,14	14	7,07
	Infiltrado inflamatório	69	34,85	82	41,41	40	20,20	7	3,54	-	-
Papanicolaou	Citólise	90	45,45	47	23,74	35	17,68	8	4,04	18	9,09
	Edema nuclear	65	32,83	53	26,76	71	35,86	9	4,55	-	-
	Cariomegalia	156	78,79	27	13,64	15	7,57	-	-	-	-
	Binucleação	118	59,60	70	35,35	10	5,05	-	-	-	-
	Micronúcleo	193	97,47	5	2,52	-	-	-	-	-	-
	Paraqueratose	95	47,98	24	12,12	47	23,74	32	16,16	-	-

Nota: abs.= número absoluto, %= número em percentual.

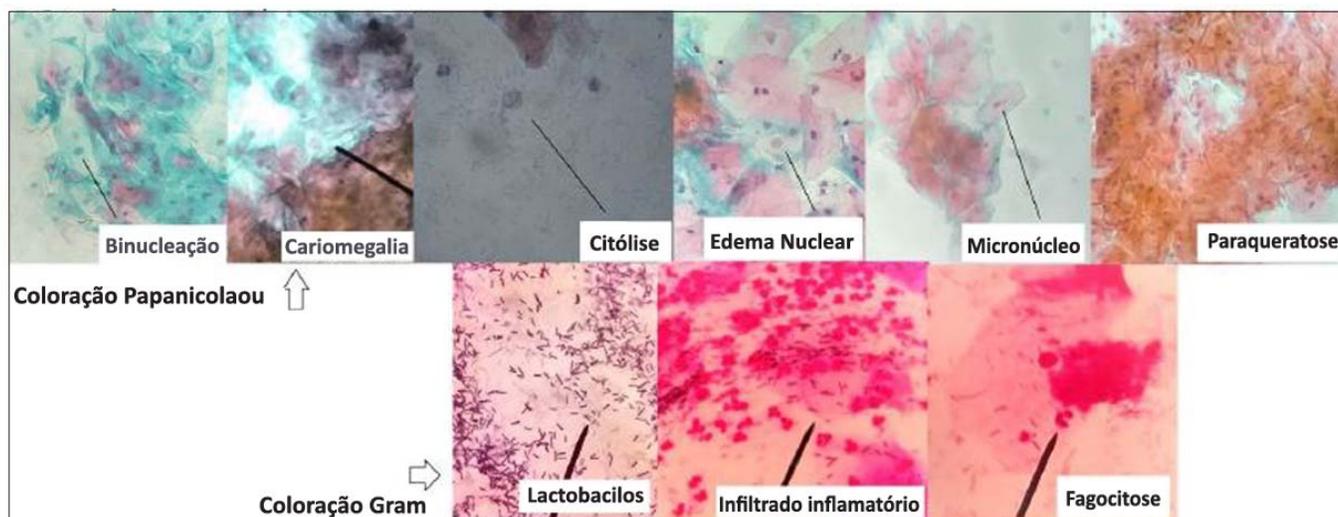


Figura 1. Alterações reativas celulares pelo método de Papanicolaou e microbiota lactobacilar vaginal pela coloração de Gram.

em 26 (14,0%), binucleação escassa em 67 (36,0%), micronúcleo escasso em quatro (2,2%) e paraqueratose moderada em 43 (23,1%) amostras (Tabela 1).

Os lactobacilos longos, na análise pelo Gram, foram exacerbados na maioria das preparações, oito (66,7%), acentuados em duas (16,7%), moderados e escassos em uma (8,3%), com escassez no infiltrado inflamatório em cinco (41,7%) e fagocitose em duas (16,7%). Pelo método de Papanicolaou, o infiltrado inflamatório foi escasso em maior frequência em seis (50,0%) amostras, o edema nuclear moderado em seis (50%), a citólise escassa em cinco (41,7%), cariomegalia escassa e moderada em uma (8,3%),

binucleação escassa em três (25%), micronúcleo escasso em uma (8,3%) e paraqueratose moderada em quatro (33,3%) amostras (Tabela 2).

Das alterações reativas celulares foram observadas a presença exclusiva de citólise em seis (3,0%), de edema nuclear em oito (4,0%), binucleação em duas (1,0%) e paraqueratose em 22 (11%) amostras.

Dois alterações simultâneas num mesmo esfregaço cervical foram observadas com citólise e edema nuclear em 18 amostras (9,08%), citólise e binucleação em duas (1,0%), citólise e paraqueratose em 11 (5,55%), edema nuclear e cariomegalia em três (1,5%), edema nuclear e binucleação

Tabela 1 - Presença de infiltrado inflamatório, fagocitose e alterações reativas celulares na presença de lactobacilos curtos de raspado cervicovaginal e de fundo de saco vaginal de mulheres que realizaram o exame de Papanicolaou no município de Ponta Grossa em 2017

Microscopia	Quantificação									
	Ausente		Escassa		Moderada		Acentuada		Exacerbação	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Gram										
Fagocitose	126	67,7	49	26,3	10	5,4	-	-	1	0,5
Infiltrado inflamatório	91	48,9	85	45,7	10	5,4	-	-	-	-
Papanicolaou										
Infiltrado inflamatório	64	34,4	76	40,9	39	21	7	3,8	-	-
Citólise	85	45,7	42	22,6	35	18,8	8	4,3	16	8,6
Edema nuclear	61	32,8	51	27,4	65	34,9	9	4,8	-	-
Cariomegalia	146	78,5	26	14,0	14	7,5	-	-	-	-
Binucleação	110	59,1	67	36,0	9	4,8	-	-	-	-
Micronúcleo	182	97,8	4	2,2	-	-	-	-	-	-
Paraqueratose	87	46,8	24	12,9	43	23,1	32	17,2	-	-

Nota: abs.= número absoluto, %= número em percentual.

Tabela 2 - Presença de infiltrado inflamatório, fagocitose e alterações reativas celulares na presença de lactobacilos longos de raspado cervicovaginal e de fundo de saco vaginal de mulheres que realizaram o exame de Papanicolaou no município de Ponta Grossa em 2017

Microscopia	Quantificação									
	Ausente		Escassa		Moderada		Acentuada		Exacerbação	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Gram										
Fagocitose	10	83,3	2	16,7	-	-	-	-	-	-
Infiltrado inflamatório	6	50,0	5	41,7	1	8,3	-	-	-	-
Papanicolaou										
Infiltrado inflamatório	5	41,7	6	50,0	1	8,3	-	-	-	-
Citólise	5	41,7	5	41,7	-	-	-	-	2	16,7
Edema nuclear	4	33,3	2	16,7	6	50,0	-	-	-	-
Cariomegalia	10	83,3	1	8,3	1	8,3	-	-	-	-
Binucleação	8	66,7	3	25,0	1	8,3	-	-	-	-
Micronúcleo	11	91,7	1	8,3	-	-	-	-	-	-
Paraqueratose	8	66,7	-	-	4	33,3	-	-	-	-

Nota: abs.= número absoluto, %= número em percentual.

em nove (4,5%), edema nuclear e paraqueratose em 31 (15,6%), binucleação e paraqueratose em cinco (2,5%) e micronúcleo com paraqueratose em uma (0,5%) amostra.

Três tipos simultâneos de alterações reativas celulares foram observadas com citólise, edema nuclear e cariomegalia em três (1,15%) amostras; citólise, edema e binucleação em 13 (6,56%); citólise, edema e paraqueratose em 15 (7,56%); edema nuclear, cariomegalia e binucleação em quatro (2,0%); edema nuclear, cariomegalia e paraqueratose em três (1,5%) e com micronúcleo, paraqueratose e edema nuclear em duas (1,0%) amostras.

Quatro tipos de alterações reativas celulares simultâneas numa mesma preparação citológica foram citólise, edema nuclear, cariomegalia e binucleação em 14 (7,1%);

citólise, edema nuclear, cariomegalia e paraqueratose em três (1,5%); edema nuclear, cariomegalia, binucleação e paraqueratose em quatro (2,0%); e com micronúcleo, paraqueratose, citólise e edema nuclear em uma (0,5%) amostra.

Cinco alterações reativas celulares simultâneas foram observadas com citólise, edema nuclear, cariomegalia, binucleação e paraqueratose em oito amostras (4,0%) e micronúcleo, paraqueratose, citólise, edema nuclear e binucleação em uma (0,5%) amostra.

A análise estatística pelo Qui-quadrado demonstrou associação significativa entre a quantificação de infiltrado inflamatório pelo Gram e Papanicolaou com $p=0,037$ (Quadro 2).

Quadro 2 - Valor de p na análise estatística pelo Qui-quadrado

Associação	Valor de p
Quantificação de lactobacilos curtos e longos pelo Gram	p = 0,854
Infiltrado inflamatório nas amostras com lactobacilos curtos e longos	p = 0,896
Fagocitose nas amostras com lactobacilos curtos e longos	p = 0,678
Lactobacilos curtos e longos pelo Gram em associação com o Papanicolaou	p = 0,506
Infiltrado inflamatório na presença de lactobacilos curtos e longos	p = 0,628
Edema nuclear na presença de lactobacilos curtos e longos	p = 0,619
Citólise na presença de lactobacilos curtos e longos	p = 0,253
Cariomegalia na presença de lactobacilos curtos e longos	p = 0,858
Binucleação na presença de lactobacilos curtos e longos	p = 0,681
Micronúcleo na presença de lactobacilos curtos e longos	p = 0,186
Paraqueratose na presença de lactobacilos curtos e longos	p = 0,169
Quantificação pelo Gram e quaisquer variáveis pelo Papanicolaou	p > 0,05
Infiltrado inflamatório pelo Gram e outras variáveis avaliadas pelo Papanicolaou	p > 0,05
Fagocitose pelo Gram e quaisquer variáveis avaliadas pelo Papanicolaou	p > 0,05
Infiltrado inflamatório pelo Gram e Papanicolaou	p = 0,037

DISCUSSÃO

Dada a relevância apresentada em vários trabalhos científicos sobre desenvolvimento da VC e sobre a relação entre a presença de lactobacilos produtores de L/D-lactato na facilitação da persistência do Papilomavírus Humano (HPV), principal fator de risco para câncer cervical, seguirá a discussão dos resultados obtidos neste estudo.^(15,16)

Este estudo utilizou metodologias simples e de fácil aplicação em qualquer porte de laboratório clínico, sendo elas as colorações de Gram e Papanicolaou, e observou maior frequência do morfotipo lactobacilar curto.

Os lactobacilos que habitam o ambiente vaginal têm função de proteção contra patógenos externos, acidificando o pH vaginal, inibindo a proliferação de bactérias anaeróbias e a ocorrência de quadros infecciosos. Contudo, causam secreção vaginal fisiológica branca, inodora, cuja quantidade varia com o ciclo hormonal da mulher.⁽¹⁷⁾

Um estudo realizado em mulheres brasileiras isolou e identificou por métodos moleculares dez espécies de lactobacilos vaginais sendo os mais frequentes o *L. crispatus* (30,1%), *L. jensenii* (26,5%), *L. gasseri* (22,9%) e *L. vaginalis* (8,4%), além dos *L. delbrueckii*, *L. fermentum*, *L. reuteri* e *L. rhamnosus*, *L. mucosae* e *L. salivarius*. As espécies *L. crispatus*, *L. jensenii* e *L. gasseri* atingiram os menores valores de pH (próximos a 4,0) e apresentaram melhor produção de H₂O₂, características importantes para proteção contra infecções.⁽⁶⁾

Nos Estados Unidos, Japão e Europa, pesquisas demonstraram que são frequentes também a presença de *L. iners*, com características distintas dos demais lactobacilos pela grande variedade morfológica e tintorial, descrita como bacilos curtos relativamente a Gram-negativos,⁽¹⁸⁾ não pro-

ductor de ácido D-lático, apenas quantidades limitadas de peróxido de hidrogênio, com produção incomum da citotoxina inerolisina, que oferece proteção limitada contra a disbiose vaginal e infecções sexualmente transmissíveis com prognóstico desfavorável na gravidez.⁽¹⁹⁾

Mulheres americanas assintomáticas em idade reprodutiva apresentaram o ambiente vaginal com prevalência de *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* e *L. gasseri*. Apresentaram microbiota vaginal dominada por lactobacilos em 80,2% as asiáticas, 89,7% as brancas, 59,6% as hispânicas e 61,9% as negras, donde especula-se a possibilidade dessa diferença ser determinada por particularidades genéticas entre os hospedeiros.⁽²⁰⁾

Na avaliação de Ravel e cols., o *L. iners* foi o mais frequente na população feminina por eles estudada, seguida do *L. crispatus*, *L. jensenii* e *L. gasseri*. Utilizando sequenciamento de genes 16S RNA, Ravel e cols. apresentaram uma proposta de classificação que diferencia o microbioma vaginal em cinco tipos diferentes denominado *Community State Types* (CST), com os tipos I, II, III e V dominados por *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* e *L. jensenii* respectivamente com pouca heterogeneidade microbiana, e subdividiu o tipo CST IV em A e B, estes associados a maior diversidade, onde o CST IV-A apresenta baixa quantidade de lactobacilos, coabitando com bactérias estritamente anaeróbias ou facultativas como *Anaerococcus*, *Corynebacterium*, *Fingoldia* e *Streptococcus*, e CST IV-B praticamente desprovido na totalidade de lactobacilos, sendo os componentes mais abundantes os gêneros *Atopobium*, *Prevotella*, *Parvimonas*, *Sneathia*, *Gardnerella*, *Mobiluncus* e *Peptoniphilus*, habitualmente associados à vaginose bacteriana, e relata que o CST-IV é mais prevalente em mulheres africanas e latino-americanas.⁽²¹⁾

Os lactobacilos produzem substâncias antimicrobianas (H_2O_2 e bacteriocinas), e inibem a aderência de fungos às células vaginais, assim como competem por receptores e nutrientes. Sua depleção está associada à doença pélvica, infecção pós-cirúrgica, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, corioamnionites e displasia cervical.⁽²²⁾ Contudo, algumas mulheres podem apresentar proliferação anômala de lactobacilos, de etiologia desconhecida, com aumento excessivo no número de lactobacilos, que promovem extensa citólise nas células intermediárias do epitélio escamoso vaginal, nominado de vaginose citolítica (VC), com grande produção de ácido láctico e consequente pH mais baixo que o normal. As células intermediárias do epitélio escamoso vaginal produzem glicogênio/glicose e por isso são mais acometidas pela citólise por favorecer o sobre crescimento de lactobacilos em sua superfície, cujo predomínio se dá na fase pré-menstrual, na gravidez e no início da menopausa, e como o estrogênio influencia nessa produção de glicogênio sugere-se influência hormonal na fisiopatologia da VC.⁽⁷⁾

Existem evidências da formação de dois tipos de ácido láctico no ecossistema vaginal: o ácido láctico-levôgiro (AL-L) e o ácido láctico-dextrôgiro (AL-D). O AL-L não só mantém a acidez vaginal como ativa a subclasse Th17 dos linfócitos T, estimula as células escamosas vaginais a liberar citocinas pró-inflamatórias na presença de ARN viral e é um potente inibidor das bactérias associadas à vaginose bacteriana. Produzem AL-D *L. crispatus*, *L. gasseri* e *L. jensenii* e teoriza-se que o *ratio* AL-L/AL-D pode regular a produção local de um indutor da metaloproteinase da matriz extracelular (EMMPRIN) pelas células epiteliais, um cofator essencial no transporte de monocarboxilato-1, receptor responsável pela regulação dos níveis intracelulares de ácido láctico e prevenção da morte celular mediada pelo ácido.⁽²³⁾

Na VC, o nível de AL-L está elevado, mas os níveis de AL-D não, sugerindo que a citólise seria devida ao excesso de AL-L que, na ausência de um aumento concomitante de AL-D, levaria a uma redução do pH intracelular e à indução de necrose celular.⁽²³⁾ A prevalência de VC é estimada entre 1%-7% com pico de incidência na idade reprodutiva.⁽⁷⁾ Pesquisadores concluíram que mulheres com menos relações sexuais por semana têm mais casos de VC em oposição às trabalhadoras do sexo com microbiota vaginal formada por outros tipos de bactérias sem diagnóstico de VC.⁽²⁾ Uma patologia que mimetiza a VC é a lactobacilose, uma entidade rara que apresenta um aumento modesto da carga bacteriana lactobacilar por morfotipo longo, sem citólise com menos de dez polimorfonucleares por campo em microscopia, enquanto que a VC é causada por elevação no número de lactobacilos, com citólise e a mesma quantificação de polimorfonucleares que na lactobacilose.⁽⁷⁾

Os sintomas de VC e sua intensidade podem ser cíclicos, mais pronunciados na fase lútea, com ausência de dor vulvar, com corrimento vaginal abundante, esbranquiçado, sem odor, leitoso e grumoso e pH vaginal inferior a 4,2.⁽⁷⁾ Os sinais e sintomas são insuficientes para estabelecer um diagnóstico correto de VC, o que explica os erros diagnósticos frequentes. Assim, o diagnóstico laboratorial de VC dá-se pela presença exclusiva de numerosa microbiota lactobacilar sem outro tipo de microrganismo, com citólise constatada e lactobacilos aderentes aos fragmentos das células que podem ser confundidos com *clue cells* típicas de vaginose bacteriana.⁽⁷⁾

Constatou-se que trinta (15%) mulheres que participaram deste estudo enquadraram-se no diagnóstico laboratorial de VC, com presença acentuada de lactobacilos, e, destes, 93% apresentando morfotipo curto pelo Gram, escassa presença de polimorfonucleares na presença de citólise pelo Papanicolaou.

Em se tratando do câncer cervical, o papilomavírus humano (HPV) é o fator ambiental responsável pelo desenvolvimento desse tumor. A probabilidade de uma mulher adquirir uma infecção pelo HPV ao longo da vida é de 80%, contudo, mais de 90% destas infecções resolvem-se espontaneamente através do sistema imunitário inato. Assim, uma pequena proporção de mulheres desenvolve lesões precursoras ou malignas.⁽¹⁵⁾

O pico de incidência da infecção por HPV ocorre aos 20 anos de idade, talvez devido à maior imaturidade do epitélio cervical em adolescentes e jovens adultas,⁽¹⁵⁾ podendo contribuir para a maior susceptibilidade à persistência da infecção, a *Gardnerella Vaginalis* nos microbiomas do tipo CST IV.⁽¹⁶⁾ Parece evidente a importância do microbioma vaginal como fator de proteção ou persistência do HPV com consequentes lesões e desenvolvimento do câncer cervical.⁽¹⁵⁾

Um maior *ratio* do isômero L em relação ao isômero D nos CST III e IV provoca uma indução de uma metaloproteinase da matriz extracelular (EMMPRIN) e ativação da metaloproteinase da matriz (MMP-8) com efeitos danoso à integridade do epitélio cervical, vindo a aumentar a permissividade dos queratinócitos basais à invasão pelo HPV.⁽¹⁶⁾

Já o CST-II associa-se à maior rapidez na resolução da infecção pelo HPV, a qual é rica em *L. gasseri*,⁽¹⁶⁾ responsável pela produção de gasserina, uma bacteriocina com atividade protetora contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.^(15,16) *L. crispatus* e *L. reuteri* também produzem gasserina,⁽¹⁵⁾ assim como as bacteriocinas, lactocinas e crispsinas.⁽²¹⁾

Microbiota vaginal dominada por *L. crispatus* apresenta o pH vaginal mais baixo, por ser esta espécie uma das maiores produtoras de ácido láctico,⁽²¹⁾ inibindo a colonização por outras espécies, por isso está associado a

menores taxas de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), incluindo o HPV.^(15,16)

Mulheres HPV positivas apresentam maior diversidade bacteriana em relação a mulheres sem HPV, além de menor proporção de lactobacilos,^(15,16) assim como consideram a possibilidade da espécie *Sneathia* ser um marcador microbiológico da infecção por HPV.^(15,16)

Mitra e cols. constataram que portadoras de lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL), lesão intraepitelial de alto grau (HSIL) e carcinoma invasivo/invasor apresentam incidência duas, três e quatro vezes maior de CST-IV, respectivamente, quando comparadas com mulheres saudáveis,^(15,16) com associação concomitantemente à maior gravidade das lesões a ausência de CST-I, fator que pode ser indício de ação protetora deste CST contra o HPV.^(15,16) Ainda o mesmo estudo identificou maior risco para o desenvolvimento de lesões precursoras na combinação entre a presença de *Anaerococcus vaginae*, *Gardnerella vaginalis* e *Lactobacillus iners* com a ausência de *Lactobacillus crispatus*.⁽²⁴⁾

Risco seis vezes superior ao normal de aquisição de LSIL e HSIL associado à escassez de *Lactobacillus crispatus* e com presença intensa de *Atopobium vaginae* foi apresentado por Oh e cols.⁽²⁴⁾

São crescentes as evidências que associam a maior diversidade microbiana e a redução dos gêneros de lactobacilos, à exceção de *Lactobacillus iners* à predisposição e à persistência da infecção pelo HPV e à maior gravidade das lesões.^(15,16)

Lesões pré-cancerosas e o câncer cervical em estágio inicial ou avançado são pesquisados pelo método de Papanicolaou que também é útil e importante no reconhecimento das alterações inflamatórias designadas pelo Sistema Bethesda, como alterações celulares reativas,⁽²⁵⁾ possibilitando avaliar a intensidade da reação inflamatória, acompanhar sua evolução e, em certos casos, determinar o agente causal,⁽²⁵⁾ assim acrescentando importantes informações que, em algumas circunstâncias, são cruciais para o estabelecimento do diagnóstico.

Sob o efeito persistente de infecções microbianas e reações inflamatórias, tanto as células escamosas quanto colunares podem sofrer alterações degenerativas, geralmente mudanças inespecíficas, mas que auxiliam na interpretação adequada de alterações celulares mais sérias.⁽²⁵⁾

As alterações celulares reativas encontradas neste estudo na presença exclusiva de lactobacilos foram a citólise (55%), edema nuclear (67%), cariomegalia (21%), binucleação (40%), micronúcleo (2,5%) e paraqueratose (52%). Esse trabalho quantificou as alterações reativas e considerou como positiva a presença das mesmas, mesmo que em forma bastante escassa, provavelmente o motivo que justifica percentuais elevados em relação à maioria das publicações na área.

A citólise é o resultado da morte celular quando da proliferação incompleta do epitélio escamoso vaginal (células intermediárias) devido ao excesso de lactato presente no microbioma vaginal na presença de lactobacilos. Cerca de 50% das amostras deste estudo apresentaram citólise, e, destas, 63% dessa alteração reativa ocorreu na presença exacerbada de lactobacilos, e em 6% com escassez de microbiota lactobacilar constatou-se exacerbada citólise, fato incomum na rotina laboratorial.

O edema nuclear apresenta o núcleo de uma a duas vezes aumentado em tamanho, porém, às vezes, pode apresentar-se maior, geralmente observadas em células escamosas do tipo superficial ou intermediária. Apesar do aumento do tamanho nuclear, a cromatina é finamente e uniformemente granular e, por não se fazer acompanhar de hiper cromasia ou irregularidade da membrana nuclear, não representa uma lesão escamosa significativa para a avaliação de neoplasias.⁽²⁶⁾ Neste estudo, o edema nuclear apresentou-se com mais frequência associado a outras alterações reativas e apenas em oito (4%) de forma isolada.

Este estudo considerou cariomegalia as células que apresentaram alterações classificadas como ASC-US por Bethesda, que são alterações celulares mais pronunciadas do que as alterações reativas benignas, com marcante aumento nuclear, apresentando variação nuclear e binucleação; contudo, são quantitativas e qualitativamente menos evidentes que LSIL e HSIL, não sendo suficientes para um diagnóstico de neoplasia intraepitelial.⁽²⁷⁾ Esta alteração não foi observada isoladamente neste estudo, mas concomitantemente a outras alterações celulares.

Binucleação é o resultado da divisão nuclear sem a divisão celular que pode ocorrer quando da regeneração tissular rápida. Considerada como um critério não clássico em citologia para identificação do HPV,⁽²⁸⁾ neste estudo foi mais frequente concomitante a outras reações celulares, ocorrendo de forma isolada em 1% das amostras.

Em relação ao micronúcleo, estudos ocasionais têm demonstrado aumento da frequência dessa alteração reativa celular no câncer cervical invasivo, sendo sugerido a possibilidade de um score do micronúcleo na esfoliação de células cervicais como um critério adicional para o estabelecimento de risco de câncer.⁽²⁹⁾ O micronúcleo tem sido usado como biomarcador de dano em cromossomos, instabilidade do genoma e risco de câncer, integrando mutações adquiridas e susceptibilidade genética para mutações.⁽²⁹⁾ Este estudo verificou a presença de micronúcleo em cinco (2,52%) amostras, o qual não se deu de forma isolada, mas na presença de outras alterações como paraqueratose, edema nuclear, cariomegalia e binucleação.

A paraqueratose é uma alteração reativa benigna causada por irritação crônica, onde as células escamosas aparecem queratinizadas⁽²⁶⁾ e, às vezes, é observada em as-

sociação com infecções por HPV, considerado um achado importante em casos sem fundo inflamatório, caracterizado pela presença de núcleos frequentemente picnóticos e hiper cromáticos com citoplasma eosinofílico escuro, geralmente associado a um epitélio escamoso relativamente maduro.

Casos de paraqueratose ou hiperqueratose devem ser reexaminados, pois podem sobrepor uma alteração anormal, como displasia ou carcinoma de células escamosas.⁽³⁰⁾ Neste estudo foi observado com mais frequência a paraqueratose concomitante com outras alterações celulares como binucleação, cariomegalia, micronúcleo e edema nuclear.

O exame citológico cervical pelo Papanicolaou tem sido a melhor estratégia de saúde pública para a detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas e na identificação de alterações citomorfológicas relacionadas ao HPV. Atualmente existe grande preocupação em torno da detecção citológica precoce desta infecção e também com a melhoria do diagnóstico citológico, pois em países em desenvolvimento a triagem citológica vem falhando em promover a redução na incidência de câncer cervical, sendo uma das causas a limitação de sensibilidade do método. Com isto, tem-se estudado a introdução de novos critérios morfológicos, denominados não clássicos ou secundários, para diagnóstico citológico de HPV.⁽²⁵⁾

As alterações celulares reativas não clássicas, de natureza benigna são: aumento nuclear (cariomegalia); binucleação ou multinucleação, ocasionalmente; nucléolos únicos ou múltiplos; o citoplasma pode apresentar policromasia, vacuolização ou halos perinucleares. Muitas vezes um núcleo benigno pode assumir proporções gigantescas com aumento do conteúdo de cromatina porém sem critério conspicuo de malignidade.⁽²⁵⁾

O achado de quatro ou mais dos critérios não clássicos pode ser suficiente para concluir infecção por HPV. Collaço e Pinto preconizam que, para confirmar a presença do HPV, existe a necessidade de pelo menos dois critérios, sendo que um deles deve ser clássico.⁽³¹⁾ Quando observados mais de três critérios não-clássicos, pode ser relatada a presença do vírus.⁽³¹⁾

Este estudo verificou a presença de critérios não clássicos de natureza benigna: o edema nuclear, a binucleação e a cariomegalia; além disso, a paraqueratose, que tem sido implicada na presença de HPV, assim como a presença de micronúcleo. A presença de critérios não clássicos, de micronúcleo e de paraqueratose se fizeram presentes em amostras com dois critérios simultaneamente em cinquenta (25%), com três alterações reativas simultâneas em oito (4,0%) e com quatro alterações reativas celulares em quatro (2,0%).

O aprimoramento no diagnóstico citológico de infecção cervical por HPV é de grande importância. As dificul-

dades diagnósticas e o fato de uma parte das infecções por HPV serem assintomáticas dificultam as estimativas de prevalência,⁽²⁶⁾ o que torna recomendável a introdução de critérios não clássicos de HPV a fim de aumentar a sensibilidade do exame citológico.⁽³²⁾

Franco relata que, com a utilização dos critérios não clássicos associados aos clássicos na leitura de esfregaços cervicovaginais, a detecção de HPV aumentou sensivelmente, sendo que 80,7% dos NIC I, 84,6% dos NIC II, 66,6% dos NIC III e 52,1% dos carcinomas cervicais passaram a apresentar estigmas que sugeriam associação com HPV.⁽³³⁾

Como a citologia é um método que se baseia nas alterações celulares usualmente associadas à infecção por HPV, às vezes não suficientemente específicas para este agente, casos da infecção viral podem não diferir morfológicamente de reações não específicas ou alterações inflamatórias.⁽³⁰⁾ Deve-se com isto relacionar que um número razoável de casos previamente selecionados como inflamatórios podem ser considerados, aplicando-se os critérios não clássicos, como infecção subclínica ou latente por HPV.⁽³⁴⁾

A tendência mundial é realizar o rastreamento do câncer cervical pelo teste HPV com citologia reflexiva nos casos de HPV positivo, e neste caso a inserção dos critérios não-clássicos para avaliação dos esfregaços HPV positivo podem aumentar a sensibilidade do teste citológico no acompanhamento clínico.

CONCLUSÃO

Este estudo avaliou amostras cujo microbioma vaginal esteve constituído exclusivamente por lactobacilos na coloração de Gram, tidos como protetores contra agentes agressores externos ao ambiente vaginal. Contudo a presença de alterações reativas celulares não clássicas foi observada em percentual significativo das amostras trabalhadas.

As alterações reativas celulares consideradas critérios não clássicos pra HPV encontradas nesse trabalho foram edema nuclear, cariomegalia, binucleação e paraqueratose.

Certamente estudos longitudinais se fazem necessários a fim de preencher as lacunas deste estudo, contudo a reavaliação do valor dos critérios não clássicos a fim de aumentar a sensibilidade dos testes citológicos no rastreamento de câncer cervical, principal no advento da citologia reflexiva nos teste HPV, é digno de reflexão.

Abstract

Objective: Identify predominant cells reactive changes against the inflammatory infiltrate and the lactobacillary vaginal morphotype.

Methods: Qualitative descriptive study, calculated by chi-square with

198 samples. Cervicovaginal scrapings were realized by the Papanicolaou, and vaginal pouch fundus secretion to investigate the vaginal microbiota by Gram. **Results:** Short form of lactobacilli in 186 (93.9%) samples and long in 12 (6.1%). Inflammatory infiltrate by Gram, scarce in 90 (45.45%) and Papanicolaou in 82 (41.04%). Fagocytosis by Gram, scarce in 51 (25.76%). Papanicolaou cells reactive changes: scarce cytolysis (23.74%), moderate nuclear swelling (35.86%), scarce caryomegaly (13.64%), scarce binucleation (35.35%), scarce micronucleus (2.52%) and moderate parakeratosis (23.74%). Significant chi-square between the quantification of inflammatory infiltrate by Gram and Papanicolaou with $p = 0.037$. 30 (15%) were in the laboratory diagnosis of CV. Non-classical criteria, and micronucleus and parakeratosis present in samples with two criteria simultaneously in 25%, three simultaneous in 4.0% and four simultaneous in 2.0%. **Conclusion:** Non-classical criteria may increase the sensitivity of cytological tests in the advent of reflexive cytology in the HPV tests.

Keywords

Microbiota; Lactobacillus; Papanicolaou test

REFERÊNCIAS

- Andrist LC. Vaginal health and infections. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2001 May-Jun;30(3):306-15.
- Hutti MH, Hoffman C. Cytolytic vaginosis: an overlooked cause of cyclic vaginal itching and burning. *J Am Acad Nurse Pract.* 2000;12(2):55-7. DOI: 10.1111/j.1745-7599.2000.tb00284.x
- Giraldo PC, Feitoza SBN, Gonçalves AKS, Cornetta MCM, Junior JE, Tristão AR. Resposta imune celular da mucosa vaginal às vulvovaginites. DST - J bras Doenças Sex Transm. 2006;18(4):263-265.
- Martina R, Soberóna N, Vázquez F, Suáreza JE. La microbiota vaginal: composición, papel protector, etecção etecção y perspectivas terapêuticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26(3):160-7.
- Brolazo EM, Simões JÁ, Nader MSJ, Gregoracci GB, Marconi C. Prevalência e caracterização de espécies de lactobacilos vaginais em mulheres em idade reprodutiva sem vulvovaginite. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* [Internet]. 2009 Apr;31(4):189-195. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032009000400006&lng=en.
- Araújo SR. Citologia Cérvico-Vaginal Passo a Passo: Atlas fotográfico com mais de 690 imagens. 1ª ed. Curitiba: Associação Paranaense de Patologia APP; 2010.
- Cibley LJ, Cibley LJ. Cytolytic vaginosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Oct;165(4 Pt 2):1245-9. DOI: 10.1016/s0002-9378(12)90736-x
- French JI, McGregor JA. Bacterial vaginosis infections diseases in women. In: Faro S, Soper DE, editors. *Infectious diseases in women.* Philadelphia: WB Saunders; 2001; 221-39.
- Reddy G, Altaf M, Naveena BJ, Venkateshwar M, Kumar EV. Amyolytic bacterial lactic acid fermentation: a review. *Biotechnol Adv.* 2008; 26(1): 22-34. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2007.07.004
- Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA. *Microbiologia médica de Jawetz, Melnick e Adelberg.* 25ª. Ed. Porto Alegre: Editora AMGH; 2012.
- Soares R, Vieira-Baptista P, Tavares S. Vaginose citolítica: uma entidade subdiagnosticada que mimetiza a candidíase vaginal. *Acta Obstet Ginecol Port* [Internet]. 2017 Jun;11(2):106-112. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-58302017000200007&lng=pt&nrm=iso
- Cerikcioglu N, Beksac MS. Cytolytic vaginosis: misdiagnosed as candidal vaginitis. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2004;12(1):13-16. doi: 10.1080/10647440410001672139
- Neves JJ, Felczak C, dos Santos KMB, Ito CMS, Machado EP. Prevalência de citólise em preparados cervicovaginais no exame Papanicolaou. In: *Anais do 14º CONEX - Conversando sobre Extensão;* 2016 jul; Ponta Grossa; Brasil Ponta Grossa: UEPG; 2016.
- Yoshizawa DH, Anjos JF, Machado EP. A presença de binucleação na citopatologia cervical frente à microbiota vaginal. In: *Anais do 16º CONEX - Conversando sobre Extensão;* 2018 jul; Ponta Grossa; Brasil Ponta Grossa: UEPG; 2018.
- Kyrgiou M, Mitra A, Moscick AB. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Transl Res.* 2017 Jan;179:168-182. doi: 10.1016/j.trsl.2016.07.004
- Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome.* 2016 Nov 1;4(1):58.
- Shimp L. A vaginal and vulvovaginal disorders. In: Berardi RR, De Simone EM, Newton GD et al. *Handbook of nonprescription drugs.* 13ª ed. Washington: American Pharmaceutical Association; 2002; 129-147.
- Boyd MA, Antonio MA, Hillier SL. Comparison of API 50 CH strips to whole-chromosomal DNA probes for identification of *Lactobacillus* species. *J Clin Microbiol.* 2005 Oct; 43(10): 5309-11. doi: 10.1128/JCM.43.10.5309-5311.2005
- Vaneechoutte M. *Lactobacillus iners*, the unusual suspect. *Res Microbiol.* 2017 Nov-Dec;168(9-10):826-836. doi: 10.1016/j.resmic.2017.09.003.
- Mendes-Soares H, Suzuki H, Hickey RJ, Forney LJ. Comparative functional genomics of *Lactobacillus* spp. reveals possible mechanisms for specialization of vaginal lactobacilli to their environment. *J Bacteriol.* 2014 Apr;196(7):1458-70. doi: 10.1128/JB.01439-13
- Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108 Suppl 1:4680-7. doi: 10.1073/pnas.1002611107.
- de Castro-Sobrinho JM, Rabelo-Santos SH, Figueiredo-Alves RR, Derchain S, Sarian LO, Pitta DR, et al. Bacterial vaginosis and inflammatory response showed association with severity of cervical neoplasia in HPV-positive women. *Diagn Cytopathol.* 2016 Feb; 44(2):80-6. doi: 10.1002/dc.23388.
- Beghini J, Linhares IM, Giraldo PC, Ledger WJ, Witkin SS. Differential expression of lactic acid isomers, extracellular matrix metalloproteinase inducer, and matrix metalloproteinase-8 in vaginal fluid from women with vaginal disorders. *BJOG.* 2015;122(12):1580-5. doi: 10.1111/1471-0528.13072.
- Oh HY, Kim BS, Seo SS, Kong JS, Lee JK, Park SY, et al. The association of uterine cervical microbiota with an increased risk for cervical intraepithelial neoplasia in Korea. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Jul;21(7):674.e1-9. doi: 10.1016/j.cmi.2015.02.026.
- Nayar R, Wilbur DC. *The Bethesda System for reporting cervical cytology: definitions, criteria and explanatory notes.* 3ª. Ed. Springer editors; 2015.
- Cibas ES, Ducatman BS. *Cytology: diagnostic principles and clinical correlates.* 4ª Ed. Elsevier; 2014.
- Koss GL, Gompel C. *Introdução à citopatologia ginecológica com correlações histológicas e clínicas.* 1ª Ed. São Paulo: Rocca; 2006; 66-67.
- Jordão AV, Ruggeri LS, Chiucheta, GIR, Piva S, Consolaro MEL. Importância da aplicação de critérios morfológicos não-clássicos para o diagnóstico citológico de papilomavírus humano. *J Bras Patol Med Lab.* Rio de Janeiro. 2003;39(1):81-89.
- Nersesyan AK. Possible role of the micronucleus assay in diagnostics and secondary prevention of cervix cancer: a mini review. *Cytol. Genet.* (2007) 41: 317. <https://doi.org/10.3103/S0095452707050106>
- Bibbo M, Wilbur DCW. *Comprehensive cytopathology: The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology.* 3ª. Ed. WB. Saunders; 2008.
- Forney LJ, Ravel J. Community Ecology and the Vaginal Microbiome. *Microbial Ecology in States of Health and Disease: Workshop Summary.* {livro na internet} (acesso em 15 de out 2018) Disponível em <https://www.nap.edu/read/18433/chapter/13>

32. Vince A, Ivanisevic M, Harni V, Skalko D, Jeren T. Molecular detection of human papillomavirus in women with minor grade cervical cytology abnormalities. *J Clin Virol.* 2001;20(1-2):91-4.
33. Franco EL. Epidemiologia do câncer mamário ginecológico. In: Arao, FS. *Tratado de Oncologia Genital e Mamária.* São Paulo: Roca; 1995; 3-16.
34. Carvalho JLL, Oyakawa NI. *Consenso Brasileiro de HPV.* 1ª ed. São Paulo: BG Cultural; 2000; 49-57.

Correspondência

Juliane Jagas Neves

*Av. General Carlos Cavalcanti, 4748, bairro Uvaranas
84030-900 – Ponta Grossa-PR, Brasil*

Prevalência de anemia microcítica hipocrômica em pacientes atendidos no Posto de Saúde da Vila Mutirão e assistidos pelo laboratório da PUC - Goiás, no período de agosto a outubro de 2018

Hypochromic microcytic anemia prevalence in patients attended at Vila Mutirão Health station and assisted by the PUC - Goiás laboratory from August to December, 2018

Aline Aparecida Araujo Castro¹

Frank Sousa Castro²

Resumo

Objetivo: Avaliar a prevalência de anemia microcítica hipocrômica de pacientes atendidos no Posto da Vila Mutirão do laboratório clínico da PUC-GO no período de agosto a dezembro de 2018. **Métodos:** O delineamento do estudo foi do tipo transversal, com base em um levantamento de dados a partir de indivíduos atendidos no Posto da Vila Mutirão, localizado na região noroeste de Goiânia-GO, no período de agosto de 2018 a outubro de 2018. **Resultados:** Foram coletadas 1.399 amostras de pacientes atendidos no Posto da Vila Mutirão de Goiânia - GO de ambos os sexos e de diversas idades. Os valores de VCM e HCM foram mensurados para todos os pacientes coletados. Os resultados obtidos foram divididos em quatro faixas etárias (1 a 10 anos; 11 a 20; 21 a 60 anos; 61 a 98 anos). A média geral do VCM dos pacientes com idade de 1 a 10 anos de ambos os sexos foi de 77,0 fL e HCM de 26,7 pg. Nos pacientes com idade de 11 a 20 anos, o VCM foi de 83,8 fL e HCM de 28,7 pg. Pacientes com idade de 21 a 60 o VCM foi de 85,4 fL e HCM foi 29,1 pg. E, por fim, os pacientes com idade de 61 a 98 anos, o VCM foi de 86,9 fL e HCM foi de 29,4 pg. **Conclusão:** Foi observada uma prevalência elevada de anemia microcítica hipocrômica em crianças de 1 a 10 anos de idade

Palavras-chave

Anemia; eritrócitos; prevalência

INTRODUÇÃO

A anemia é definida com uma concentração baixa de hemoglobina, esta é responsável pelo transporte de oxigênio para o corpo e para o cérebro. Redução da prevalência da anemia é uma meta global devido às consequências sociais e de saúde significativas a longo prazo. A anemia prejudica a capacidade física e o desempenho no trabalho em todas as faixas etárias,⁽¹⁾ e dentre os sintomas temos, como exemplo, a fadiga, que leva a um mal desempenho físico do paciente.^(2,3,4)

Anemia é caracterizada por hemácias e hemoglobina no organismo abaixo dos seus valores referenciais. É uma situação que comumente abrange toda a população. Na série vermelha, a hemoglobina é avaliada pela sua dosagem, sendo que essa proteína possui quatro cadeias

polipeptídicas e um anel heme que contém ferro na sua forma reduzida.⁽⁵⁾

A concentração de hemoglobina (Hb) é uma situação crítica para quadro de anemia, e as distribuições normais de Hb variam com a idade, sexo, estilo de vida, raça/etnia, status socioeconômico, diferença regional e outras causas.⁽⁶⁾

A anemia é mais frequente entre os idosos e a prevalência aumenta com o avanço da idade. Nessa população, a anemia ocorre devido à diminuição de atividade física, aumento da fragilidade corporal, das hospitalizações sucessivas, do comprometimento mental e aumento de distúrbios fisiológicos associados à idade.⁽⁷⁾

A alta prevalência de anemia é considerada um problema de saúde pública nos países em desenvolvimento.⁽⁸⁾ No mundo todo, a anemia atinge 1,62 bilhão de pessoas, o que é estipulado em cerca de 25% da população mundi-

¹Graduanda. Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUCGO). Goiânia-GO, Brasil

²Mestre. Professor/Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUCGO). Goiânia-GO, Brasil.

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

Recebido em 18/06/2019

Artigo aprovado em 08/08/2019

DOI: 10.21877/2448-3877.201900867

al,⁽⁹⁾ e cerca de 10% dos doadores de sangue dessa população são excluídos devido à baixa hemoglobina na avaliação do prognóstico.^(10,11,12)

A presença de hemácias com volume corpuscular médio (VCM) diminuído representa a redução da síntese de hemoglobina, resultando em várias causas. Pode ter como causa defeitos na captação ou disponibilidade de ferro para a hemoglobina, ou na síntese de heme. A anemia hipocrômica microcítica pode provir de um defeito nos genes da globina (hemoglobinopatias).⁽⁵⁾

A anemia microcítica e hipocrômica é um tipo de anemia em que as hemácias circulantes estão diminuídas no seu tamanho normal (microcítica) e têm uma coloração mais clara devido à diminuição do ferro na molécula de hemoglobina (hipocrômica).⁽¹³⁾ Isso pode estar relacionado com a diminuição de ferro na dieta, má absorção de ferro do intestino, perda de sangue aguda e crônica, alta necessidade de ferro em determinadas situações, como gravidez ou recuperação de um grande trauma ou cirurgia.^(14,15)

O ferro é um constituinte importante nos processos metabólicos envolvidos na oxigenação tecidual. O ser humano possui em média 3-5 gramas de ferro no sangue. Quando se tem uma dieta padrão pode-se absorver até 15 mg de ferro por dia. O intestino delgado é um ambiente ácido, o que ajuda na absorção de ferro. Portanto, a absorção é aumentada pelos compostos ácidos, como o ácido ascórbico. Quantidade excessiva de ferro é armazenada como ferritina, um fornecedor de ferro, e facilmente disponível.^(16,17)

A causa mais frequente de anemia microcítica hipocrômica é a deficiência de ferro. Este é o problema nutricional mais comum em todo o mundo, alcançando um nível alto em países desenvolvidos. Deste modo, 50% dos casos são o resultado da pouca ingestão de ferro.⁽¹⁸⁾

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi do tipo transversal, realizado com levantamento de dados a partir de pacientes atendidos no Posto de coleta da Vila Mutirão, localizado na cidade de Goiânia-GO, região noroeste, no período de agosto a outubro de 2018.

Foram analisados dados de 1.399 pacientes atendidos no Posto de coleta da Vila Mutirão do laboratório clínico da PUC-GO de ambos os sexos com idades de 1 a 98 anos, dos quais foram incluídos apenas dados que constavam em seu pedido médico (Hemograma), além de dados como idade e sexo. A avaliação hematológica foi realizada no equipamento Sysmex XE-2100D da seção de Hematologia do laboratório. Foram classificados pacientes portadores de anemia microcítica hipocrômica aqueles que apresentaram VCM e HCM abaixo do valor de referência 82,00 fL a 92,00 fL ; 27,00 pg a 34,00 pg respectivamente.

A coleta do material foi feita no período matutino, e o paciente não precisa necessariamente estar em jejum, quando em seu pedido médico consta apenas o exame de Hemograma. Foram utilizados tubos com anticoagulante EDTA (ácido etileno diamino tetra-acético), o qual é recomendado para rotinas de hematologia por ser o melhor anticoagulante para a preservação da morfologia celular, e adaptadores a vácuo.

RESULTADOS

As concentrações de VCM e HCM dos pacientes foram mensuradas para todos os pacientes coletados. Os resultados obtidos foram divididos em quatro faixas etárias (1 a 10 anos; 11 a 20 anos; 21 a 60 anos; 61 a 98 anos).

Na faixa etária de 1 a 10 anos, resultou em 163 pacientes (98 sexo feminino e 65 sexo masculino). Em adolescentes, na faixa etária de 11 a 20 anos, resultou em 146 pacientes (101 sexo feminino e 45 sexo masculino). Em pacientes adultos com 21 a 60 anos, resultou em 823 pacientes (615 sexo feminino e 208 sexo masculino). E, por fim, na faixa etária de 61 a 98 anos, resultou em 267 pacientes (179 sexo feminino e 88 sexo masculino).

A Tabela 1 demonstra a média geral do VCM e HCM dos pacientes com idade de 1 a 98 anos de ambos os sexos.

A Tabela 2 classifica por faixa etária a porcentagem de VCM ou HCM diminuídos.

A Tabela 3 demonstra a porcentagem dos pacientes que possuem tanto o VCM quanto o HCM diminuídos de acordo com o valor de referência.

Tabela 1 - Média Geral do VCM e HCM

Faixa Etária	VCM	HCM
1 a 10 anos	77,0 fL	26,7 pg
11 a 20 anos	83,8 fL	28,7 pg
21 a 60 anos	85,4 fL	29,1 pg
61 a 98 anos	86,9 fL	29,4 pg

Tabela 2 - Porcentagem dos pacientes que possuem VCM ou HCM diminuídos

Faixa Etária	VCM	HCM
1 a 10 anos	86,6%	50,6%
11 a 20 anos	33,5%	17,8%
21 a 60 anos	20,2%	12,2%
61 a 98 anos	13,8%	7,4%

Tabela 3 - Porcentagem dos pacientes que possuem tanto VCM quanto HCM diminuídos.

Faixa Etária	VCM e HCM
1 a 10 anos	50,7%
11 a 20 anos	17,8%
21 a 60 anos	11,8%
61 a 98 anos	7,1%

DISCUSSÃO

A causa mais frequente de anemia microcítica hipocrômica é a deficiência de ferro na dieta. Porém, outras causas de anemias hereditárias podem também causar esta condição.^(8,19)

De fato, as anemias microcítica e hipocrômica com implicações hereditárias são importantes no sentido de se obterem conhecimentos relativos à antropologia e movimentos migratórios das populações, bem como contribuições para a saúde pública e para as políticas públicas de saúde.^(20,21)

O diagnóstico diferencial das anemias microcíticas e hipocrômicas é clinicamente importante, uma vez que apresentam causas, tratamento e prognóstico diferentes. Atualmente, a comprovação diagnóstica de anemia microcítica hipocrômica é obtida pela realização de exames que avaliam o metabolismo do ferro, a eletroforese de hemoglobina e a dosagem de HbA2.⁽²²⁾

O presente estudo confirma a alta prevalência de anemia microcítica hipocrômica em crianças de 1 a 10 anos de idade, com 50,7% em ambos os sexos. Essa prevalência pode estar relacionada ao fator fisiológico do crescimento. E também pode estar relacionada com as limitações da dieta, impostas pelo baixo poder aquisitivo das famílias e com a ingestão de alimentos pobres em ferro.⁽²³⁾

De acordo com um estudo realizado por Leitão GM et al.,⁽²³⁾ a prevalência da anemia segundo a dosagem da hemoglobina sérica em crianças internadas, na faixa etária de 1 a 10 anos de idade, foi de 38,7%, sendo mais prevalente em crianças de 1 a 5 anos.

Na pesquisa publicada por Carvalho et al.⁽²⁴⁾ foi realizado um estudo em 754 hemogramas de crianças de 0 a 12 anos analisados junto à UPA do Patronato. Em 220 crianças foi constatado registro de anemia (hemoglobina inferior a 11g/dL), sendo 29,17% do total. Constatou-se que não houve diferença significativa entre os gêneros (49,55% masculino e 50,45% feminino). Entre as crianças anêmicas, a faixa etária que predominou foi a de 0 - 2 anos (59,09%), seguida da faixa etária de 4 - 6 anos (25%). Também estão correlacionados os casos de anemia com o Volume Corpuscular Médio (VCM) apresentado em cada caso. A presença de microcitose predominou entre as crianças anêmicas (58,69%).

Em várias publicações demonstra-se que crianças até os 2 anos de idade são mais vulneráveis à anemia, sendo explicado pelo crescimento nessa faixa etária, pela alta prevalência de desmame precoce no país, pela falta de alimentos ricos em ferro na dieta da criança e pela maior prevalência de doenças como diarreia e infecções respiratórias nos primeiros anos de vida.⁽²⁵⁾

No presente estudo avaliamos que 17,8% dos pacientes na faixa etária de 11 a 20 anos de idade apresentaram anemia microcítica hipocrômica. Os principais problemas nutri-

cionais dos adolescentes são as deficiências de micronutrientes, em particular a deficiência de ferro e, dependendo do contexto, desnutrição ou obesidade e comorbidades.⁽²⁶⁾ Klinger et al. estudaram uma população de 1.013 crianças e adolescentes com idade de 7 a 14 anos em Salvador, BA, e detectaram uma prevalência de anemia de 24,5%.⁽²⁷⁾

Em nosso estudo, também foi realizada uma pesquisa com indivíduos de 21 a 60 anos de idade, com anemia microcítica hipocrômica com prevalência de 11,8% em ambos os sexos. Sendo que em indivíduos idosos de 61 a 98 anos de idade, a anemia microcítica hipocrômica demonstrou uma prevalência de 7,1%, dados que se aproximam de Barbosa et al., que estudaram 284 idosos com uma prevalência de 9,1%.⁽²⁸⁾

CONCLUSÃO

A anemia constitui um importante desafio de saúde nas crianças e adultos de várias faixas etárias, da população brasileira. Medidas devem ser tomadas em conjunto e monitoradas permanentemente para que se consiga êxito na prevenção e no controle da anemia nas atuais condições sociais e de desenvolvimento do País.

Ao observar os valores de Volume Corpuscular Médio (VCM) e Hemoglobina Corpuscular Média (HCM) de quatro diferentes faixas etárias, o presente estudo nos demonstra que a prevalência de anemia microcítica hipocrômica em crianças com 1 a 10 anos de idade é elevada, o que torna evidente a necessidade de se concentrarem esforços em uma melhor alimentação.

Neste estudo observa-se que, mesmo não sendo possível alcançar um diagnóstico definitivo da anemia microcítica e hipocrômica baseando-se apenas em índices hematimétricos, esses simples cálculos podem ser úteis no rastreamento da doença pelo médico clínico.

Abstract

Objective: To evaluate the prevalence of hypochromic microcytic anemia in patients attending the Vila Mutirão clinic in the PUC-GO clinical laboratory from August to December, 2018. **Methods:** The study design was of a cross-sectional type based on a survey of data from individuals attended at the Vila Mutirão Post, located in the northwest region of Goiânia-GO, from August 2018 to October 2018. **Results:** A total of 1,399 patient samples were collected from the Vila Mutirão Post Office Goiânia-GO of both sexes and of different ages. The values of VCM and HCM were measured for all patients collected. The results were divided into four age groups (1 to 10 years, 11 to 20, 21 to 60 years, 61 to 98 years). The overall mean MCV of patients aged 1 to 10 years of both sexes was 77.0 fL and HCM of 26.7 pg. In patients aged 11 to 20 years, VCM was 83.8 fL and HCM was 28.7 pg. Patients aged 21 to 60 VCM was 85.4 fL and HCM was 29.1 pg. And finally, patients aged 61-98 years, the VCM was 86.9 fL and HCM was 29.4pg. **Conclusion:** A high prevalence of hypochromic microcytic anemia has been observed in children 1 to 10 years of age.

Keywords

Anemia; erythrocytes; prevalence

REFERÊNCIAS

1. Lin TF, Huang JN, Cash HL. Comprehensive Review of Preschool Age Anemia in the Pacific Island Jurisdictions. *Hawaii J Med Public Health*. 2017;76(12):331-6.
2. Goldberg ND. Iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2013 Jun 4;6:61-70. doi: 10.2147/CEG.S43493.
3. Crary SE, Hall K, Buchanan GR. Intravenous iron sucrose for children with iron deficiency failing to respond to oral iron therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Apr;56(4):615-9. doi: 10.1002/pbc.22930. Erratum in: *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Apr;58(4):655.
4. Chen MH, Su TP, Chen YS, Hsu JW, Huang KL, Chang WH, et al. Association between psychiatric disorders and iron deficiency anemia among children and adolescents: a nationwide population-based study. *BMC Psychiatry*. 2013 Jun 4;13:161. doi: 10.1186/1471-244X-13-161.
5. Chaudhry HS, Kasarla MR. Microcytic Hypochromic Anemia. [Updated 2019 Mar 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470252/>
6. Zhang X, He Y, Xie X, Ji M, Ma X, Yu Z. Distribution of hemoglobin and prevalence of anemia in 10 ethnic minorities in China: A population-based, cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(50):e9286. doi: 10.1097/MD.00000000000009286
7. Westerlind B, Östgren CJ, Mölsted S, Midlöv P. Prevalence and predictive importance of anemia in Swedish nursing home residents - a longitudinal study. *BMC Geriatr*. 2016 Dec 2;16(1):206. DOI: 10.1186/s12877-016-0375-2
8. World Health Organization. (2008). *Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia*. / Edited by Bruno de Benoist, Erin McLean, Ines Egli and Mary Cogswell. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43894>
9. Dauar ET, Patavino GM, Mendrone Júnior A, Gualandro SF, Sabino EC, de Almeida-Neto C. Risk factors for deferral due to low hematocrit and iron depletion among prospective blood donors in a Brazilian center. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2015 Sep-Oct;37(5):306-15. doi: 10.1016/j.bjhh.2015.05.008
10. Mendrone A Jr, Sabino EC, Sampaio L, Neto CA, Schreiber GB, Chamone Dde A, Dorlhiac-Llacer PE. Anemia screening in potential female blood donors: comparison of two different quantitative methods. *Transfusion*. 2009 Apr;49(4):662-8. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.02023.x
11. Annen K, Delaney M, Leitch D, Mast AE. The health implications of low hemoglobin deferral in infrequent blood donors. *Transfusion*. 2015 Jan;55(1):86-90. doi: 10.1111/trf.12801.
12. Newman B. Improving the US blood supply and blood donation safety for both women and men. *Transfusion*. 2008 May;48(5):1032-5. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01664.x.
13. Warner MJ, Kamran MT. Anemia, Iron Deficiency. [Updated 2018 Nov 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448065/>
14. Beutler E. Distúrbios do metabolismo do ferro. In: *Williams Hematology*, editado por Kaushansky K, Beutler E, Seligsohn U, Lichtman MA, Kipps TJ, Prchal JT. Nova Iorque: McGraw-Hill Medical, 2010.
15. Ramakrishnan U. Prevalence of micronutrient malnutrition worldwide. *Nutr Rev*. 2002; 60 (Suppl): S46-S52.
16. Abu-Ouf NM, Jan MM. The impact of maternal iron deficiency and iron deficiency anemia on child's health. *Saudi Med J*. 2015 Feb; 36(2):146-9. doi: 10.15537/smj.2015.2.10289.
17. De Falco L, Sanchez M, Silvestri L, Kannengiesser C, Muckenthaler MU, Iolascon A, et al. Iron refractory iron deficiency anemia. *Haematologica*. 2013 Jun;98(6):845-53. doi: 10.3324/haematol.2012.075515.
18. Castro Frank S, Silva Nilzio A, Melo-Reis Paulo R, Dias-Penna Karlla GB, Silva Cláudio B, Brandão Natália AA et al. Prevalência de talassemias e hemoglobinas variantes em pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. [Internet]. 2008 Feb;30(1):24-28. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000100008&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842008000100008>.
19. Melo-Reis PR, Araújo LMM, Dias-Penna KGB, Mesquita MM, Castro FS, Costa SHN. A importância do diagnóstico precoce na prevenção das anemias hereditárias. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. [Internet]. 2006, 28(2):149-152. Acessível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842006000200017&lng=en.
20. Matos JF, Dusse LMS, Gomes KB, Stubert RVB, Ferreira MFR, Moreira RCN, et al. O hemograma nas anemias microcíticas e hipocrômicas: aspectos diferenciais. *J Bras Patol Med Lab*, v. 48, n. 4, p. 255-258, agosto 2012.
21. Zuffo CRK, Osório MM, Taconeli CA, Schmidt ST, Silva BHC, Almeida CCB. Prevalence and risk factors of anemia in children. *J. Pediatr. (Rio J.)* vol.92 no.4, p.353-360, Porto Alegre jul./ago. 2016.
22. Leitão GM, Logrado MHG, Ustra ECO. Anemia nutricional e variáveis associadas em crianças internadas em um hospital público. *Com. Ciências Saúde*. 2011; 22(3):239-246.
23. Carvalho AG, Lira PI, Barros Mde F, Aléssio ML, Lima Mde C, Carbonneau MA, et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in children of Northeast Brazil. *Rev Saude Publica*. 2010 Jun;44(3):513-9. DOI: 10.1590/s0034-89102010000300015
24. Silva LS, Giugliani ER, Aerts DR. Prevalência e determinantes de anemia em crianças de Porto Alegre, RS, Brasil. *Rev. Saúde Pública* [Internet]. 2001 Feb;35(1):66-73. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102001000100010&lng=en.
25. Deisle H, Chandra-Mouli V, Benoist B. Should adolescents be specifically targeted for nutrition in developing countries. To address which problems, and how? World Health Organization: Geneva.
26. Klinger EI, Reuter CP, Vargas VB, Predebon A, Silva R, Burgos MS. Prevalência de anemia em escolares de Santa Cruz do Sul - RS. *Revista Jovens Pesquisadores, Santa Cruz do Sul*, v. 3, n. 3, p. 113-121, 2013.
27. Barbosa Diana L., Arruda Ilma K. G., Diniz Alcides S. Prevalência e caracterização da anemia em idosos do Programa de Saúde da Família. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. [Internet]. 2006 Dec; 28(4): 288-292. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842006000400014&lng=en&nrm=isso

Correspondência

Aline Aparecida Araujo Castro
1ª Avenida, 1062-1222
Goiânia-GO, Brasil

Prevalência de parasitas em pacientes atendidos em laboratório de um centro universitário da cidade de Montes Claros, MG

Prevalence of parasites in patients attended in a university center laboratory of Montes Claros city, MG

Isabella Prates Caldeira¹

Isabela Moraes Machado Sales¹

Ana Clara Nobre Bessa¹

Ane Caroline Teixeira Santos Moura²

Kelma Dayana de Oliveira Silva Guerra³

Daniela Araújo Veloso Popoff⁴

Carlos Eduardo Mendes D'Angelis⁵

Geraldo Edson Souza Guerra Júnior⁶

Resumo

Objetivo: Analisar a prevalência de parasitas nos pacientes atendidos no laboratório de análises clínicas de uma clínica escola da cidade de Montes Claros-MG, no período de junho de 2016 a agosto de 2018 e determinar os principais parasitas encontrados, correlacionando-os com a faixa etária e sexo. **Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo e corte transversal, realizado por meio de uma pesquisa do histórico documental baseada nos laudos do laboratório, sendo utilizados cinco métodos de análises coprológicas. **Resultados:** Dentre os 909 exames parasitológicos analisados, 134 (14,7%) foram positivos, com prevalência no sexo feminino. O parasita mais encontrado foi o comensal *Entamoeba coli* (32,8%). Quanto aos casos de poliparasitismo, a associação mais encontrada foi de *Entamoeba coli* e *Entamoeba histolytica*. **Conclusão:** A prevalência de parasitas nos pacientes atendidos pelo laboratório escola no período estudado foi considerada elevada, a faixa etária mais acometida foi de 0 a 10 anos, o principal parasita comensal foi *Entamoeba coli* e o principal parasita patogênico foi *Entamoeba histolytica*.

Palavras-chave

Protozoários; promoção da saúde; prevalência

INTRODUÇÃO

Infecções parasitárias são doenças causadas por seres vivos que possuem a capacidade de retirar de outros organismos os recursos necessários para a sua sobrevivência.⁽¹⁾ Esses agentes etiológicos podem ser encontrados tanto na zona rural quanto na urbana.⁽²⁾ Três elementos são necessários para a infecção, o hospedeiro, o parasita e as condições ambientais, que compõem a tríade epidemiológica clássica de doenças parasitárias.⁽³⁾

De acordo com a OMS, cerca de 3,5 bilhões de pessoas estão infectadas por enteroparasitos. As doenças parasitárias e infecciosas ainda permanecem entre as principais causas de morte no mundo, com estimativa

entre 2 e 3 milhões de óbitos por ano.⁽¹⁾ Em 2004, *Giardia* e *Cryptosporidium* foram incluídos na "Iniciativa de Doenças Negligenciadas" da *World Health Organization* (WHO – Organização Mundial da Saúde), compreendendo um grupo heterogêneo de doenças parasitárias, bacterianas e virais que ocorrem principalmente nos países em desenvolvimento.⁽⁴⁾

No Brasil, desigualdades sociais significativas, juntamente com planejamento urbano, ainda forçam alguns grupos sociais a viver em condições precárias.⁽⁵⁾ As condições climáticas, a presença de vetores mecânicos e a falta de políticas públicas de saúde efetivas e de medidas de educação em saúde favorecem a manutenção e dispersão dos parasitas.⁽⁶⁾ Em algumas regiões do país, como o Nordeste, as parasitoses intestinais ainda são res-

¹Acadêmica do curso de Medicina Centro Universitário FIPMoc (UNIFIPMoc). Montes Claros-MG, Brasil.

²Farmacêutica, Colaboradora do laboratório do Núcleo de Atenção a Saúde e Práticas Profissionalizantes (NASPP). Montes Claros-MG, Brasil.

³Médica Anestesiologista, Pós-graduanda no Mestrado em Cuidado Primário em Saúde da Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes). Montes Claros-MG, Brasil.

⁴Doutora em Odontologia pela Universidade Federal de Minas Gerais, Professora do Centro Universitário FIPMoc (UNIFIPMoc) e Professora da Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes). Montes Claros-MG, Brasil.

⁵Biomédico, Doutor em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP, Professor do Centro Universitário FIPMoc (UNIFIPMoc) e Professor da Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes). Montes Claros-MG, Brasil.

⁶Biomédico, Mestre em Cuidado Primário em Saúde, responsável pelo Laboratório do Núcleo de Atenção a Saúde e Práticas Profissionalizantes - NASPP e colaborador do Centro Universitário FIPMoc (UNIFIPMoc). Montes Claros-MG, Brasil.

Instituição: Centro Universitário FIPMoc (UNIFIPMoc). Montes Claros-MG, Brasil.

Conflito de interesse: não há conflito de interesse

Recebido em 15/05/2019

Artigo aprovado em 08/08/2019

DOI: 10.21877/2448-3877.201900847

ponsáveis por altos índices de mortalidade devido a doenças diarreicas, principalmente em crianças menores de 5 anos de idade.⁽¹⁾ Os parasitas mais comuns no Brasil são: entre os helmintos, *Ascaris lumbricoides*, *T. trichiura* e *Ancilostomídeos*; entre os protozoários, *Entamoeba histolytica* e *Giardia lamblia*, que são patogênicos; entre os comensais, *Endolimax nana* e *Entamoeba coli*.⁽⁷⁾

A infecção por parasitas pode ser sintomática ou assintomática. Quando os sintomas estão presentes, normalmente tem-se diarreia, dores abdominais, febre, obstrução intestinal e retal. Além disso, podem também afetar o estado nutricional, causar pequenas hemorragias e consequentemente anemia. Em crianças, é válido ressaltar que pode também prejudicar a função cognitiva.⁽⁸⁾

Apesar dos avanços no desenvolvimento científico e tecnológico alcançados nos últimos anos, as doenças parasitárias ainda representam um significativo problema para a saúde da população.⁽⁹⁾ Essa afirmação pode ser verificada com dados da Pesquisa Nacional de Saneamento Básico (PNSB), realizada em 2008 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), que revela que o serviço de esgotamento sanitário nos municípios brasileiros ainda não chegou a uma condição satisfatória, alcançando apenas 55,2% das sedes municipais, o que influencia diretamente no aumento da incidência de parasitoses.⁽¹⁾

De um modo geral, as informações sobre a prevalência de parasitas no Brasil são escassas ou mesmo nulas para determinadas regiões. Quando existe, esta informação é fragmentada, desatualizada e as técnicas parasitológicas realizadas não são específicas.⁽¹⁰⁾ As parasitoses intestinais desencadeiam alterações no estado físico, no psicossomático e no social, interferindo na qualidade de vida da população portadora, em razão de maus hábitos higiênicos, condições sanitárias precárias entre outros fatores que elevam os riscos de infecção da população por parasitoses.

Diante do que foi exposto, despertou-nos o interesse em realizar um levantamento dos parasitas que foram identificadas no laboratório do Núcleo de Atenção à Saúde e de Práticas Profissionalizantes (NASPP) para que se possa ter um conhecimento mais aprofundado sobre a epidemiologia das parasitoses, sendo fundamental na construção e no aperfeiçoamento de ações para a melhoria do saneamento básico e da qualidade de vida da população.

O presente estudo tem como objetivo analisar a incidência de parasitas nos pacientes atendidos no laboratório de análises clínicas de uma clínica escola da cidade de Montes Claros-MG no período de junho de 2016 a agosto de 2018, e determinar os principais parasitas encontrados, correlacionando-os de acordo com a faixa etária e com sexo.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo é retrospectivo e transversal, sendo realizado por meio de uma pesquisa do histórico documental baseada nos laudos laboratoriais do setor de parasitologia do laboratório de análises clínicas do Núcleo de Atenção à Saúde e de práticas Profissionalizantes (NASPP) no período de junho de 2016 a agosto de 2018. Os critérios de inclusão englobaram pacientes de ambos os sexos, sem limite de idade, cor e classe social, que realizaram algum método de exame parasitológico, enquanto que os critérios de exclusão englobaram pacientes cujos laudos não estavam disponíveis e/ou pacientes fora do período de estudo. Os métodos para investigação dos parasitas nas fezes foram realizados de acordo com a solicitação que constava no pedido, e caso não constasse solicitação específica do método eram realizados sedimentação espontânea ou Hoffman Pons e Janer (HPJ),⁽¹¹⁾ técnica de concentração com formol-éter ou Ritchie.⁽¹¹⁾ Outras técnicas realizadas mediante solicitação no pedido médico foram de sedimentação por centrifugação ou MIFC ou de Blagg,⁽¹¹⁾ técnica baseada no hidrotropismo, termotropismo e sedimentação das larvas quando em contato com a água Baermann,⁽¹¹⁾ método de análise quantitativa de ovos do parasito em cada grama de fezes Kato-katz.⁽¹¹⁾ Todos os métodos quantitativos foram realizados com leitura de três lâminas de cada amostra.

Os resultados analisados foram expressos em números absolutos e em porcentagens utilizando-se o *Statistical Package For The Social Sciences 21.0* (SPSS 21.0) e Excel for Windows (2010); os resultados foram apresentados de forma descritiva por meio de tabelas, indicando-se frequências e prevalências respectivas e correspondentes aos patógenos detectados.

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa das Faculdades Integradas Pitágoras, parecer número 3.002.594.

RESULTADOS

No laboratório foram atendidos, no período de junho de 2016 a agosto de 2018, 909 pacientes para realização de exames parasitológicos. A distribuição por gênero foi de 349 para o masculino e 560 para o feminino, que obtiveram 39 e 95 resultados positivos, respectivamente, totalizando 134 (14,7%) confirmações de parasitoses.

Neste estudo, a Tabela 1 representa a frequência e o percentual de parasitas encontrados nos exames, com um total de oito variações de espécies. O parasita mais constante na pesquisa foi o comensal *Entamoeba coli*, achado 44 vezes (32,8%); também foram observados *Entamoeba histolytica* 42 vezes (31,3%), comensal

Endolimax nana 28 vezes (20,9%), *Giardia lamblia* nove vezes (6,7%), larvas *Strongiloides stercoralis* quatro vezes (3,0%), ovos de *Schistosoma mansoni* três vezes (2,2%), ovos de *Enterobius vermiculares* três vezes (2,2%), e ovo de *Ancilostomideo* uma vez (0,9%).

Tabela 1-- Frequência e percentual de Parasitas encontrados no laboratório do NASPP

Parasita	Quantidade	%
Cisto <i>Entamoeba coli</i>	44	32,8
Cisto <i>Entamoeba histolytica</i>	42	31,3
Cisto <i>Endolimax nana</i>	28	20,9
Cisto <i>Giardia lamblia</i>	9	6,7
Ovo <i>Enterobius vermiculares</i>	4	3,0
Ovo <i>Schistosoma mansoni</i>	3	2,2
Larvas <i>Strongiloides stercoralis</i>	3	2,2
Ovo <i>Ancilostomideo</i>	1	0,9
Total	134	100,0

Fonte: Dados produzidos pelo estudo

A Tabela 2 expressa a distribuição dos parasitas identificados nas amostras por gênero. A frequência mais elevada de parasitas foi no gênero feminino, sendo o parasita comensal mais usual a *Entamoeba coli* e o parasita patogênico a *Entamoeba histolytica*. Também no masculino houve o mesmo predomínio de *Entamoeba coli* e *Entamoeba histolytica*. Em nenhum dos resultados ambos os sexos apresentaram a mesma prevalência.

A Tabela 3 apresenta a frequência dos exames realizados no laboratório distribuídos por faixa etária. O intervalo etário com mais solicitações foi do 0 aos 10 anos de idade em 199 (21,9%) exames, e o menor predomínio foi de indivíduos acima dos 71 anos em 51 (5,6%) exames.

A Tabela 4 relaciona os parasitas encontrados nos exames realizados no laboratório por faixa etária. Nessas condições foi verificada a faixa etária de 0 a 10 anos

Tabela 2 - Distribuição dos parasitas por gênero

Parasita	Feminino N	Masculino N
Cisto <i>Endolimax nana</i>	20	8
Cisto <i>Entamoeba coli</i>	31	13
Cisto <i>Entamoeba histolytica</i>	29	13
Cisto <i>Giardia lamblia</i>	6	3
Ovo <i>Ancilostomideo</i>	1	0
Ovo <i>Enterobius vermiculares</i>	2	1
Ovo <i>Schistosoma mansoni</i>	3	0
Larvas <i>Strongiloides stercoralis</i>	3	1
Total	95	39

Fonte: Dados produzidos pelo estudo

Tabela 3 - Faixa etária de pacientes que realizaram métodos para pesquisa de parasitas

Faixa etária	Frequência	Porcentagem
00 - 10	199	21,9 %
11 - 20	70	7,7 %
21 - 30	119	13,1 %
31 - 40	123	13,5 %
41 - 50	167	18,4 %
51 - 60	115	12,7 %
61 - 70	65	7,2 %
Acima de 71	51	5,6 %
Total	909	100 %

Fonte: Dados produzidos pelo estudo

como sendo a de maior positividade nos exames realizados, enquanto que a maior prevalência do parasita comensal *Endolimax nana* foi em pacientes da faixa etária de 0 a 10 anos e do parasita comensal *Entamoeba coli* e parasita patogênico *Entamoeba histolytica* em pacientes entre 41 e 50 anos de idade.

A Tabela 5 reúne os métodos realizados pelo laboratório mediante solicitação médica; alguns pedidos con-

Tabela 4- Parasitas encontrados distribuídos por faixa etária

Forma Parasitária	Idade (anos)							
	0 a 10	11 a 20	21 a 30	31 a 40	41 a 50	51 a 60	61 a 70	Acima de 70
Cisto <i>Endolimax nana</i>	10	1	5	5	0	4	2	1
Cisto <i>Entamoeba coli</i>	7	5	4	7	10	8	2	1
Cisto <i>Entamoeba histolytica</i>	7	5	4	6	10	7	2	1
Cisto <i>Giardia lamblia</i>	3	1	1	2	2	0	0	0
Ovo <i>Enterobius vermiculares</i>	1	1	0	1	0	0	0	0
Ovo <i>Schistosoma mansoni</i>	0	0	1	0	2	0	0	0
Ovo <i>Ancilostomideo</i>	0	0	1	0	0	0	0	0
Larva <i>Strongiloides stercoralis</i>	2	0	0	0	1	0	0	1
Total	30	13	16	21	25	19	6	4

Fonte: Dados produzidos pelo estudo

tinham a recomendação do método a ser realizado e outros não continham tal informação. Quando não continha tal informação era realizado pelo laboratório o método HPJ e Ritchie, demonstrando a prevalência deste método em 658 (72,4%) dos exames analisados. Já o método de uso menos realizado foi o de Baermann, estando presente em apenas 54 (8,1%) dos casos.

Tabela 5 - Métodos solicitados e realizados no laboratório do NASPP para investigação dos parasitas

Método	Número de solicitações e realizações	%
HPJ e Ritchie	658	72,4
Kato Katz	123	13,5
MIFC (BLAGG)	74	8,1
Baermann	54	6,0
Total	909	100

Fonte: Dados produzidos pelo estudo

Analisando-se os dados da Tabela 6 quanto aos tipos identificados de parasitas para cada método, observa-se que a grande maioria dos resultados obtidos foi negativa em todos os métodos, e que o parasita predominantemente encontrado foi o comensal *Entamoeba coli*, seguido pelo parasita patogênico *Entamoeba histolytica*, parasita comensal *Endolimax nana* e parasita patogênico *Giardia lamblia*.

Tabela 6 - Parasitas por métodos

	Métodos			
	HPJ e Ritchie	Kato Katz	Baermann	MIFC (BLAGG)
Negativo	547	122	51	55
Cisto <i>Endolimax nana</i>	22	0	1	5
Cisto <i>Entamoeba coli</i>	36	1	1	6
Cisto <i>Entamoeba histolytica</i>	35	0	1	6
Cisto <i>Giardia lamblia</i>	8	0	0	1
Ovo <i>Ancilostomideo</i>	1	0	0	0
Ovo <i>Enterobius vermiculares</i>	3	0	0	0
Ovo <i>Schistosoma mansoni</i>	2	0	0	1
Larvas <i>Strongiloides stercoralis</i>	4	0	0	0
Total	658	123	74	54

Fonte: Dados produzidos pelo estudo

A Tabela 7 apresenta poliparasitismo ou a presença de múltiplos parasitas por sexo dos pacientes atendidos no laboratório do NASPP, sendo a associação mais prevalente entre *Entamoeba coli* + *Entamoeba histolytica* com n = 40 (89,0%), seguido pelas associações entre *Entamoeba coli* + *Entamoeba histolytica* + *Endolimax nana* e *Giardia lamblia* + *Endolimax nana*, ambos com n = 2 (4,4%).

Tabela 7 - Quantidade de Pacientes por sexo com poliparasitismo

Associação de parasitas	Sexo		%
	Feminino	Masculino	
Cistos <i>Entamoeba coli</i> + Cistos <i>Entamoeba histolytica</i>	28	12	89,0
Cistos <i>Entamoeba coli</i> + Cistos <i>Entamoeba histolytica</i> + Cistos <i>Endolimax nana</i>	01	01	4,4
Cistos <i>Giardia lamblia</i> + Cistos <i>Endolimax nana</i>	02	00	4,4
Ovos <i>Enterobius vermiculares</i> + Larvas <i>Strongiloides stercoralis</i>	01	00	2,2
Total	32	13	100,0

Fonte: Dados produzidos pelo estudo

DISCUSSÃO

Nesse estudo verificou-se uma maior prevalência de protozoários como *Entamoeba coli* e *Entamoeba histolytica* em relação a helmintos, como *Schistosoma mansoni* e larvas de *Strongiloides stercoralis*, o que está em consonância com a literatura.⁽¹⁰⁻¹⁴⁾ A *Entamoeba coli* foi o resultado predominante para a maioria dos métodos utilizados no estudo, e apesar de possuir baixa patogenicidade é considerada uma indicadora de infecção via fecal-oral, além de destacar más condições higiênicas.⁽⁸⁾ O fato de a ameba patogênica ser transmitida da mesma forma das amebas comensais tornam as crianças mais vulneráveis à infecção pela *Entamoeba histolytica*. Por isso, dá-se a importância do diagnóstico e do registro destes comensais, a fim de se promoverem medidas preventivas e se evitar a infecção por estes patógenos.⁽¹⁵⁾

A *Entamoeba histolytica* é o agente etiológico da amebíase, importante problema de saúde pública, responsável por um grande número de doentes e mortes por colite e abscesso hepático em várias partes do mundo, principalmente em países pobres.⁽¹⁶⁾

Conforme o estudo de Amor e Oliveira,⁽¹⁰⁾ e Sousa et al.,⁽¹⁷⁾ é notório que a maior incidência de protozoários intestinais tem relação com o seu mecanismo de transmissão, como, por exemplo, más condições de higiene, principalmente alimentar, no momento do preparo de alimentos e da ingestão de água contaminada. O nosso estudo obteve um percentual de positividade de 14,7%, expondo um valor considerável de infecções parasitárias na população atendida pelo laboratório da clínica escola, em concordância com o estudo de Silva et al.,⁽¹⁸⁾ que apresentaram uma prevalência de 22,6%. Já em contraste com nosso estudo, o trabalho de Maciel et al.⁽¹⁹⁾ apresentou uma baixa dominância de parasitas patógenos na população avaliada (1,2%).

Em relação à distribuição dos parasitas por gênero, o sexo feminino apresentou dominância na porcentagem

de parasitose (70,84%). Essa prevalência também é encontrada em outras pesquisas como as de Silva et al.,⁽²⁰⁾ Amor e Oliveira,⁽¹⁰⁾ Maciel et al.⁽¹⁹⁾ A maior taxa de contaminações em mulheres pode ser justificada pelo fato de elas procurarem mais o serviço de saúde.⁽²¹⁾

Quanto aos parasitas encontrados em relação à faixa etária, a maior frequência no nosso estudo foi de 0 a 10 anos, concordando com os estudos de Sousa et al.⁽¹⁷⁾ e de Borges et al.,⁽⁷⁾ que detectaram a mesma faixa etária como a mais acometida. No estudo de Amor e Oliveira,⁽¹⁰⁾ em 2006, a prevalência corresponde ao nosso estudo; já em 2008, a ocorrência de parasitas foi em idade superior. Dados como esse são alarmantes, pois os parasitas podem comprometer o desenvolvimento e o crescimento das crianças e causar deficiência de nutrientes.⁽⁷⁾ Outro ponto importante é que o sistema imunológico das crianças é ineficiente no reconhecimento e no combate de alguns parasitas, como os intestinais, o que facilita a infecção e contribui para sintomas e para complicações mais graves.⁽²²⁾

No que se refere ao parasita mais encontrado na faixa etária de 0 a 10 anos, o estudo detectou maior frequência do comensal *Endolimax nana*, o que diverge dos resultados de outros estudos como o de Soares et al.,⁽¹⁴⁾ no qual destaca-se a *Giardia lamblia*, o de Sousa et al.,⁽¹⁷⁾ *Entamoeba coli* e o de Lacerda e Jardim,⁽²³⁾ *Giardia Lamblia*. O *Endolimax nana* não representa risco ao ser humano; no entanto, é importante atentar-se para os riscos de infecção por espécies mais prejudiciais que possuem a mesma via de transmissão,⁽²²⁾ e acredita-se que a prevalência de protozoários esteja intrinsecamente associada ao não tratamento da água potável, uma vez que estes são parasitas transportados pela água.⁽³⁾

Na pesquisa de Alves et al.⁽¹²⁾ demonstrou-se uma predominância de resultados positivos para *Entamoeba coli* e *Endolimax nana*, e os mesmos protozoários comensais prevaleceram nos nossos resultados e no estudo de Amor e Oliveira.⁽¹⁰⁾ É importante ressaltar que os resultados de Alves et al.,⁽¹²⁾ e Amor e Oliveira⁽¹⁰⁾ foram obtidos apenas com o método HPJ; em nosso estudo foi utilizado, além do HPJ, o método de Ritchie, que é o método mais adequado para protozoários; foram utilizados também em nosso estudo outros quatro métodos além de HPJ. Houve incidência muito baixa de larvas *Enterobius vermicularis* nos resultados encontrados; no estudo de Benitez et al.⁽¹³⁾ também houve baixa incidência, indicando a presença de uma fonte de infecção que não chega a acometer a população de forma significativa. O *Enterobius vermiculares* em muitos pacientes é assintomático; no entanto, o principal sintoma é a coceira anal, que pode se manifestar como irritabilidade e insônia, podendo ser detectado em swabs salinos ou pela recuperação de ovos da pele perianal no início da manhã (método de Graham) e também pela visualização direta dos vermes adultos na colonoscopia.⁽²⁹⁾

Por não ter sido solicitada e não ter sido realizada a coleta pelo método de Graham, o número de ovos de *Enterobius vermiculares* pode ter sido baixo no estudo.

Divergindo de outros estudos, não foram obtidos resultados positivos para alguns helmintos como *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* e *Necator americanus*. Consiste em que estes parasitas são dependentes diretamente do solo para seu desenvolvimento, ocasionando assim infecções em populações através do contato direto com ovos e larvas que ali se desenvolvem. A existência de infecções por estes parasitas são fortes indicadores de pobreza e ausência de saneamento básico. Contudo, a inexistência destes helmintos neste estudo também pode ser justificada pela região semiárida na qual ele foi realizado, onde a umidade do solo está diretamente relacionada com a reprodução destes parasitas, uma vez que solos secos não favorecem a sua existência.⁽¹²⁾

Os métodos realizados no laboratório da clínica escola ocorreram por solicitação do médico; quando não havia indicação de metodologia no pedido, foram utilizadas as técnicas de sedimentação espontânea ou HPJ e de concentração com formol-éter ou Ritchie. No estudo de Amor e Oliveira,⁽¹⁰⁾ o procedimento laboratorial analisado foi o método de Hoffmann, Pons e Janer (HPJ), que coincide com o método mais utilizado no período estudado na presente pesquisa e constitui um procedimento de sedimentação fecal espontânea mais vantajoso para ambos os pacientes e o laboratório.

O método de Kato-Katz foi o segundo mais solicitado nos pedidos médicos; apesar de recomendado para a detecção de ovos de *Schistosoma mansoni*, observa-se que os únicos resultados positivos do parasita foram encontrados pelo método de HPJ, ao passo que, no estudo de Bosqui et al.,⁽²⁴⁾ a grande maioria dos resultados positivos para o *Schistosoma* foi encontrada por meio desse procedimento. A ausência de positividade para o *Schistosoma mansoni* pelo uso do método de Kato-Katz pode ser explicada pelo fato de que não houve sua indicação em todos os pedidos médicos.

Neste estudo também foi verificada a associação de parasitas ou poliparasitismo, sendo o número encontrado de n = 45 (33,6%). Esta quantidade é bem superior aos estudos de Damaceno e Costa,⁽¹⁾ que foi de apenas 11,7% e de Lima et al.,⁽²⁵⁾ de 9,52%, inferior ao estudo de Otta et al.,⁽²⁶⁾ que teve um índice de 44,3 %. Já no estudo de Pereira et al.,⁽²⁷⁾ a associação de maior frequência também foi *Entamoeba coli* + *Entamoeba histolytica*; já no estudo de Sousa et al.,⁽¹⁸⁾ *Entamoeba coli* + *Endolimax nana* foi a associação de parasitas mais encontrada, divergindo dos resultados encontrados em nosso estudo; no trabalho de Pereira et al.,⁽²⁸⁾ a associação mais encontrada foi entre protozoário/helminto também divergindo de nosso estudo, que encontrou protozoário/protozoário.

CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos, é notório que a incidência de parasitas nos pacientes atendidos pelo laboratório escola no período de junho de 2016 a agosto de 2018 foi considerada elevada (14,7% de positividade). Os principais parasitas que acometeram os pacientes foram os comensais cistos de *Entamoeba coli* (32,8%) e cistos de *Endolimax nana* (20,9%), e patogênicos os cistos de *Entamoeba histolytica* (31,3%) e cistos de *Giardia lamblia* (6,7%). Alguns parasitas podem não ter sido encontrados pela utilização de técnicas não específicas, como no caso de *Enterobius vermiculares*. A população do NASPP mais afetada em relação ao gênero é a feminina (70, 84%) e, em comparação com a faixa etária, o grupo mais acometido foi o de 0 a 10 anos, sendo também o grupo que mais teve solicitação de exames.

Abstract

Objective: To analyze the prevalence of parasites in the patients attended in the laboratory of clinical analyzes of a school clinic in the city of Montes Claros, MG, from June 2016 to August 2018 and determine the main parasites found, correlating them with the age group and sex. **Methods:** This is a cross-sectional retrospective study, carried out through a documentary historical research based on laboratory reports, using five methods of coprological analysis. **Results:** Among the 909 parasitological tests analyzed, 134 (14.7%) were positive, with prevalence in the female sex. The most common parasite was *Entamoeba coli* (32.8%). As for cases of polyparasitism, the most commonly found association was *Entamoeba coli* and *Entamoeba histolytica*. **Conclusion:** The prevalence of parasites in patients attended by the school laboratory in the period studied was considered high, the most affected age group was 0 to 10 years, the main parasite was *Entamoeba coli* and the main pathogenic parasite was *Entamoeba histolytica*.

Keywords

Protozoa; health promotion; prevalence

REFERÊNCIAS

- Damasceno NS, Costa TL. Incidência de enteroparasitoses em pacientes atendidos por um hospital universitário da cidade de Goiânia, GO, Brasil. *Rev. Bras. Anal. Clín.* (Rio de Janeiro). 2017;49(2):195-9.
- Cavalcante UMB, Melo SAL, Dantas SH, Coelho HFC, Lima CMBL. Avaliação da Qualidade de Vida de Pacientes com Enteroparasitoses Atendidos num Hospital Escola de João Pessoa-PB Utilizando um Modelo de Regressão Logística. *Tempus actas de saúde coletiva*, Brasília, 2016;10(2): 275-88.
- dos Santos Andrade R, Araújo de Albuquerque W., Silva de Miranda F, Carvalho Marques B., Henrique Silva Mota L., da Silva Santos, R. et al. (2018). Presence of enteroparasites in the environment and the resident population in a rural community in Santo Antonio de Jesus in the Reconcavo da Bahia, Brazil. *Revista de Patologia Tropical / Journal of Tropical Pathology*, 47(1), 31-45. <https://doi.org/10.5216/rpt.v47i1.52354>
- Savioli L, Smith H, Thompson A. *Giardia and Cryptosporidium join the 'Neglected Diseases Initiative'*. *Trends Parasitology*. Cambridge, 2006;22(5): 203-8.
- Nagel AS, Baccega B, Hernandez JC, Santos CV, Gallo MC, Quevedo PS, et al. Intestinal parasite prevalence in school children from northwestern Rio Grande do Sul, Brazil. *Rev. Patol. Trop., Goiânia*. 2017;46(3):277-86.
- Scholte R, Carvalho O, Lima G, Araujo A, Massara C. Pesquisa de ovos de helmintos intestinais nos terminais aeroportuários Carlos Drummond de Andrade (Pampulha) - Belo Horizonte e Tancredo Neves - Confins - Minas Gerais. *Rev. Patol. Trop. Goiânia*. 2015; 44(3):303-11.
- Borges WF, Marciano FM, Oliveira HB. Parasitos intestinais: elevada prevalência de *Giardia lamblia* em pacientes atendidos pelo serviço público de saúde da região sudeste de Goiás, Brasil. *Rev. Patol. Trop. Goiânia*. 2011;40(2):149-57.
- Bacelar PAA, Santos JP, Monteiro KJL, Calegar DA, Nascimento EF, Costa FAC. Parasitoses intestinais e fatores associados no estado do Piauí: uma revisão integrativa. *Revista Eletrônica Acesso Saúde, Campinas*, 2018;10(4):1802-09.
- Barçante TA, Cavalcanti DV, Silva GAV, Lopes PB, Barros RF, Ribeiro GP, Naubert LF, Barçante JMF. Enteroparasitoses em crianças matriculadas em creches públicas do município de Vespasiano, Minas Gerais. *Rev. Patol. Trop. Goiânia*, 2008, 37(1):33-42.
- Amor ALM, Oliveira VF. Estudo comparativo da associação entre a ocorrência de parasitos intestinais e diferentes variáveis clínicas e epidemiológicas em moradores da comunidade Ribeira I, Araci - BA, Brasil. *Rev. Bras. Anal. Clín.* (Rio de Janeiro). 2017;49(3):294-300.
- Rey L. *Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nos trópicos ocidentais*. 4ª ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2008.
- Alves JR, Macedo HW, Ramos AN, Gonçalves MLC, Araújo A. Parasitoses intestinais em região semiárida do Nordeste do Brasil: resultados preliminares distintos das prevalências esperadas. *Cad. Saúde Pública*. doi.org/10.1590/S0102-311X2003000200034.
- Benitez A do N, Mareze M, Miura AC, Brunieri DTSC, Ferreira FP, Mitsuka-Breganó, R, Navarro IT. Abordagem da Saúde Única na ocorrência de enteroparasitas em humanos de área urbana no Norte do Paraná. *Arquivos de Ciências Veterinárias e Zootecia da Unipar, Umuarama*. 2016;19(4):203-8. <https://doi.org/10.25110/arqv.v19i4.2016.6097>
- Soares CVD, Albino SL, Silva RC, Duarte ABS, Queiroga CD, Medeiros JS. Prevalência de enteroparasitoses em crianças de uma creche pública no município de Campina Grande. *Revista de Biologia e Farmácia e Manejo Agrícola, Campina Grande*. 2016; 12(4):28-38.
- Alexandre TS, Castro JL O, Silva EWN, Firmo WCA. Prevalência de protozoários intestinais em escolares de uma unidade de ensino da rede pública do município de Vitorino Freire-MA. *Revista Científica do ITPAC, Araguaína*, 2015;8(2): Pub. 4.
- Espinosa-Castellano M, Martinez-Palomo A. Pathogenesis of intestinal amebiasis: from molecules to disease. *Clin Microbiol Rev*. 2000 Apr;13(2):318-31.
- Sousa ACP, Costa LNG, Vieira JMS. Prevalência de enteroparasitas em indivíduos atendidos no Laboratório Municipal de Buriti dos Lopes, Piauí. *Rev. Bras. Anal. Clín.* (Rio de Janeiro).2018; 50(2):184-88.
- Silva MMC, Fernandes JC, Fontes-Dantas FL. Incidência de parasitoses intestinais diagnosticadas em áreas carentes de uma região metropolitana. *Revista Cultural e Científica do Unifacex, Natal*, 2017;15(1): 80-9.
- Maciel LS, Souza RMFA, Mattos NV, Araujo PTR, Padua CO, Fraga MO, Ferreira AM. Ocorrência de protozoários intestinais em crianças do Ensino Fundamental de Sete Lagoas, Minas Gerais: um enfoque sobre a prevenção de enteroparasitoses. *Rev. Bras. Anal. Clín.* (Rio de Janeiro). 2017;49(1): 95-9.
- Silva AA, Silva PVR, Rocha TJM. Parasitos intestinais: frequência e aspectos epidemiológicos em usuários de um laboratório particular. *Diversitas Journal*. Maceió, 2018;3(2): 245-56.
- Gomes R, Nascimento EF, Araujo FC. Por que os homens buscam menos os serviços de saúde do que as mulheres? As explicações de homens com baixa escolaridade e homens com ensino superior. *Cad. Saúde Pública [online]*. 2007, vol.23, n.3, pp.565-574. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2007000300015>.

22. Bianchini RA, Teixeira FM, Silva AF, Depauli A, Bordin TM, Nascimento WM, Zanusso Junior G. Enteroparasitoses: prevalência em centro de educação infantil na cidade de Maringá, Paraná, Brasil. *Revista UNINGÁ*, Maringá, 2015, 24(3): 06-10.
23. Lacerda JS, Jardim CML. Estudo da prevalência de parasitoses intestinais em pacientes de um laboratório privado de Araçatuba - SP. *Revista Saúde UniToledo, Araçatuba*, 2017, 1(1): 107-20.
24. Bosqui LR, Pereira VL, Custódio LA, Menezes MCND, Murad VA, Almeida RS, et al. *Strongyloides stercoralis* e outros parasitas intestinais na população humana da região norte do Paraná identificados utilizando diferentes métodos parasitológicos. *Rev. Bras. Anal. Clín. (Rio de Janeiro)*. 2016;48(2):153-9.
25. De Lima EQ, De Oliveira MC, De Siqueira RR, Filho FM, Filho RNP. Incidência de parasitas intestinais em humanos na população de Santa Luzia, PB, Brasil: protozoários e helmintos. *NewsLab, São Paulo*. 2018; Ano 25, Edição 149.
26. Otta DA, Wagner SC, Schuh GM, Kehl KC. Anemia Ferropriva e Parasitoses Intestinais em Crianças de um Município da Região Metropolitana de Porto Alegre, RS: Prevalência, Correlação e Fatores Associados. *NewsLab. São Paulo*, 2012;109(1):146-52.
27. Pereira FRS, Pedrotti LA, Zancanaro V. Incidência de parasitoses intestinais em uma escola municipal de educação básica no município de Caçador/SC. *RIES, Caçador*, 2016; 5(2): 96-105.
28. Pereira GLT, Ribeiro CA, Costa IO, Silva JNC, Calado LSO, Nunes BRM, Aguiar JJS. Prevalência de infecções parasitárias intestinais oriundas de crianças residentes em áreas periféricas, município de Juazeiro do Norte - Ceará. *Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia, Belo Horizonte*, 2017; 5(14): 21-7.
29. Jardine M, Kokai GK, Dalzell AM. *Enterobius vermicularis* and colitis in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006 Nov;43(5):610-2.

Correspondência

Isabella Prates Caldeira

*Rua José Luiz Xavier, nº 04, Ibituruna,
Montes Claros-MG, Brasil*

Éter de petróleo como clarificador na técnica de coloração de Papanicolaou: uma alternativa menos tóxica

Petroleum ether as a clarifier in the Papanicolaou staining technique: a less toxic alternative

Ednéia Peres Machado¹
Péricles Martim Reche²
Ana Paula Xavier Ravelli²
Célia Regina Carubelli²
Francielly Portela David²
Karen Mariane Bach dos Santos³

Resumo

Objetivo: comparar a qualidade da coloração de Papanicolaou em amostras cervicovaginais após clarificação com éter de petróleo e xilol. **Métodos:** Estatística descritiva por frequência simples comparadas entre xilol e éter. Associação pelo Qui-quadrado e Kappa de 102 amostras. A clarificação pelo xilol de material da junção escamocolumnar e éter de petróleo de fundo de saco vaginal. **Resultados:** o Qui-quadrado demonstrou diferença significativa ($p < 0,001$) entre as amostras na fixação, coloração do citoplasma e núcleo e de polimorfonucleares. O Kappa encontrou-se discordante entre variáveis de fixação, qualidade do citoplasma e núcleo, polimorfonucleares e microbiota vaginal. A fixação do material teve frequência ruim em 50% das amostras clarificadas pelo xilol e 36% pelo éter de petróleo, refletindo na avaliação estatística. A fixação influencia na qualidade da coloração e sensibilidade da leitura citológica. Foi demonstrado ótimo desempenho da clarificação do éter de petróleo na frequência 30% de fixação, ótima visualização do citoplasma e núcleo celular e dos polimorfonucleares. **Conclusão:** O éter de petróleo atuou eficientemente como clarificador no Papanicolaou, permitindo visualização de estruturas celulares, podendo ser substituído do xilol, com mais segurança devido à baixa toxicidade e risco ao operador que o utiliza.

Palavras-chave

Teste de Papanicolaou; éter; neoplasias do colo do útero

INTRODUÇÃO

A importância do rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil foi verificada através de estudos estatísticos de mortalidade por câncer, realizados pelo Ministério da Saúde (MS), os quais demonstraram que entre 1979 e 1988 foi a terceira causa de morte por câncer em mulheres Brasil.⁽¹⁾

Dado a relevância dos dados obtidos, o Ministério da Saúde, sob a coordenação do Instituto Nacional do Câncer (INCA), criou o Programa Nacional de Controle do Câncer Cérvico-Uterino (PNCCU), o qual foi implantado em 1996 com o projeto piloto denominado Programa Viva Mulher. Em 1998 culminou na Campanha Nacional de Rastreamento por meio do exame Papanicolaou. No período de 1999 a 2001, as ações do Programa Viva Mulher foram expandidas aos 27 estados brasileiros. Nesse prosseguimento, em 2002 ocorreu uma grande mobilização nacional pela detecção precoce da doença que visava acompanhar e tratar as mulheres. Após muitos avanços, surgiu então o

Sistema de Informação de Controle do Câncer do Colo do Útero (Siscolo), que a partir de 2013 passou a integrar o Sistema de Informação do Câncer (Siscan), viabilizando o acompanhamento dos indicadores do Programa de Prevenção do Câncer do Colo do Útero no Brasil, pelo exame convencional de Papanicolaou, por ser de fácil aplicação, com objetivo de acompanhar e tratar as mulheres.^(1,2)

A coloração de Papanicolaou foi desenvolvida para uma ótima visualização das células cancerosas esfoliadas das superfícies epiteliais do corpo, sendo ela uma reação de coloração policromática, consistindo de um corante nuclear de base aquosa, a hematoxilina, e dois contra corantes citoplasmáticos de base alcoólica, o Orange G6 e a Eosina Amarela 36 (EA36), cujo objetivo é mostrar as muitas variações na morfologia celular e os graus de maturidade e de atividade metabólica celular. Os corantes de Papanicolaou proporcionam excelente demonstração dos detalhes morfológicos do núcleo, promovem boa transparência citoplasmática e permitem a diferenciação dos tipos celulares.⁽³⁾

¹Professor assistente. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Ponta Grossa-PR, Brasil.

²Professor(a) Doutor(a). Universidade Estadual de Ponta Grossa. Ponta Grossa-PR, Brasil.

³Graduanda de Farmácia. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Ponta Grossa-PR, Brasil.

Instituição: Universidade Estadual de Ponta Grossa. Ponta Grossa-PR, Brasil.

Recebido em 09/12/2018

Artigo aprovado em 08/08/2019

DOI: 10.21877/2448-3877.201900804

Na técnica de Papanicolaou, os banhos antes e após os corantes são realizados no solvente de cada um deles. Assim, antes da hematoxilina, que é um corante aquoso, o esfregaço é hidratado e, após, o preparado é lavado em água. Antes do Orange G6 e EA36, que são preparados em meio alcoólico, os esfregaços são desidratados e, após, lavados em álcool. Os últimos banhos são em álcool absoluto que desidratam totalmente a fim de receber clareamento pelo xilol, responsável por tornar as células transparentes.⁽³⁾

O xilol é um solvente orgânico derivado de petróleo, utilizado como clarificador, sendo ele um líquido incolor, volátil e inflamável, de odor característico, similar ao benzeno e ao tolueno. A composição do xilol não é uniforme, consistindo de uma mistura de três isômeros, o para-xileno, o meta-xileno e o orto-xileno, dos quais predomina o meta-xileno. Tem potencial tóxico significativo, e suas propriedades possibilitam a degradação da borracha, neoprene e policloreto de vinila (PVC). O produto deve ser manipulado de acordo com as exigências de biossegurança, com a utilização adequada dos equipamentos de proteção individual (EPI), com manipulação em capela de exaustão.⁽⁴⁾

O manipulador do xilol pode apresentar sintomas de toxicidade quando inalado o produto, tais como tosse, dores de cabeça, dificuldades respiratórias, perda de memória em curto prazo e depressão no sistema nervoso central, e quando em contato direto pode causar irritação ocular e dermatites.^(5,6)

De acordo com a resolução nº 358, de 29 de abril de 2005, do Conselho Nacional de Meio Ambiente, o xilol está classificado no grupo B, que enquadra substâncias químicas que podem apresentar riscos à saúde pública ou ao meio ambiente. Portanto, o uso frequente do xilol em laboratórios de ensino e pesquisa, análises clínicas e patológicas pode causar agravos à saúde dos trabalhadores expostos. Em vista disso, é importante a avaliação toxicológica pela dosagem do ácido metil-hipúrico na urina, um metabólito do xilol, sendo esse o indicador proposto pela legislação brasileira inclusa na Norma Regulamentadora nº 15 para a monitorização biológica de exposição a este agente químico.⁽⁷⁾

Alguns estudos têm proposto a utilização de outros derivados de petróleo, com menor toxicidade, como substituto do xilol na etapa da clarificação, a exemplo do éter de petróleo, o qual é uma mistura de hidrocarbonetos alifáticos com baixo ponto de ebulição, cujos principais componentes são o pentano e o hexano. Os efeitos nocivos do éter de petróleo podem se apresentar como irritação nas vias respiratórias se inalado após longa exposição, desengordurante da pele, ligeira irritação ocular quando em contato direto com os olhos, e, após a ingestão, podem ocorrer problemas de broncoaspiração ao provocar vômito, e neste caso pode apresentar um quadro semelhante ao de uma pneumonia por ser absorvido pelos pulmões.^(8,9)

Este trabalho tem por objetivo comparar a qualidade da coloração de Papanicolaou em amostras cervico-

vaginais após clarificação com éter de petróleo frente ao uso do xilol.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliadas 332 amostras cervicovaginais colhidas de mulheres que realizaram o exame preventivo do câncer do colo de útero no ano de 2017, no projeto de pesquisa "Adequabilidade das amostras cervicovaginais de mulheres atendidas" no projeto de extensão "Prevenção e educação na atenção à saúde da mulher: coleta de exame Papanicolaou", no Ambulatório de Saúde da Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG).

Os critérios de exclusão das amostras foram de esfregaços que não apresentaram 8 mil a 12 mil células escamosas, ou obscurecidas em mais de 75% da preparação por sobreposição de células ou obscurecidas por leucócitos e/ou hemácias. Dessa forma, a seleção final foi de 102 amostras.

A clarificação pelo xilol foi realizada de material colhido da junção escamocolumnar (JEC), com o auxílio de espátula de Ayre, girando 360°, e da endocérvice com escova Campos da Paz, também girando 360°, sendo metade da lâmina utilizada para esfregaço unidirecional com a espátula e a outra metade para esfregaço com a escova, girando-a sobre a lâmina de forma unidirecional.

A avaliação da clarificação do preparado pelo éter de petróleo foi realizada a partir de esfregaço unidirecional em lâmina de material coletado de fundo de saco vaginal com o auxílio da espátula de Ayre.

Foi avaliada nesse estudo apenas a qualidade de coloração das células escamosas, as quais são representativas tanto nas amostras cervicais quanto nas vaginais.

Ambos os preparados foram fixados com polietilenoglicol pelos profissionais que realizaram as coletas.

Antes da coloração, o polietilenoglicol foi removido pela imersão das lâminas em álcool 95% por 24 horas, o qual também tem capacidade fixadora e permite a absorção dos corantes pelas células.

A coloração de Papanicolaou foi realizada inicialmente por uma hidratação gradativa, por banhos em álcoois diluídos a partir do álcool absoluto para o preparado receber o corante nuclear Hematoxilina de Harris, cujo excesso foi retirado por banho em água destilada seguida por mergulhos em ácido clorídrico a 0,25%. Após, seguiu-se uma fase de desidratação para o preparado receber os corantes citoplasmáticos Orange G6 e Eosina Amarela 36, seguida de banhos de álcool absoluto para remover resíduos de água para inserção no xilol ou éter para clarificar. Após a coloração, o esfregaço foi selado em lamínula com Entellan. (Figura 1).

Os esfregaços foram analisados em microscopia óptica com aumento de 100X e 400X. Avaliou-se a qualidade da coloração do citoplasma e núcleo das células esca-

1. Etanol 80% (1 minuto)	2. Etanol 70% (1 minuto)	3. Etanol 50% (1 minuto)	4. Água destilada (1 minuto)	5. Hematoxilina de Harris (6 minutos)
6. Água destilada (1 minuto)	7. HCl 0,25% (6 mergulhos)	8. Água corrente (8 minutos)	9. Etanol 50% (1 minuto)	10. Etanol 70% (1 minuto)
11. Etanol 80% (1 minuto)	12. Etanol 95% (1 minuto)	13. Orange G6 (30 segundos)	14. Etanol 95% (30 segundos)	15. Etanol 95% (30 segundos)
16. Eosina Amarela 36 (2 minutos)	17. Etanol 95% (1 minuto)	18. Etanol 95% (1 minuto)	19. Etanol Absoluto (1 minuto)	20. Etanol Absoluto (1 minuto)
21. Xilol (1 minuto)	22. Xilol (1 minuto)	23. Selagem dos esfregaços com uso de laminula e Entellan	Etapas 21, 22 e 23 são realizadas em Fluxo Laminar	

Figura 1. Técnica de Coloração de Papanicolaou utilizada nesta pesquisa
Fonte: Técnica de coloração de Papanicolaou modificada.

mosas, assim como a coloração de polimorfonucleares e microbiota vaginal, sendo a qualidade da coloração classificada em ótima, boa, regular e ruim, com os critérios de intensidade de coloração nuclear, contraste entre coloração citoplasmática, definição da cromatina nuclear e clareza da montagem. As análises foram realizadas por dois escrutinadores.

Na análise do citoplasma e núcleo das células de descamação foi avaliada também a capacidade de ambos os métodos de clarificação pelo xilol e éter em permitir a detecção de alterações reativas e degenerativas como vacuolização citoplasmática, grânulos querato-hialinos, cariopícnose, cariorréxis, paraqueratose, binucleação, hialinização do citoplasma, pseudoeosinofilia, metacromasia, edema nuclear, apagamento de bordo citoplasmático, citólise e halo perinuclear. Também se observou neste estudo a presença de células escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásicas (ASC-US) pela presença de cariomegalia com núcleo aumentado 2½ a 3 vezes do tamanho normal, com leve irregularidade no contorno nuclear, mínima hiperacromasia e irregularidade na distribuição da cromatina.

A microbiota vaginal foi avaliada pela presença de bacilos de *Döderlein* (lactobacilos), *Leptothrix* sp., *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, cocoide, fungos e bacilos curtos.

A análise estatística descritiva das variáveis foi realizada por frequência simples e posteriormente comparada entre grupos xilol e éter, cuja associação foi verificada pelos testes de Qui-quadrado e Kappa, considerados estatisticamente significantes quando $p < 0,05$.

Ética

A população alvo desta pesquisa foram mulheres que realizaram o exame preventivo do câncer do colo uterino, no ano de 2017, no projeto de pesquisa "Adequabilidade das amostras cervicovaginais de mulheres atendidas no projeto de extensão "Prevenção e educação na atenção à saúde da mulher: coleta de exame Papanicolaou", apro-

vado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual de Ponta Grossa, com parecer substancial nº 1.614.753.

RESULTADOS

Das 102 amostras analisadas, o teste estatístico Qui-quadrado demonstrou haver diferença significativa ($p < 0,001$) entre as amostras coradas pelo xilol e éter quanto à fixação do material pelo polietilenoglicol na qualidade da coloração do citoplasma e núcleo das células escamosas, na coloração de polimorfonucleares e microbiota vaginal.

A avaliação da qualidade de clarificação pelo xilol e éter demonstrou que o citoplasma obteve resultado de bom a ótimo para a qualidade da visualização do citoplasma em 37,2% no xilol e 57,8% no éter, para o núcleo em 62,7% no xilol e 48% no éter e para a visualização dos polimorfonucleares em 36,1% no xilol e 54% no éter. (Tabela 1). A qualidade da coloração dos esfregaços pelo Papanicolaou é dependente da boa fixação do material (Figura 2).

A avaliação estatística pelo teste Qui-quadrado demonstrou que houve diferença significativa na proporção dos achados em cada prova nos lactobacilos, *Gardnerella* e bacilos curtos ($p < 0,05$). A proporção de presença de lactobacilos foi significativamente menor no xilol (4,9%) do que no éter (58,8%), a *Gardnerella* foi significativamente

Tabela 1 - Frequências das variáveis fixação, citoplasma, núcleo e polimorfonucleares de acordo com o uso do xilol ou éter e avaliação da diferença entre os achados.

Variável	Xilol		Éter		Teste Qui-quadrado p-Valor
	N	%	N	%	
Fixação					
Ruim	53	52,0%	37	36,3%	<0,001
Regular	2	2,0%	11	10,8%	
Bom	46	45,1%	21	20,6%	
Ótimo	1	1,0%	33	32,4%	
Total	102	100,00%	102	100,00%	
Citoplasma					
Ruim	38	37,3%	21	20,6%	<0,001
Regular	26	25,5%	22	21,6%	
Bom	34	33,3%	25	24,5%	
Ótimo	4	3,9%	34	33,3%	
Total	102	100,00%	102	100,00%	
Núcleo					
Ruim	13	12,7%	29	28,4%	<0,001
Regular	25	24,5%	24	23,5%	
Bom	51	50,0%	18	17,6%	
Ótimo	13	12,7%	31	30,4%	
Total	102	100,00%	102	100,00%	
Polimorfonucleares					
Ruim	42	43,3%	29	29,0%	<0,001
Regular	20	20,6%	17	17,0%	
Bom	30	30,9%	22	22,0%	
Ótimo	5	5,2%	32	32,0%	
Total	97	100,00%	100	100,00%	

Fonte: Autoria própria

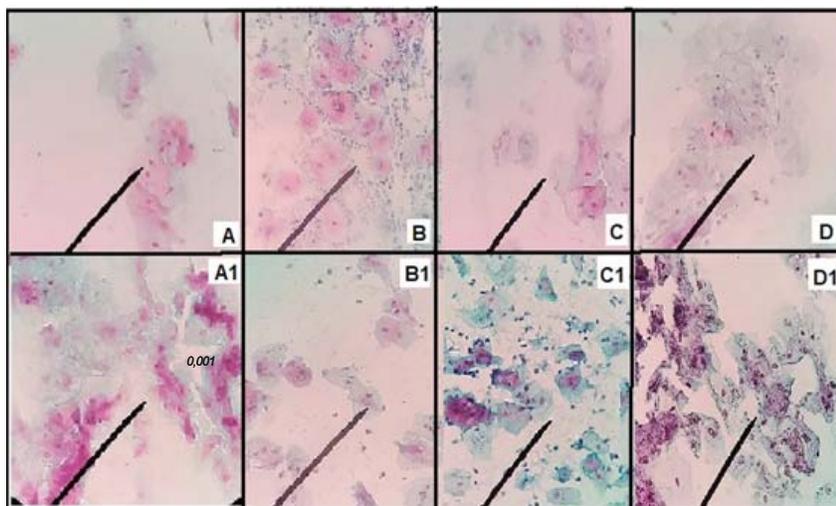


Figura 2. Comparação de esfregaços corados pelo Papanicolaou, clarificados por xilol e éter.
 Fonte: Autoria própria. Nota: figuras A, B, C e D - clarificação pelo xilol. A1, B1, C1 e D1 - clarificação pelo éter

maior no xilol (40,2%) do que no éter (19,6%) e a proporção de presença de bacilos curtos significativamente menor no xilol (0,0%) do que no éter (5,9%) (Tabela 2).

Tabela 2 - Frequências das variáveis *Trichomonas*, lactobacilos, *Leptotrix*, *Gardnerella*, fungos, cocoide e bacilos curtos de acordo com o uso do xilol ou éter e avaliação da diferença entre os achados

Microbiota	Xilol		Éter		Teste Qui-quadrado p-Valor
	N	%	N	%	
Trichomonas					
Ausente	102	100,0%	101	99,0%	0,500
Presente	0	0,0%	1	1,0%	
Total	102	100,00%	102	100,00%	
Lactobacilos					
Ausente	97	95,1%	42	41,2%	0,001
Presente	5	4,9%	60	58,8%	
Total	102	100,00%	102	100,00%	
Leptotrix					
Ausente	102	100,0%	101	99,0%	0,500
Presente	0	0,0%	1	1,0%	
Total	102	100,00%	102	100,00%	
Gardnerella					
Ausente	61	59,8%	82	80,4%	0,001
Presente	41	40,2%	20	19,6%	
Total	102	100,00%	102	100,00%	
Fungos					
Ausente	102	100,0%	99	97,1%	0,218
Presente	0	0,0%	2	2,0%	
Total	102	100,00%	101	99,02%	
Cocoide					
Ausente	102	100,00%	101	99,02%	0,500
Presente	0	0,0%	1	1,0%	
Total	102	100,00%	102	100,00%	
Bacilos curtos					
Ausente	102	100,0%	96	94,1%	0,014
Presente	0	0,0%	6	5,9%	
Total	102	100,00%	102	100,00%	

Fonte: Autoria própria

O teste Kappa demonstrou não haver concordância entre as variáveis fixação do material, qualidade do citoplasma, núcleo e qualidade da coloração de polimorfonucleares. A discordância entre as variáveis da microbiota vaginal pela clarificação pelo xilol e éter na coloração de Papanicolaou também foi notada (Tabela 3).

Tabela 3- Valor de Kappa no teste de concordância entre as variáveis na clarificação pelo xilol e éter na coloração de Papanicolaou

Variáveis	Valor de Kappa
Fixação na clarificação pelo xilol e éter	0,065
Coloração do citoplasma na clarificação pelo xilol e éter	0,075
Coloração do núcleo na clarificação pelo xilol e éter	0,044
Coloração de polimorfonucleares na clarificação pelo xilol e éter	0,048
Lactobacilos na clarificação pelo xilol e éter	0,036
Gardnerellana clarificação pelo xilol e éter	0,399

Fonte: Autoria própria

DISCUSSÃO

A relatividade da evidência estatística em estudo clínico e laboratorial foi constatada neste trabalho, uma vez que a fixação do material apresentou frequência percentual ruim em 50% das amostras clarificadas pelo xilol e em 36% das amostras clarificadas pelo éter, ótima em 1% no xilol e 32% das amostras clarificadas pelo éter, fato que certamente influenciou na avaliação estatística deste estudo.

A fixação influencia na qualidade da coloração de Papanicolaou de forma a refletir na sensibilidade da leitura citológica do esfregaço. Assim, a fixação não é um quesito da coloração de Papanicolaou propriamente dita, mas um fator pré-coloração que ocorre no momento da coleta. Sendo assim, a boa fixação do material cervicovaginal em lâ-

mina é de responsabilidade do profissional que realiza a coleta.⁽¹⁰⁾

As variações na qualidade da fixação nos esfregaços cervicovaginais colhidas demonstram a vulnerabilidade da técnica frente ao trabalho essencialmente manual, no qual o mesmo operador realiza o trabalho de forma não padronizada. A etapa pré-analítica escapa ao controle de qualidade da análise citopatológica, o que torna fundamental aos profissionais envolvidos na realização do teste de Papanicolaou a consciência da importância multiprofissional deste exame, assim como a interdependência da qualidade do trabalho nas diversas etapas da realização, que vai desde a orientação pré-coleta, coleta, coloração, exame citopatológico à emissão do laudo.⁽¹⁰⁾

Os corantes de Papanicolaou proporcionam uma excelente demonstração dos detalhes morfológicos do núcleo, promovem boa transparência citoplasmática e permitem a diferenciação dos tipos celulares. Uma ampla variedade de modificações da técnica original preconizada por Papanicolaou já foi publicada por diversos autores e muitos laboratórios fazem suas próprias adaptações segundo suas disponibilidades e realidades presentes. O mais importante, no entanto, é eleger o tempo de permanência do esfregaço na hematoxilina e no EA36, além da padronização rigorosa das etapas do processo visando alcançar resultados reprodutíveis.⁽¹²⁾

Contudo, pode-se perceber que a clarificação utilizando o éter de petróleo foi eficiente como clarificador e nos apresentou bons resultados de visualização das estruturas celulares.

O ótimo desempenho da clarificação do éter frente ao xilol foi verificado na frequência aproximada de 30%, frequência similar encontrada nos preparados que apresentaram ótima visualização do citoplasma e núcleo das células cervicovaginais assim como ótima coloração dos polimorfonucleares.

Silveira et al.⁽¹¹⁾ avaliaram a capacidade do éter de petróleo em relação ao xilol em preparados histológicos na diafanização e desparafinação das amostras, e verificaram que algumas estruturas histológicas foram observadas microscopicamente com maior facilidade e sem artefatos, melhorando a eficiência no diagnóstico.

O xilol traz alguns riscos para a saúde do manipulador por ser tóxico,⁽⁴⁾ e alguns estudos têm cogitado a atividade cancerígena do xilol em seres humanos.⁽⁸⁾

O éter demonstrou ter boa atividade como clarificador na coloração de Papanicolaou, e por ser menos tóxico que o xilol apresenta-se como uma alternativa para a fase final de clarificação.

Em relação à microbiota vaginal, houve diferença significativa da presença lactobacilos, bacilos curtos e *Gardnerella*, com frequência maior nas amostras clarificadas pelo éter. Tal fato pode ser em decorrência dos dife-

rentes *locus* de coleta para avaliação dos clarificadores. O xilol clarificou amostras cervicais e o éter de fundo de saco vaginal, este o local preconizado para o estudo da microbiota, o que pode ter refletido no resultado estatístico.

CONCLUSÃO

O éter atua eficientemente como clarificador na técnica de coloração de Papanicolaou, permitindo uma boa visualização de todas as estruturas celulares, podendo ser um substituto do xilol, trazendo benefícios tanto de visualização de material como de segurança devido à baixa toxicidade e risco ao operador.

A qualidade da fixação dos esfregaços é muito importante para todo o seguimento da análise citopatológica, a qual uma vez não executada corretamente prejudica a coloração e, conseqüentemente, a avaliação microscópica citológica.

Possivelmente a substituição da citologia convencional pela líquida possa corrigir este sério problema de qualidade na fixação do material cervicovaginal.

Abstract

Objective: to compare the quality of Papanicolaou staining in cervicovaginal samples after clarification with petroleum ether and xylol. **Methods:** Simple frequency descriptive statistics compared between xylol and ether. Association by Chi-square and Kappa of 102 samples. Clarification by xylol of material from the squamocolumnar junction and petroleum ether from the vaginal sac fundus. **Results:** Chi-square showed a significant difference ($p < 0.001$) between the samples at fixation, cytoplasmic and nucleus staining and polymorphonuclear staining. Kappa was found to be discordant between variables of fixation, cytoplasmic and nucleus quality, polymorphonuclear and vaginal microbiota. The fixation of the material had a bad frequency in 50% of the samples clarified by xylol and 36% by the petroleum ether, reflected in the statistical evaluation. The fixation influences the color quality and sensitivity of the cytological reading. It was demonstrated the excellent performance of the clarification of petroleum ether in the frequency 30% of fixation, excellent visualization of the cytoplasm and cell nucleus and polymorphonuclears. **Conclusion:** Petroleum ether efficiently acted as a clarifier in the Papanicolaou, allowing the visualization of cellular structures, which can be substituted for xylol, more safely due to the low toxicity and risk to the operator who uses it.

Keywords

Papanicolaou test; ether; uterine cervical neoplasms

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer. Atlas de mortalidade por câncer no Brasil: 1979 a 1988. Rio de Janeiro: INCA, 2015.
2. Brasil. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer. Plano de ação para Redução da Incidência e Mortalidade por Câncer do Colo do Útero - Sumário Executivo. Rio de Janeiro: INCA, 2010.
3. Brasil. Técnico em Citopatologia: Citopatologia não Ginecológica. Brasília: Ministério da Saúde; 2012 [acesso em 18 de setembro de 2017]. Disponível em: http://bvms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tecnico_citopatologia_caderno_referencia_2.pdf

4. Costa KNS, Pinheiro IO, Calazans GT, Nascimento MS. Avaliação dos riscos associados ao uso do xilol em laboratórios de anatomia patológica e citologia. 2007 [acesso em: 16 de outubro de 2017]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbso/v32n116/07.pdf>
5. Moraes CS. Avaliação da atividade funcional dos fagócitos em indivíduos expostos ocupacionalmente ou não ao xilol. *Revista Eletrônica de Farmácia*, 2005 [acesso em 16 de outubro de 2017]; 2(2): 122-125. Disponível em: <https://www.revistas.ufg.br/REF/article/view/1992>
6. Langman JM. Xylene: its toxicity, measurement of exposure levels, absorption, metabolism and clearance. *Pathology*, 1994 [acesso em: 26 de outubro de 2017]; 26(3): 301-309. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7991289>
7. Conselho Nacional de Meio Ambiente (Brasil). Resolução no 358 de 29 de abril de 2005. Dispõe sobre o tratamento e a disposição final dos resíduos dos serviços de saúde e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. 2005.
8. Carneiro E. O Uso do Xilol. 2016 [acesso em: 26 de outubro de 2017]. Disponível em: <https://www.trabalhosgratuitos.com/Biol%C3%B3gicas/Bioqu%C3%ADmica/O-Uso-do-Xilol-1073972.html>
9. Isolab, Ficha de Informação de Segurança: Éter de Petróleo [acesso em 18 de setembro de 2017]. Disponível em: <http://cloud.cnpqc.embrapa.br/wp-content/igu/fispq/laboratorios/%C3%89ter%20de%20petr%C3%B3leo.pdf>
10. Brasil. Técnico em Citopatologia, Caderno de Referência 1: Citopatologia Ginecológica. Brasília: Ministério da Saúde; 2012, [acesso em 3 de novembro de 2018]. Disponível em: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/tecnico_citopatologia_caderno_referencia_1.pdf
11. Silveira, SO, Silveira A, Spanevello RM, Hoff G, Oliveira F, Barbosa F. Colorações especiais obtidas a partir da substituição do xileno por éter de petróleo. *Laboratório de Histologia e embriologia: Universidade Federal de Santa Maria* [acesso em 3 de novembro de 2018]. Disponível em: <http://w3.ufsm.br/labhisto/trabalho.htm>
12. Caputo LFG, Mota EM, Gitirana LB. Técnicas Citológicas: Conceitos e Métodos para a Formação de Profissionais em Laboratórios de Saúde [acesso em 3 de novembro de 2018]. Disponível em: http://www.epsjv.fiocruz.br/sites/default/files/capitulo_4_vol2.pdf

Correspondência

Ednéia Peres Machado

Universidade Estadual de Ponta Grossa

*Av. Ge. Carlos Cavalcanti, 4748 - Bloco M - Campus Uvaranas
84030-900 - Ponta Grossa-PR, Brasil*

Prevalência de VDRL reagente em pacientes atendidos em um laboratório de análises clínicas na cidade de Veranópolis, Rio Grande do Sul

Prevalence of VDRL reagent in patients attended in a clinical analysis in Veranópolis City, Rio Grande do Sul, State

Jovana Cenci¹

Daniela Carla Taparello²

Fernanda Cattani³

Resumo

Introdução: A sífilis é uma infecção sistêmica crônica com manifestações cutâneas, causada pela bactéria espiroqueta *Treponema pallidum*, considerada uma infecção sexualmente transmissível (IST) de grande importância na saúde pública devido ao elevado número de casos. Sua transmissão ocorre por via sexual, transplacentária ou por transfusão sanguínea. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo determinar a prevalência de VDRL reagente em pacientes atendidos em um laboratório de análises clínicas na cidade de Veranópolis, Rio Grande do Sul. **Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo que avaliou os resultados qualitativos, reagente ou não reagente, e quantitativos, pela titulação obtida do teste não treponêmico VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*). **Resultados:** Foram analisados 2.379 laudos laboratoriais, onde foi observado que 116 (4,88%) apresentaram resultado positivo, dos quais 72 (62,07%) pertenciam ao sexo feminino e 44 (37,93%) ao sexo masculino. A faixa etária com maior incidência variou de 15 a 35 anos, representando 68 (58,62%) casos positivos entre os laudos positivos analisados, sendo que o sexo feminino foi mais prevalente dentro desta faixa etária, com 45 (66,18%) casos positivos em relação aos homens, que somaram 23 (33,82%) casos. **Conclusão:** A realização do exame VDRL durante a vida sexual ativa das pessoas é de extrema importância para a detecção precoce da infecção causada pelo *T. pallidum*, possibilitando a detecção precoce da infecção e o início imediato do tratamento, evitando assim a disseminação da mesma entre a população.

Palavras-chave

Sífilis; *Treponema pallidum*; epidemiologia

INTRODUÇÃO

A sífilis é uma infecção sistêmica crônica, causada pela bactéria espiroqueta *Treponema pallidum*, transmitida por meio de ato sexual com indivíduo infectado (adquirida), ou verticalmente de mãe para filho por via transplacentária (congênita). Outra forma de transmissão é por via indireta, como a transfusão sanguínea ou objetos contaminados, considerada rara e com menor risco epidemiológico. Considerada uma infecção sexualmente transmissível (IST), é um grande problema de saúde pública, devido à sua ampla distribuição mundial e com elevadas taxas de infectados, apresentando manifestações cutâneas temporárias, podendo ser classificada em três fases distintas: sífilis primária, secundária e terciária.⁽¹⁻⁵⁾

A sífilis primária caracteriza-se pela presença de lesão inicial, geralmente única, conhecida como cancro duro e ocorre após o ato sexual com o indivíduo infectado. Apresenta período de incubação de dez a noventa dias, e aparece como uma ulceração indolor com base endurecida e fundo limpo.^(1,5-8) A sífilis secundária surge em média entre seis semanas e seis meses após a infecção e é caracterizada pela disseminação do *T. pallidum* pelo organismo, ocasionando manchas avermelhadas simétricas na pele, além de erupções cutâneas (exantemas) nas palmas das mãos e plantas dos pés. A sintomatologia pode desaparecer espontaneamente, entrando em período de latência.^(5,8) O período de latência, que tem se tornado cada vez maior devido ao tratamento inadequado, inicia quando os sintomas da fase primária e secundária desapare-

¹Biomédica. Faculdade Cenecista de Bento Gonçalves - CNEC Bento. Bento Gonçalves-RS, Brasil.

²Farmacêutica Bioquímica. Responsável técnica - Laboratório da Clínica Nossa Senhora de Lourdes. Veranópolis-RS, Brasil

³Professor. Doutor/Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Porto Alegre-RS, Brasil.

Instituição: Faculdade Cenecista de Bento Gonçalves - CNEC Bento. Bento Gonçalves, RS, Brasil.

Conflitos de interesse: não há conflitos de interesse.

Recebido em 27/11/2018

Artigo aprovado em 08/08/2019

DOI: 10.21877/2448-3877.201900797

cem, podendo o indivíduo ficar assintomático por meses ou anos, no entanto, continuar apresentando sorologia positiva para a doença.^(1,3,7,9) A sífilis terciária é considerada a fase mais grave da doença, ocasionando o comprometimento de vários órgãos, principalmente do sistema cardiovascular e neurológico. Ocorre anos após o contágio inicial em indivíduos que não foram tratados ou que não realizaram o tratamento adequado.^(6,7,10-12)

Na sífilis congênita a transmissão pode ocorrer em qualquer fase da gestação e em qualquer estágio da doença, sendo mais provável na fase primária ou secundária. As manifestações no feto aparecem a partir do quarto mês de gravidez, sendo que, aproximadamente 40% dos fetos infectados vêm a óbito antes do nascimento e 60% dos recém-nascidos não apresentam sinais e sintomas, porém desenvolvem a doença nas primeiras semanas de vida.⁽¹⁰⁾

No diagnóstico laboratorial da sífilis, deve-se considerar a fase evolutiva da doença e a partir disso selecionar os exames adequados. Na sífilis primária e em algumas lesões da fase secundária o diagnóstico poderá ser direto, ou seja, feito pela demonstração do *T. pallidum*. Após a segunda ou terceira semana do aparecimento do cancro, quando os anticorpos começam a ser detectados, podem ser realizados exames sorológicos.^(1,11,13)

Existem vários métodos de diagnóstico laboratorial da sífilis, incluindo testes não treponêmicos, como a sorologia VDRL (*Venereal Diseases Research Laboratory*), e os treponêmicos, como a sorologia por FTA-Abs (*Fluorescente Treponemal Antibody Absorption*), THPA (*Treponema pallidum Hemagglutination*), Imunoensaio Enzimático (ELISA), Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e o *Western-blot*.^(5,10,12) A sorologia VDRL é recomendada por vários órgãos mundiais de saúde devido ao seu baixo custo, facilidade de execução, alta sensibilidade e especificidade, reagindo entre cinco a seis semanas após a infecção inicial e duas a três semanas após o aparecimento do cancro. Pode também ser utilizada para o acompanhamento de casos tratados. As principais desvantagens referem-se aos resultados falso-positivos e falso-negativos.^(1,5,10,12,14-16)

A penicilina é o antibiótico de escolha para o tratamento, não havendo nenhum relato de resistência treponêmica à droga.⁽¹⁷⁾ Na fase primária recomenda-se dose única, na fase secundária duas doses semanais, enquanto que na fase terciária três doses semanais de penicilina benzatina intramuscular.⁽¹⁵⁾ Na sífilis congênita, o tratamento é realizado com penicilina G cristalina por via endovenosa ou penicilina G procaína intramuscular, sendo indicado em situações em que a mãe infectada pelo *T. pallidum* tenha sido corretamente tratada. Em casos de recém-nascidos assintomáticos, na qual a mãe foi tratada de forma correta ou incorreta, o tratamento é feito com penicilina G benzatina, intramuscular e em dose única. A gestante que realizar o tratamento com penicilina benzatina até trinta dias antes

do parto reduz consideravelmente as possíveis complicações que o recém-nascido poderá apresentar devido à infecção.^(18,19)

Considera-se que o tratamento foi feito de forma inadequada se realizado com qualquer medicamento que não seja a penicilina, quando efetuado de forma incompleta ou não seguiu as recomendações de doses de acordo com a fase clínica da doença e caso não ocorra uma baixa na titulação nos exames sorológicos, como o VDRL.⁽¹⁹⁾

Devido ao aumento constante do número de pacientes infectados pela sífilis, objetivamos nesse estudo determinar a prevalência de VDRL reagente em pacientes atendidos em um laboratório de análises clínicas na cidade de Veranópolis, interior do Rio Grande do Sul.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo que analisou os resultados qualitativos como reagente ou não reagente, e quantitativos, pela titulação obtida pelo método VDRL em amostras de soro no período de janeiro de 2014 a outubro de 2017. O estudo foi realizado através da coleta de dados do sistema operacional do Laboratório da Clínica Nossa Senhora de Lourdes, Veranópolis-RS.

Como variáveis deste estudo foram consideradas a idade e o gênero de cada laudo laboratorial de VDRL, totalizando 2.379 laudos. Excluíram-se laudos de exames realizados anterior e posterior ao período proposto e laudos laboratoriais que não possuíam as variáveis idade e sexo.

Foram avaliados os resultados obtidos no teste VDRL (teste não treponêmico), que consiste em um método de triagem para a diagnóstico da sífilis por reação de floculação, que busca anticorpos (reaginas) no soro.⁽¹⁾ Quando a suspensão antigênica é misturada na amostra do indivíduo infectado, as partículas de antígeno floculam e o resultado da reação é visualizada no microscópio. O laboratório coparticipante utilizou como metodologia para a realização do teste de VDRL o kit da WienerLab®, realizando os testes qualitativos e quantitativos conforme as instruções do fabricante e documentos internos do laboratório.

Para melhor entendimento e análise dos dados, realizou-se uma distribuição em tabelas, e para análise estatística utilizou-se o *software* Microsoft Office Excel® 2013, que possibilita a confecção de tabelas e gráficos.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Cenecista de Bento Gonçalves, conforme o parecer de número 2.550.657.

RESULTADOS

Durante o período estudado, foram analisados 2.379 laudos laboratoriais de VDRL, sendo 2.368 (99,54%) de adultos e 11 (0,46%) de crianças. Em relação ao gênero,

555 (23,33%) eram do sexo masculino e 1.824 (76,67%) do sexo feminino.

Do total de laudos laboratoriais analisados, 2.263 (95,12%) não apresentaram reatividade no teste não treponêmico VDRL, sendo encontrados apenas 116 (4,88%) laudos positivos para pacientes testados pelo método, como demonstrado na Figura 1.

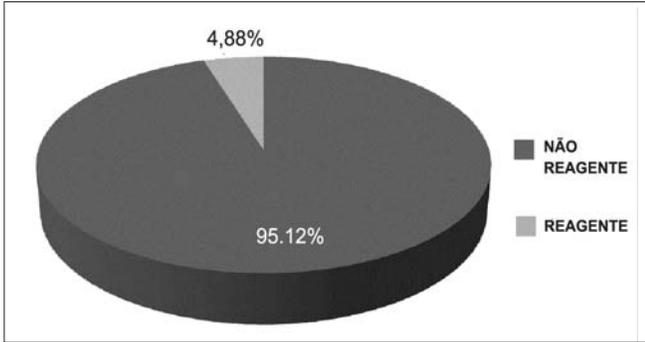


Figura 1. Distribuição de resultados reagentes e não reagentes pelo método VDRL dos laudos analisados.

A Figura 2 demonstra que entre os laudos laboratoriais positivos observados, 72 (62,07%) eram do sexo feminino e 44 (37,93%) do sexo masculino. Com relação à faixa etária, foram observados resultados reagentes no teste de VDRL em pacientes de 15 a 76 anos, com maior prevalência entre os grupos de 15 a 25 anos e de 26 a 35 anos, com 34 (29,31%) casos cada. Quando correlacionado ao gênero, o maior acometimento de pacientes do sexo feminino ocorreu na faixa dos 26 a 35 anos de idade, representando 24 (33,33%) dos casos neste grupo, enquanto que no sexo masculino a faixa etária de 15 a 25 anos foi a mais prevalente com 13 (29,55%) casos reagentes.

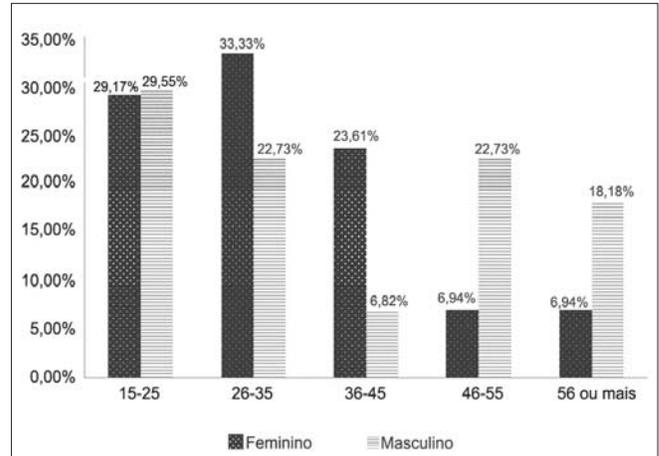


Figura 2. Distribuição de gênero e faixa etária dos laudos de VDRL com resultados reagentes.

Sendo assim, pacientes com idades entre 15 e 35 anos totalizaram 68 (58,62%) resultados reagentes do total de laudos laboratoriais analisados, sendo que, dentro dessa faixa etária, a incidência foi maior entre as mulheres, com 45 (66,18%) resultados positivos, enquanto que os homens somaram 23 (33,82%) casos (Figura 2).

Todas as amostras consideradas reagentes no teste qualitativo, com a diluição em 1:1, foram submetidas ao teste quantitativo a fim de se determinar o título dos anticorpos presentes na amostra, sendo realizada a diluição seriada com soro fisiológico em 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64 ou até a última diluição em que houvesse floculação visível. No presente estudo, o título predominante do total de laudos laboratoriais com resultados reagentes foi de 1:2 (23,28%), conforme demonstrado na Figura 3.

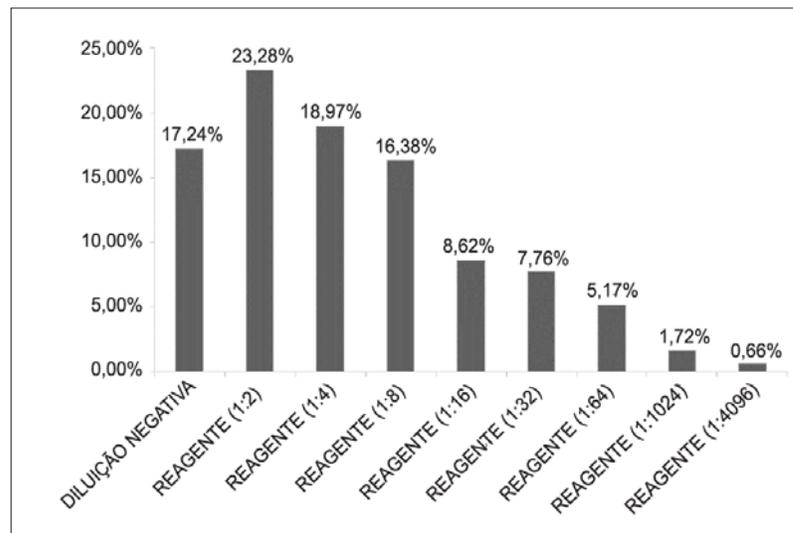


Figura 3. Distribuição da titulação dos laudos com resultados de VDRL reagentes

.Quando relacionada ao gênero, no sexo feminino a titulação mais prevalente foi de 1:2 (25,00%), enquanto que no sexo masculino foi de 1:8 (22,73%), confirmando o fato de que os homens buscam auxílio médico mais tarde que

as mulheres, ocasionando assim um grau maior de infecção, acarretando problemas ainda maiores visto que a transmissão da sífilis é feita principalmente pelo ato sexual (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição da titulação dos laudos com resultados de VDRL reagentes de acordo com o gênero dos pacientes acometidos.

Titulação	Sexo				n (116)	n (%)
	F (n = 72)	F (%)	M (n = 44)	M (%)		
Diluição (1:1)	14	19,44%	6	13,64%	20	17,24%
Reagente (1:2)	18	25,00%	9	20,45%	27	23,28%
Reagente (1:4)	14	19,44%	8	18,18%	22	18,97%
Reagente (1:8)	9	12,50%	10	22,73%	19	16,38%
Reagente (1:16)	7	9,72%	3	6,82%	10	8,62%
Reagente (1:32)	5	6,94%	4	9,09%	9	7,76%
Reagente (1:64)	5	6,94%	1	2,27%	6	5,17%
Reagente (1:1024)	0	0,00%	2	4,55%	2	1,72%
Reagente (1:4096)	0	0,00%	1	2,27%	1	0,86%
Total	72	100,00%	44	100,00%	116	100,00%

DISCUSSÃO

Após o indivíduo ter sido acometido pela bactéria que provoca a sífilis, mesmo realizando o tratamento adequado, pode permanecer com a sorologia reagente (positiva) por um longo período ou durante toda vida, sendo necessário a realização do teste VDRL de seis em seis meses nos dois primeiros anos do acometido e, após esse período, uma vez por ano.⁽¹¹⁾

Com base nos resultados encontrados, observamos baixa prevalência de VDRL com resultados positivos (4,88%) nos laudos laboratoriais analisados, corroborando com os resultados encontrados por Gomes et al.,⁽¹⁾ onde a prevalência de positividade de VDRL foi de 3,11%, e com os achados encontrados por Silva et al.,⁽⁹⁾ onde a frequência de pacientes com resultados positivos para sífilis foi de 2,74%.

Quanto ao gênero dos pacientes, observamos que o sexo feminino teve maior predominância, com 72 (62,07%) casos, em relação aos homens, que tiveram 44 (37,93%) casos positivos, corroborando com os resultados encontrados por Gomes et al.,⁽¹⁾ onde dos 643 pacientes com VDRL positivos avaliados, 59,70% eram do sexo feminino e 40,30% masculino. Resultados semelhantes foram observados por Oliveira et al.,⁽⁵⁾ que, ao avaliarem 45 amostras, encontraram 64,44% de positividade em mulheres e 33,33% em homens, restando ainda 2,23% que se tratavam de recém-nascidos cujo sexo ainda não havia sido informado.

No estudo realizado por Silva et al.,⁽⁹⁾ em Fortaleza (CE), foram selecionados 166 pacientes com resultados positivos para sífilis, onde também se observou maior prevalência no sexo feminino, com 60,24% dos casos ava-

liados, enquanto que os homens corresponderam a 9,64% dos casos, e 30,12% de positividade foi descrita em recém-nascidos. Os resultados encontrados por Santos et al.,⁽⁶⁾ em um estudo realizado no estado de Sergipe, também demonstraram maior ocorrência no sexo feminino, representando 67% dos casos observados, com relação ao sexo masculino, com 33% de frequência, em concordância com os resultados obtidos em nosso estudo.

Em contrapartida, no estudo de Silva e Cardim,⁽³⁾ ao avaliarem o perfil de doadores de sangue inaptos por sífilis, o predomínio de indivíduos inaptos deu-se pelo sexo masculino, com 68,4% de frequência entre os 250 casos avaliados, enquanto que as mulheres representaram 31,60% da amostra, divergindo dos resultados encontrados nesta pesquisa; entretanto, isso pode ser explicado pelo fato de o tempo entre as doações de sangue ser menor para os homens do que para as mulheres. O maior predomínio da infecção no sexo masculino também foi encontrado no estudo de Murillo,⁽²⁰⁾ realizado na Costa Rica, onde dos 184 casos de sífilis observados na população analisada, 125 ocorreram em homens e 59 em mulheres.

É possível verificar que a prevalência diagnosticada é maior entre as mulheres em comparação aos homens, pelo fato de as mesmas buscarem auxílio médico mais frequentemente que os homens, realizando consultas periódicas e exames de rotina, incluindo testes sorológicos para doenças sexualmente transmissíveis, além de realizarem rotina pré-natal em caso de gestação.^(1,6,9) Todos esses cuidados possibilitam uma detecção da doença e consequentemente um tratamento e acompanhamento adequados, evitando assim que ocorra a disseminação.⁽¹¹⁾ Em contrapartida, os homens procuram ignorar o apare-

cimento dos sinais de uma possível infecção, ou, quando diagnosticada, não se preocupam com as recomendações médicas, ocasionando novos casos, pois sem o tratamento adequado aumenta o risco de transmissão para suas parceiras.^(3,5,11)

Observa-se nesse estudo, que os indivíduos que se encontram na faixa de 15 a 35 anos de idade são o principal grupo de risco e os que mais contraem a doença, devido à sua ampla incidência e prevalência na sociedade e ao relaxamento frente às medidas de prevenção da infecção. Em relação à idade, Gomes et al.⁽¹⁾ verificaram em seu estudo que o diagnóstico da sífilis foi mais frequente na população jovem, na faixa etária de 22 a 32 anos.

Estudos semelhantes foram realizados por Santos et al.⁽⁶⁾ e Silva et al.,⁽⁹⁾ que constataram predomínio maior de casos positivos na faixa etária dos 20 a 29 anos, enquanto que no estudo feito por Machado et al.⁽⁷⁾ a incidência da infecção ocorreu na faixa etária de 15 a 34 anos, corroborando com os resultados encontrados nesta pesquisa. Portanto, os jovens podem ser considerados como a população mais vulnerável a esta infecção, provavelmente devido a não apresentarem maior preocupação frente aos aspectos preventivos.

Mediante as titulações das amostras estudadas, cujos títulos variaram de 1:1 a 1:4096, a maior frequência encontra-se na titulação 1:2 (23,28%), discordando dos resultados descritos por Oliveira et al.,⁽⁵⁾ que, ao avaliarem 45 amostras, verificaram que a titulação que mais se repetiu foi a de 1:8 (37,77%). No estudo de Silva et al.⁽⁹⁾ foi analisado um total de 166 amostras reagentes para a doença, onde a titulação predominante permaneceu na diluição 1:2, em concordância com os resultados obtidos neste estudo.

É válido ressaltar que nas amostras onde houve baixa titulação, mesmo apresentando-se como reagentes, alguns fatores não relacionados propriamente à infecção por sífilis podem ter ocasionado resultados falso-positivos. Estes interferentes são encontrados quando os pacientes apresentam doenças como lúpus eritematoso sistêmico, hepatite crônica, malária, estão acometidos por outras infecções, fazem uso concomitante de medicamentos, utilizam drogas ilícitas injetáveis ou em situações como gravidez.^(12,21)

Mesmo sendo uma doença de notificação e registro obrigatório pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), a infecção está longe de ser erradicada no Brasil. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que a erradicação da sífilis possa contribuir para três dos grandes objetivos do milênio na saúde pública: redução da mortalidade infantil, melhora da saúde materna e luta contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV), dentre outras doenças.^(5,22)

CONCLUSÃO

Conclui-se que para haver um controle da sífilis é necessária uma interrupção na cadeia de transmissão, pela detecção e tratamento precoce, tanto do paciente quanto do parceiro, e a prevenção de novos casos. A prevenção deverá ter como estratégia a informação para a população sobre as doenças sexualmente transmissíveis (DST), por meio de campanhas educativas ressaltando a importância do uso do preservativo e as consequências do sexo desprotegido, assim como a necessidade de se buscar tratamento precoce focando no público masculino.

Ensinaamentos sobre educação sexual também deveriam ser abordados na escola, porém na nossa sociedade conservadora há um desestímulo por parte dos educadores que não se sentem apoiados e nem seguros para apresentar aos alunos tais conteúdos. É fundamental que o professor esteja preparado para abordar esse tema de maneira responsável e sem tabus.

Embora o diagnóstico e o tratamento sejam de fácil acesso e baixo custo, a sífilis continua sendo um grande problema de saúde pública e deve continuar sendo alvo de estudos que gerem novas estratégias.

Assim, o presente estudo cumpriu com seu objetivo de determinar a prevalência de VDRL reagente na detecção de sífilis em pacientes atendidos em um laboratório de análises clínicas na cidade de Veranópolis e evidenciou que o número de casos conhecidos da doença é maior em mulheres do que em homens, apontando também os cuidados que devem ser tomados para a prevenção e o quanto é importante o tratamento das pessoas acometidas pela infecção, a fim de erradicar os casos de sífilis na cidade.

Agradecimentos

Ao Laboratório da Clínica Nossa Senhora de Lourdes pelo fornecimento dos dados necessários para o desenvolvimento desta pesquisa e aos demais colaboradores pelo auxílio e suporte.

Abstract

Introduction: Syphilis is a chronic systemic infection with cutaneous manifestations caused by spirochete *Treponema pallidum* bacterium considered a sexually transmitted infection with high importance in public health because the high quantity of cases. The transmission can occur by sexual way, transplacental or by blood transfusion. **Goal:** This study had the goal to determinate the prevalence of VDRL reagent in patients cared in a clinical analysis laboratory in Veranópolis City, Rio Grande do Sul State. **Method:** It is a retrospective study that had evaluated the qualitative results, reagent or non-reagent and quantitative, from titration obtained, of the non-treponemal test VDRL (Venereal Disease Research Laboratory). **Results:** It was analyzed 2379 VDRL laboratory reports and it was observed that 116 (4,88%) had positive results, where 72 (62,07%) it were related to female sex and 44 (37,93%) it were related to male sex. The age range with the high prevalence it was between 15 and 35 years old, representing 68

(58,62%) of the positive cases between the positive reports analyzed; the female sex it was more expressive between this age range, with 45 (66,18%) positives cases in relation to male sex, that represented 23 (33,82%) of the cases. **Conclusion:** The carry out of the VDRL test during the active sexual life of the people it is crucial importance to early infection detection caused by *T. pallidum*, making possible the early infection detection and the immediate start of the treatment, preventing the dissemination in the population.

Keywords

Syphilis; *Treponema pallidum*; *Epidemiology*

REFERÊNCIAS

- Gomes BRL, Silva CRC, Santos EC, Costa Junior HNP, Oliveira KCC, Sousa LC, et al. Perfil epidemiológico de pacientes com VDRL positivo em uma rede de laboratórios privados na cidade de São Luís. UNINGÁ Review. 2017 Apr/Jun;30(3):25-9.
- Soares BGMR, Marinho MAD, Linhares MI, Mota DS. Perfil das notificações de casos de sífilis gestacional e sífilis congênita. SANARE. 2017 Jul/Dec;16(2):51-9.
- Silva IR, Cardim A. Perfil epidemiológico dos doadores de sangue inaptos por sífilis. REC. 2017 Apr;6(1):12-9. doi: 10.17267/2317-3378rec.v6i1.1108.
- Maciel RB, Barros IC, Ugrinovich LA, Simioni PU, Oliveira RCF. Perfil epidemiológico dos casos de sífilis na cidade de Americana (SP) de 2005 a 2015. R Epidemiol Control Infec. 2017;7(3):161-8. doi: 10.17058/reci.v7i3.8583.
- Oliveira Junior EB, Pinheiro VS, Oliveira W, Barreto JG. Incidência da sífilis: um estudo de caso do município de Guaçuí, Espírito Santo, Brasil. Acta Biomed Bras. 2017 Jul;8(1):1-11. doi: 10.18571/acbm.117.
- Santos GS, Santos TA, Fontes ISS. Ocorrência de casos de sífilis no município de Moita Bonita nos anos de 2014 a 2016. In: International Nursing Congress. Theme: Good practices of nursing representations in the construction of society. 2017 May 9-12. [acesso em 11 abr 2018]. Disponível em: <https://eventos.set.edu.br/index.php/cie/article/viewFile/6075/2273>.
- Machado NA, Heringer TP, Norberg NA, Santos TVC, Neves JAJ, Serra-Freire NM. Prevalência de sífilis em gestantes assintomáticas no município de Manhuaçu, estado de Minas Gerais, Brasil. In: I Seminário Científico da FACIG. 2015 Out 29-31; Manhuaçu, Minas Gerais, Brasil [acesso em 11 abr 2018]. Disponível em: <http://www.pensaracademico.facig.edu.br/index.php/semiariocientifico/article/view/265>.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
- Silva ZF, Teixeira KSS, Nascimento DS. Pacientes portadores de sífilis atendidos em uma unidade terciária em Fortaleza: perfil sociodemográfico. RBAC. 2017;49(1):105-9.
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins: Patologia Básica. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Doenças Infecciosas e Parasitárias: guia de bolso. 8. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
- Brasil. Ministério da Saúde. Sífilis: Estratégias para Diagnóstico no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, Coordenação de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
- Pinto M, Antelo M, Ferreira R, Azevedo J, Santo I, Borrego MJ, et al. Carga treponêmica em amostras biológicas correspondentes a diferentes fases clínicas de sífilis. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Boletim Epidemiológico, 2016. n. 15, série 2.
- Jung DL, Becker D, Renner JDP. Efeito prozona no diagnóstico de sífilis pelo método VDRL: experiência de um serviço de referência no sul do Brasil. Rev Epidemiol Control Infect. 2014 Jan/Mar;4(1):2-6.
- Avelleira JCR, Bottino G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. An Bras Dermatol. 2006;81(2):111-26.
- Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins & Cotran: Fundamentos de Patologia. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.
- Santos VC, Anjos KF. Sífilis: Uma realidade prevenível. Sua erradicação, um desafio atual. Rev Saúde e Pesquisa. 2009 May/Aug;2(2):257-263.
- Sonda EC, Richter FF, Boschetti G, Casasola MP, Krumel CF, Machado CPH. Sífilis Congênita: uma revisão da literatura. Rev Epidemiol Control Infec. 2013;3(1):28-30. doi: 10.17058/reci.v3i1.3022.
- Saraceni V, Leal MC. Avaliação da efetividade das campanhas para eliminação da sífilis congênita na redução da morbi-mortalidade perinatal. Município do Rio de Janeiro, 1999-2000. Cad. Saúde Pública. 2003 Sep/Oct;19(5):1341-9.
- Murillo NM. Caracterización de las enfermedades de transmisión sexual en el área de salud Heredia Cubujuquí del 2008 al 2012. Rev costarric salud pública. 2017;26(2):181-8.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Diagnóstico da Sífilis. Testes para diagnóstico da sífilis. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- Dantas LA, Jerônimo SHNM, Teixeira GA, Lopes TRG, Cassiano AN, Carvalho JBL. Perfil epidemiológico de sífilis adquirida diagnosticada e notificada em hospital universitário materno infantil. Enferm Global. 2017 Apr;16(2):217-45. doi: 10.6018/eglobal.16.2.229371.

Correspondência

Jovana Cenci

Rua Arlindo Franklin Barbosa, 460, Bairro São Roque
95708514 – Bento Gonçalves-RS, Brasil

Anemia hemolítica supostamente relacionada à síndrome hematofagocítica em uma criança atendida no Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP)

Hemolytic anemia supposedly related to hematophagocytic syndrome in a child attended at the University Hospital of the West of Paraná (HUOP)

Fabiana Caroline Zempulski Volpato¹

Paulino Yassuda Filho²

Resumo

Um dos quadros clínicos mais comumente encontrado em pacientes internados em serviços de referência é a anemia. Entretanto, ela não é caracterizada como uma doença e sim como consequência de um evento ou de uma patologia. Dentre as diversas manifestações existentes pode-se citar a anemia hemolítica (AH) autoimune, que consiste em um grupo de doenças cuja característica comum é a presença de autoanticorpos, os quais se ligam aos eritrócitos e diminuem o tempo de sobrevivência dessas células, sendo um dos eventos autoimunes mais comuns associados a esta condição. Dentre os casos graves está a Síndrome Hematofagocítica ou Linfocitose (SHF), que é uma síndrome rara e potencialmente fatal. Na última década, a SHF tem adquirido notoriedade devido ao aumento da sua incidência. Porém, nem sempre quadro anêmico está relacionado a somente uma causa. Sendo assim, o presente estudo descreverá um caso de anemia hemolítica em uma criança atendida em um hospital universitário, onde se pode apontar mais de uma causa para o quadro hemolítico.

Palavras-chave

Anemia hemolítica; linfocitose hemofagocítica; infância

INTRODUÇÃO

Um dos quadros clínicos mais comumente encontrados em pacientes internados em serviços de referência é a anemia. Entretanto, a anemia não é caracterizada como uma doença, mas como uma consequência de um evento ou patologia. Dentre as anemias existentes pode-se citar a anemia hemolítica (AH) autoimune, que consiste de um grupo de doenças cuja característica comum é a presença de autoanticorpos, os quais se ligam aos eritrócitos e diminuem o tempo de sobrevivência dessas células, por meio de sua remoção da circulação pelos macrófagos do sistema retículo-endotelial. Este é um dos eventos autoimunes mais comuns no homem e, ainda sim, algumas de suas causas permanecem desconhecidas.^(1,2) Entretanto, muitas vezes a patologia do paciente pode estar ligada a mais de um fator.

Dentre os casos graves de anemia autoimune está a Síndrome Hematofagocítica ou Linfocitose (SHF), que

é uma síndrome rara e potencialmente fatal. Na última década, a SHF tem adquirido notoriedade devido a um inexplicável aumento da sua incidência. As suas bases imunopatológicas e moleculares têm sido alvo de intenso estudo, e o conhecimento crescente proporcionado novas estratégias de diagnóstico e terapêutica precoce.⁽³⁾ Todavia, a raridade e a inespecificidade de sinais e sintomas, a complexidade de etiologias possíveis e a sobreposição entre variante primária e secundária da síndrome continuam a representar obstáculos à redução da morbidade e mortalidade.⁽³⁾

RELATO DO CASO

Criança do sexo feminino, caucasiana, com um ano e três meses de idade, em torno de 10 Kg, sem antecedentes patológicos ou familiares relevantes. Paciente apresentou quadro febril, hipotativa, prostrada, desidratada, normo-

¹Mestre, Residente do Curso de Residência Multiprofissional em Saúde Modalidade Farmácia - Análises Clínicas da Universidade do Oeste do Paraná - (Unioeste). Cascavel-PR, Brasil.

²Mestre, Professor da Universidade do Oeste do Paraná (Unioeste). Cascavel-PR, Brasil.

Instituição: Hospital Universitário do Oeste do Paraná e Universidade do Oeste do Paraná (Unioeste). Cascavel-PR, Brasil.

Recebido em 25/02/2019

Artigo aprovado em 08/08/2019

DOI: 10.21877/2448-3877.201900826

cardia, eupneica, com endurecimento abdominal e não deambulando muito. Houve piora progressiva do quadro clínico, acrescido de exsudato em orofaringe e hepatoesplenomegalia. Deu-se início à antibioticoterapia, porém sem melhora clínica, e após quatro dias sem mudança no estado do paciente houve a troca do antibiótico Cefepime por outro.

A paciente foi admitida na instituição com hemograma apresentando quadro anêmico considerado moderado (Hemoglobina de 9,0g/dL) e sorologia IgM positiva para citomegalovírus e Epstein-Barr. Durante avaliação da extensão sanguínea foi observada grande quantidade de linfócitos, houve um aumento de 79% para 96% do total de leucócitos contados no diferencial, sendo descartada leucemia segundo avaliação do hematologista. Posterior a este aumento, manteve-se uma média de 96% de células com características semelhantes à morfologia de linfócitos, indicando possivelmente uma doença viral associada. Os achados do hemograma indicavam a presença de restos celulares devido aos linfócitos estarem lábeis ou pleomórficos, impossibilitando o fechamento diagnóstico.

A paciente apresentou queda na concentração de hemoglobina, com valores que se mantinham entre 6,5 - 5,5 g/dL. Devido ao agravamento da anemia foram solicitadas transfusões de hemocomponentes (dez transfusões ao longo do tempo de internamento, e os hemocomponentes solicitados foram três concentrados de hemácias, um plasma fresco congelado e 18 concentrados de plaquetas). Foram encaminhadas bolsas com o mesmo fator ABO e Rh da paciente ("O" Positivo). Entretanto, após a segunda transfusão, a paciente apresentou prova cruzada incompatível, pesquisa de anticorpos irregulares (PAI) positiva, autocontrole (AC) e teste da antigamaglubulina direta (TAD).

Com uma amostra de sangue prévia, a sensibilização tornou possível realizar a fenotipagem da paciente, a qual não apresentava um perfil raro (D+ C+ c+ E- e+ K- k+ Kp(a)- Kp(b)+ Jk(a)+ Jk(b)- P1+ Le(a)- Le(b)- Lu(a)+ Lu(b)+ M+ N+ S+ s+ Fy(a)- Fy(b)+), podendo assim ser enviadas bolsas de concentrado de hemácias do fenótipo da paciente.

Ainda, ao avaliar os exames laboratoriais da paciente foi possível detectar uma crise hemolítica, com elevação de LDH, bilirrubina total e frações, dentre outros marcadores. Entretanto, não houve aumento de reticulócitos (0,69%), evidenciando que a medula não estava responsiva. A avaliação da punção medular constatou celularidade reduzida, displasia intensa de precursores eritroides displásicos, diminuição de precursores brancos e aumento na quantidade de histiócitos e alguns raros hemofagocitos. A imunofenotipagem por citometria de fluxo apresentou 45,25% de células de linhagem de linfócitos T maduros, com positividade para marcadores CD38 e HLA-DR e um discreto aumento da relação CD4/CD8.

Devido à gravidade do caso, a paciente foi transferida para um hospital de referência e concluiu-se que as possíveis causas da anemia hemolítica estavam relacionadas a ambos os fatores discutidos a seguir.

Em relação aos aspectos éticos, o presente trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Estadual do Oeste do Paraná - Unioeste, sob o número do parecer: 3.178.542.

DISCUSSÃO

A anemia hemolítica (AH) autoimune consiste de um grupo de doenças cuja característica comum é a presença de autoanticorpos, os quais se ligam aos eritrócitos e diminuem o tempo de sobrevivência dessas células. O mecanismo mais comumente conhecido se dá por meio de sua remoção da circulação pelos macrófagos do sistema retículo-endotelial.^(1,2)

Ao se considerar o aumento de linfócitos relatados em sucessivos hemogramas desta paciente, uma suspeita plausível relacionada à AH pode ser a Síndrome Hematofagocítica (SHF) ou Linfocitose. Esta é uma síndrome rara e potencialmente fatal, resultado da ativação desregulada e proliferação de linfócitos, pois a desregulação desencadeia uma resposta imunológica ineficaz levando à disfunção. Ainda, podem ocorrer distúrbios como proliferação e ativação de macrófagos com hemofagocitose em todo o sistema reticuloendotelial, levando a uma pancitopenia, hepatoesplenomegalia e linfadenopatia.⁽⁴⁾ Esta síndrome compreende um grupo heterogêneo de doenças com características clínico-patológicas semelhantes à sepsis, representadas por uma ativação sistêmica que fagocitam células hematopoiéticas e se manifestam clinicamente com febre, hepatoesplenomegalia, citopenias e hiperferritinemia.⁽⁵⁾ A paciente descrita no caso apresentava na época um ano e três meses, o que corrobora com a possibilidade da síndrome, que é predominantemente pediátrica, porém exista alguns relatos em outras faixas etárias.

A SHF pode ser primária, também conhecida como linfocitose hemafagocítica familiar (hemofagocitose hereditária linfocitocitária – grupo de doenças genéticas), ou secundária, também chamada de reativa, a qual advém de infecções, neoplasias ou doenças reumatológicas.⁽⁶⁾ A SHF primária ocorre em crianças, frequentemente no primeiro ano de vida. Tal síndrome está relacionada a mutações genéticas recessivas e afetam a função de linfócitos T-NK (*natural killers*) e T-citotóxico. Etiologicamente, a SHF associa-se a alguma infecção viral, bacteriana, fúngica ou parasitária; dentre as infecções mais comumente associadas à SHF está o vírus do Epstein-Barr (EBV), apresentando índices de mortalidade elevados.^(3,4,6-9) A SHF é rara, mas a incidência anual tem aumentado, sendo estimada em

aproximadamente em 1/300.000 recém-nascidos na América do Norte e até 7/10.000 recém-nascidos na Turquia.⁽³⁾

A paciente apresentou uma positividade cruzada em CMV e EBV, entretanto, ambas estão relacionadas à SHF, visto que, entre os agentes virais, os mais frequentes estão descritos casos relacionados à EBV, CMV, HSV, HHV-8, Varicela Zoster, Influenza H1N1 e HIV, isolados ou em combinação.⁽³⁾

O diagnóstico de Linfohistiocitose Hemofagocítica é ainda complexo e muitas vezes tardio, particularmente na forma secundária, o que se justifica pela raridade da doença, a complexidade dos critérios de diagnóstico, a variabilidade e heterogeneidade das manifestações clínicas e laboratoriais e reduzida especificidade.⁽³⁾ Diversas vezes, a anemia instalada pode originar-se de mais de uma causa. A *Histiocyte Society* publicou em 2004 os critérios diagnósticos, que incluem a identificação de mutações genéticas associadas à SHF ou a presença de cinco dos oito critérios a seguir: febre, esplenomegalia, citopenia, hipertrigliceridemia ou hipofibrinogenemia, evidências de hemofagocitose, hiperferritinemia, atividade diminuída das células NK e aumento do CD257.⁽⁹⁾ Além dos testes supracitados, achados laboratoriais indicam valores alterados das transaminases, bilirrubina, lactato desidrogenase.⁽¹⁰⁾

A dosagem de ferritina da paciente foi de 2.577,6 ng/mL, e este achado corrobora com a possibilidade de SHF, visto que a hiperferritinemia é bastante comum.⁽³⁾ Ainda, estudos evidenciam que crianças com valores elevados de ferritina (>1.000 ng/mL) apresentam especificidade elevada para a doença, já em adultos não existe um valor a partir do qual a hiperferritinemia seja específica.^(5,11) Embora valores baixos de ferritina (<500,0 ng/mL) não excluam a patologia.

O paciente apresentou dosagem diminuída de fibrinogênio (72,8 mg/dL). Achados de hipofibrinogenemia são fatores que podem indicar a causa principal da anemia instalada no paciente. A evidência mostra que os valores baixos de fibrinogênio resultam de hiperfibrinólise direta, estimulada pelo fator ativador do plasminogênio, secretado pelos macrófagos em resposta à liberação de citocinas, aumentando os níveis de plasmina e consequente degradação do fibrinogênio.^(3,12)

Embora o LDH não seja um marcador específico desta síndrome e por também estar aumentado em até 85% dos doentes adultos e em idade pediátrica, valores de LDH >1.000 U/L em doentes com outras manifestações clínicas e laboratoriais da doença apoiam o diagnóstico de SHF, e devido à presença das crises hemolíticas a paciente apresentava uma média de 1.708,0 U/L.⁽³⁾ Embora outros fatores ligados a uma anemia hemolítica grave puderam influenciar no quadro clínico, acredita-se que a SHF seja a principal desencadeante do quadro clínico da paciente.

Cabe ressaltar ainda que a paciente apresentou um caso severo de AH. Estes casos podem estar ligados a diversos eventos, dentre estes podem ser citados: a depressão do sistema imune através de ação viral; alteração do equilíbrio entre as células T facilitadoras e reguladoras; alteração dos antígenos de superfície dos eritrócitos por vírus ou drogas e possível reação cruzada dos anticorpos induzidos por agentes infecciosos contra antígenos de superfície dos eritrócitos.⁽¹⁾ A estas desordens incluem-se quadros de: trombocitopenia sintomática, anemia hemolítica disseminada por via intravascular, alterações mielodisplásicas, pancitopenia e comprometimento esplênico.⁽¹³⁾ Evidências têm sugerido que pacientes com AH possam ter uma destruição significativa de eritrócitos auxiliada por linfócitos, e, quando comparados com indivíduos normais, tais pacientes têm uma resposta de morte celular mais agressiva, sendo que este quadro poderia explicar os achados na paciente do presente estudo.⁽¹⁾

Ainda, deve se levar em consideração que pacientes com AH graves apresentam comprometimento de outros órgãos, uma vez que a excessiva destruição de eritrócitos no sistema fagocitário quase invariavelmente conduz à hiperplasia celular e esplenomegalia e, também, ocasionalmente, à hepatomegalia.⁽¹⁴⁾

Nas anemias hemolíticas, a medula óssea se mostra excepcionalmente hiperplásica. Os eritroblastos, que normalmente constituem menos de 20% das células da medula óssea, chegam a 60% ou mais, e este dado é fundamental para a monitorização da eritropoiese. Durante a anemia hemolítica, a produção de eritrócitos pode ser seis a sete vezes maior que a produção normal.⁽¹⁴⁾ Entretanto, a punção medular da paciente apresentou uma redução celular, o que corrobora com o valor baixo de reticulócitos, indicando que a anemia hemolítica poderia ter uma ou mais causas associadas nesta paciente.

Em acordo com mais de uma causa, os exames imunohematológicos apresentaram-se positivos (TAD e PAI positivos). Isto pode explicar o caso de uma AH autoimune instalada. A presença de TAD positivo após a administração de Cefepime (cefalosporina de terceira geração) indica a droga como causa, pois anemias hemolíticas secundárias a drogas provocam hemólise por desencadarem mecanismos autoimunes (por exemplo, a *a-metildopa*), por interferência com a membrana eritrocitária (por exemplo, cefalosporinas), ou ainda por acelerarem processos oxidativos (por exemplo, *dapson*).⁽¹⁴⁾ Nossos achados corroboram com os da literatura, visto que, com a troca de antibiótico, o TAD voltou a ser negativo. Dados na literatura mostram que dez de cada onze casos de disfunção imunohematológica estão associados a infecções recorrentes. Nestes casos, a re-exposição ao tratamento com cefalosporina pode ser criticamente relacionada com a produção de anticorpos, desencadeando AH induzida por fármacos.^(15,16)

As cefalosporinas devem ser utilizadas com precaução, especialmente em pacientes com uma condição hematológica desfavorável. A AH induzida por estes fármacos podem apresentar um diagnóstico favorável para a recuperação desde que o diagnóstico seja precoce e o tratamento adaptado.

CONCLUSÃO

Frente a um caso de AH diversos fatores devem ser considerados e muitas vezes a causa da hemólise pode estar associada a mais de um agente, sendo infeccioso, genético, medicamentoso ou mesmo a produção de um autoanticorpo. E nem sempre o diagnóstico pode ser estabelecido definitivamente. Este caso é um claro exemplo de mais de um fator influenciando diretamente na hemólise e, como consequência, em uma anemia hemolítica. Com isso, se faz necessária a divulgação dos diversos fatores que podem acometer um paciente para que a ocorrência de casos semelhante na literatura possa trazer uma luz à conduta clínica e diminuir a taxa de mortalidade de uma patologia.

Agradecimentos

Agradecemos ao Hospital Universitário do Oeste do Paraná e ao Hemocentro de Cascavel pelo apoio.

Abstract

The most commonly clinical event encountered in patients admitted frequently in the hospital are anemia. However, this condition is not characterize as a disease but as consequence of an event or a pathology. Among the anemia we can emphasize autoimmune hemolytic (AH), that consist in a group of diseases whose common feature is the presence of autoantibodies. This tend to bind to erythrocytes and decrease the survival time of these cells. That mechanism is the one of the most common autoimmune events associated with this condition. Between the serious cases is the the Hematophagocytic Syndrome or Lymphohistiocytosis (SHF), which is a rare and potentially fatal syndrome. In the last decade, this syndrome has acquired notoriety due to the increase in its incidence. However, not always an anemic event was related of only one cause. Thus, this study will describe a case of SHF and AH in a child attended at University Hospital of The West of Paraná, in this case we clearly indicated more than one cause for the hemolytic conditions.

Keywords

Hemolytic anemia; hemophagocytic syndrome; childhood

REFERÊNCIAS

- Sokol RJ, Boosker DJ, Stamps R. The pathology of autoimmune hemolytic anaemia. *J Clin Pathol*. 1992 Dec;45(12):1047-52. doi: 10.1136/jcp.45.12.1047
- Oliveira MC, Oliveira CM, Murao M, Vireira ZM, Gresta LT, Viana MB. Clinical course of autoimmune hemolytic anemia: an observational study. *J Pediatr (Rio J)*. 2006 Jan-Feb;82(1):58-62.
- Roldão MAO. Linfohistiocitose Hemofagocítica Primária e Secundária: fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. Lisboa. Dissertação [Mestrado em Medicina Integrada] - Universidade de Lisboa; 2017.
- Rouphael NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis*. 2007 Dec;7(12):814-22. DOI: 10.1016/S1473-3099(07)70290-6.
- Moore C Jr, Ormseth M, Fuchs H. Causes and significance of markedly elevated serum ferritin levels in an academic medical center. *J Clin Rheumatol*. 2013 Sep;19(6):324-8.
- Oliveira FR, Del Frari HSD. Síndrome hemofagocítica como diagnóstico diferencial na unidade de emergência. *Rev Med (São Paulo)*. 2015;94(supl. 1):1-50.
- Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Feb;48(2):124-31.
- Hayden A, Park S, Giustini D, Lee AY, Chen LY. Hemophagocytic syndromes (HPs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: A systematic scoping review. *Blood Rev*. 2016 Nov;30(6):411-420. doi: 10.1016/j.blre.2016.05.001
- Moura TS, Simões I, Lemos M, Azevedo L, Gerivaz R, Fonseca P. Síndrome Hemofagocítica: Um Suspeito a Considerar. *Medicina Interna, Lisboa*, v. 24, n. 2, p. 128-132, 2017.
- Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndrome - an update. *Blood Rev*. 2014 Jul;28(4):135-42. doi: 10.1016/j.blre.2014.03.002
- Schram AM, Campigotto F, Mullally A, Fogerty A, Massarotti E, Neuberger D, Berliner N. Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population. *Blood*. 2015;125(10):1548-52. doi: 10.1182/blood-2014-10-602607
- Zhang K, Zhou J, Sokol L. Hereditary and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cancer Control*. 2014 Oct;21(4):301-12.
- Rafailidis P, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virology*. 2008;5:47. doi: 10.1186/1743-422X-5-47.
- Costa FF, Fertrin KY, Conron N. Síndrome Hemolítica. *Fisiopatologia e Clínica. Classificação*. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Tratado de Hematologia*. São Paulo Editora Atheneu; 2013. p. 161-168.
- Moallem H, Garratty G, Wakebam M, Dial S, Oligario A, Gondi A, et al. Ceftriaxone-related fatal hemolysis in an adolescent with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *J. Pediatr*. 1998; 278-281.
- Citak A, Garratty G, Ucsel R, Karabocuoğlu M, Uzel N. Ceftriaxone-induced haemolytic anaemia in a child with no immune deficiency or haematological disease. *J Paediatr Child Health*. 2002 Apr; 38(2): 209-10. DOI: 10.1046/j.1440-1754.2002.00778.x
- van Spronsen DJ, Breed WP. Cytomegalovirus-induced thrombocytopenia and haemolysis in an immunocompetent adult. *Br J Haematol*. 1996 Jan;92(1):218-20.

Correspondência

Fabiana Caroline Zempulski Volpato
Avenida Tancredo Neves, 3324
Hospital Universitário do Oeste do Paraná
Cascavel-PR, Brasil



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 se, 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/PMC2736271/ (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/lsd/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 Diabéticos,⁽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:** Dettlenkofer 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/pgr/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.

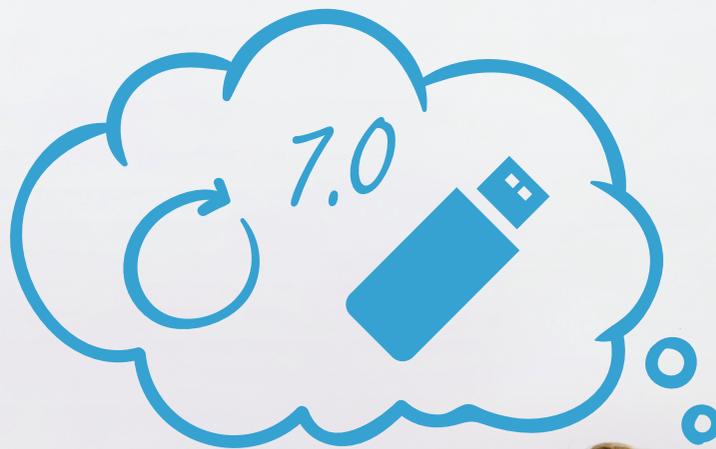
Nomes dos autores e assinaturas:

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____

Data: ____/____/____.

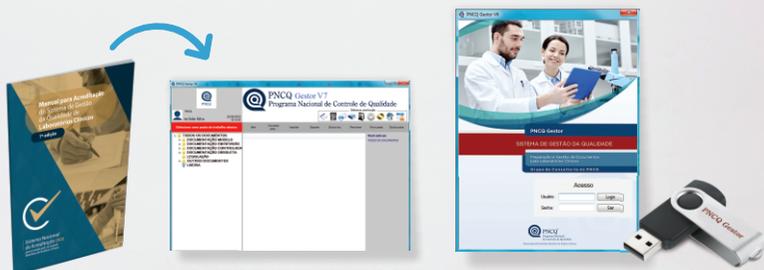
O SOFTWARE PNCQ GESTOR VERSÃO 7.0 JÁ ESTÁ DISPONÍVEL!

Incluimos novos modelos de documentos adequados ao Manual do SNA/DICQ - 7ª ed. em atendimento aos requisitos da ABNT NBR ISO 15.189:2015.



Receba sua atualização
GRATUITAMENTE
enviando um e-mail para
suportegestor@pncq.org.br
com as seguintes informações:

- Código de Laboratório Participante no PNCQ, ou CNPJ;
- Cidade e ano de participação no Curso PNCQ Gestor, ou data de aquisição da licença.*



*Para os laboratórios que apenas adquiriram o software e ainda não participaram do curso.

Se interessou e
ainda não fez o
Curso PNCQ Gestor?
Acesse nossa agenda!



Nossas Certificações:



O PNCQ é acreditado pelo Cgcre do INMETRO como Provedor de Ensaio de Proficiência em conformidade com a ABNT NBR ISO/IEC 17043:2011 sob o número 0013



Habilitação ANVISA REBLAS 069 Provedor de Ensaio de Proficiência



Certificado ANVISA Boas Práticas de Fabricação

Empresa certificada pela ABNT em conformidade com a ABNT NBR ISO 9001:2015 sob o número 23.008/04



Patrocinado pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas



55 (21) 2569-6867



pncq@pncq.org.br



Rua Vicente Licínio, 191 - Tijuca - Rio de Janeiro/RJ
CEP: 20270-340



www.pncq.org.br