

ISSN 2448-3877



RBAC

Revista Brasileira de Análises Clínicas
Brazilian Journal of Clinical Analyses

Volume 52 - Nº 01 | Ano 2020



EDITORIA COVID-19 SBAC

A SBAC se mantém atenta ao futuro das análises clínicas, investigando os avanços em tecnologia e em conhecimento científico com o intuito de fortalecer a área.

Como referência de conteúdo técnico-científico no Brasil e América Latina, e ciente dos problemas enfrentados pelos laboratórios brasileiros face à pandemia que acomete o mundo, lançamos em nosso site uma editoria exclusiva sobre a COVID-19.



SEJA UM ASSOCIADO SBAC

Profissional | Empresarial

Tenha acesso a conteúdo exclusivo das consultorias disponibilizadas pela sociedade nas áreas Científica, Contábil, Financeira, Jurídica, Marketing e aos conteúdos elaborados sobre a COVID-19.

Notícias
Posicionamento
Informes técnicos
Gestão
Espaço colaborativo





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 52 - Número 1 - 2020
Edição online - ISSN 2448-3877

Produção Editorial/Publisher
Trasso Comunicação Ltda
www.trasso.com.br



Sociedade Brasileira de Análises Clínicas

DIRETORIA EXECUTIVA/EXECUTIVE BOARD

Luiz Fernando Barcelos (RS)
Presidente/President

Maria Elizabeth Menezes (SC)
Vice-Presidente/Vice-President

Lenira da Silva Costa (RN)
Secretária-Geral/General Secretary

Mauren Isfer Anghebem (PR)
Secretária/Secretary

André Valpassos Pacifici Guimarães (RJ)
Tesoureiro/Treasurer

Paulo Aparecido Brandão Pinto (SP)
Tesoureiro Adjunto/Assistant Treasurer

Conselho Fiscal/Fiscal Board Titulares/holders

Vanderlei Eustáquio Machado (MG)
Alverne Passos Barbosa (GO)
Jurandi David da Silva (PE)

Suplentes/Alternates

Nilson Lima Lopes (BA)
Tereza Neuma de Souza Brito (RN)
Paulo Roberto Hatschbach (PR)

Endereço para correspondência/Editorial Office

Rua Vicente Licínio, 99 - Tijuca
Rio de Janeiro, RJ - Brasil
20270-902 – Fone: 21 2187-0800 – Fax: 21
2187-0805 E-mail: rbac@sbac.org.br

Afiliações/Affiliations



Comitê Editorial/Editorial Board

Bioquímica Clínica/Clinical Biochemistry

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

Citologia Clínica/Clinical Citology

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

Controle de Qualidade/Quality Control

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

Endocrinologia/Endocrinology

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

Toxicologia/Toxicology

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

Microbiologia Clínica/Clinical Microbiology

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

Imunologia Clínica/Clinical Immunology

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

Parasitologia Clínica/Clinical Parasitology

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

Micologia Clínica/Clinical Micology

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

Biologia Molecular/Molecular Biology

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

- 004** Personagem da História da Saúde IX: Ignaz Phillip Semmelweis
Personalities of Health History IX: Ignaz Phillip Semmelweis
Neufeld PM

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW

- 011** Avaliação do conteúdo de hemoglobina do reticulócito em pacientes anêmicos sob tratamento dialítico
Evaluation of the reticulocyte hemoglobin content in anemic patients in dialytic treatment
Oliveira CC, Batista TR, Rios DRA
- 018** Marcadores moleculares para diferenciação diagnóstica do carcinoma urotelial
Molecular markers for diagnostic differentiation of urothelial carcinoma
Ferreira GS, Barros DPO
- 027** Trombose essencial: uma revisão da literatura
Essential thrombosis: a literature review
Pereira MLL, Furtado ALR, Pinto FCR, Flor AC, Teixeira AB, Maia Filho PA
- 032** Um século do exame parasitológico de Lutz e sua relevância atual
A century of Lutz parasitological examination and its current relevance
Lima FLO, Santos CSC, Almeida FC, Rocha LS, Lima AGD

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

- 035** Complicatedness associated to whole blood discard in the Hemotherapy Service in the National Institute of Cancer
Complicações associadas ao descarte de sangue total no Serviço de Hemoterapia do Instituto Nacional de Cancer
Coutinho CM, Bello AR, Hamer ER
- 042** Prevalência de doenças respiratórias e alérgicas em Caxias do Sul-RS
Prevalence of respiratory and allergic diseases in Caxias do Sul-RS
Cunico SA, Grippa LB, Roncada C
- 048** Proposta de escala colorimétrica para inspeção visual do grau de hemólise em bolsas de concentrado de hemácias
Colorimetric scale proposal for visual inspection of the hemolysis degree in red cells concentrate bags
Estácio AG, Figueiredo TB, Souza JM, Ramos NF, Brito Junior LC
- 053** Prevalência de sífilis em pacientes atendidos no Laboratório de Análises Clínicas da Pontifícia Universidade Católica de Goiás em 2018
Prevalence of syphilis in patients attended at the Laboratory of Clinical Analysis of the Pontifical Catholic University of Goiás in 2018
Silva AL, Rodrigues FM, Castro FS

Sumário/Contents

- 058** Ocorrência de anemia em idosos atendidos na Estratégia da Saúde da Família em Aparecida de Goiânia, Goiás
Occurrence of anemia in elderly served by the Family Health Strategy in Aparecida de Goiânia, Goiás
Silva PN, Santos ACA, Oliveira SR, Rezende HHA, Silveira MB, Nascente FM, Costa SHN, Avelar JB
- 064** Frequência e resistência de uroculturas provenientes de pacientes internados na unidade de terapia intensiva do hospital municipal de Santarém-PA
Frequency and resistance of urocultures from patients interned in the Santarém-PA municipal hospital
Tiago KP, Trindade TL, Soares AA, Assunção DO, Branches OJ, Viana RO, Santos LB, Mello ELS, Cruz APS, Costa LFN, Macedo AKGV
- 071** Análise de microalbuminúria em praticantes de atividade física sob suplementação proteica
Microalbuminuria analysis in physical activity practitioners under protein supplementation
Ribeira MKMR, Bidoia BG, Ferreira SR
- 077** Diagnóstico laboratorial das infecções urinárias: relação entre a urocultura e o EAS
Laboratory diagnosis of urinary tract infections: relation between uroculture and urinalysis
Masson LC, Martins LV, Gomes CM, Cardoso AM
- 082** Escherichia coli em uroculturas de pacientes comunitários: prevalência e perfil de suscetibilidade antimicrobiana
Escherichia coli in urine cultures of community patients: prevalence and antimicrobial susceptibility profile
Costa TS, Cardoso AM
- 087** Parasitoses intestinais: prevalência e aspectos epidemiológicos em moradores de rua
Intestinal parasites: prevalence and epidemiological aspects in homeless people
Antunes RS, Souza APF, Xavier EFP, Borges PR
- 093** Prevalence of enteroparasitosis in the municipality of São Bernardo do Campo - SP
Prevalência das enteroparasitoses no município de São Bernardo do Campo - SP
Silva EB, Chagas CS, Lossurdo YP, Garcia JA, Packer MLT, Barbosa RP, Gehrke FS, Fonseca FLA

CARTAO EDITOR/LETTER TO EDITOR

- 099** COVID-19 e o exame do líquido
COVID-19 and Cerebral Spinal Fluid analysis
Costa Neto JB

101 INSTRUÇÕES AOS AUTORES/INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Personagem da História da Saúde IX: Ignaz Phillip Semmelweis

Personalities of Health History IX: Ignaz Phillip Semmelweis



*“O mais alto dever da medicina é salvar a vida humana ameaçada,
e é na especialidade da obstetrícia onde este dever é mais óbvio”*

Semmelweis

Ignaz Phillip Semmelweis nasceu em 01 de julho de 1818, em Tabán, uma área de subúrbio à margem direita do rio Danúbio na antiga cidade de Buda (atualmente Budapeste) na Hungria. Nessa época, a Hungria fazia parte do Império Austríaco cuja capital era Viena. Ignaz Semmelweis era o quinto de sete filhos que tiveram Teréz Müller e József Semmelweis. József Semmelweis era um respeitável comerciante que vivia do comércio atacadista de alimentos, especiarias, bebidas e bens de consumo em geral no bairro de Tabán. Ignaz Semmelweis cresceu numa movimentada região de comerciantes de origem germânica onde realizou seus estudos regulares no ginásio católico da cidade.

Entre 1835 e 1837, Semmelweis continuou seus estudos, agora com um viés mais científico, na cidade de Peste, localizada na outra margem do rio Danúbio, realizando o curso de formação erudita e de tradição escolástica conhecido como "Das Sete Artes Liberais" (*Septem Artes liberales*), composto por disciplinas que versavam sobre ciências naturais e humanidades – lógica, gramática, retórica, aritmética, música, geometria e astronomia, concluído com sua aprovação no exame de proficiência denominado *Examen Philosophicum* ou *Artisterium*.

Após seus estudos de formação científica, em Peste, Semmelweis transferiu-se, ainda em 1837, para a Áustria, onde se matriculou no curso de direito da Universidade de Viena, atendendo ao desejo de seu pai, que gostaria de vê-lo formado em advocacia. No ambiente universitário, por razões desconhecidas, ele começou a se aproximar dos alunos do curso de medicina, interagindo com esses estudantes, que o incentivaram a assistir, informalmente, algumas aulas ministradas nas disciplinas de anatomia e patologia. Esse contato fez com que Semmelweis reconhecesse sua verdadeira vocação, mudando, por isso, em 1838, para o curso médico da mesma universidade.

Na Áustria, ele ficou até 1839, quando resolveu voltar para a Hungria e continuar seus estudos na Universidade de Peste. Entretanto, considerando que o curso não tinha a mesma qualidade daquele da universidade austríaca e a impossibilidade de clinicar em todas as regiões do Império, se sua formação fosse concluída fora da Áustria, Semmelweis retornou à Universidade de Viena, em 1841.

Em Viena, Semmelweis teve como preceptores grandes nomes da medicina da época, tais como Joseph Skoda (1805-1881), na clínica médica e semiologia, Ferdinand Karl Franz Ritter von Hebra (1816-1880), na dermatopatologia, e Carl Freiherr von Rokitansky (1804-1878), na anatomia patológica e cirúrgica. Skoda e von Rokitansky, inclusive, foram os fundadores da chamada Moderna Escola Médica de Viena.

Com uma dissertação de conclusão de curso intitulada *Tractatus de Vita Plantarum*, totalmente escrita em latim moderno, e mostrando grande talento linguístico e estilístico e amplo conhecimento em história natural, Semmelweis formou-se em medicina, em Viena, em 1844. No entanto, em decorrência de seu retorno à Hungria, pelo falecimento de sua mãe, ele não foi diplomado junto com sua turma, vindo a fazê-lo cerca de um mês e meio

após a data prevista. Além da morte de sua mãe, Semmelweis perderia também o pai cerca de dois anos depois.

Após sua formatura, interessado em pesquisas na área da anatomia patológica e patologia forense, Semmelweis solicitou ingresso no laboratório de Jakob Kolletschka (1803-1847), um dos discípulos de von Rokitansky. Contudo, seu pedido não foi aceito e maiores explicações não foram dadas. Apesar da negação de Kolletschka, Semmelweis continuou estudando assuntos médicos de seu interesse, candidatando-se, em seguida, para o cargo de médico assistente no serviço de Skoda, que trabalhava, na época, com semiologia e semiotécnica do aparelho respiratório, buscando estabelecer correlações clínicas. Entretanto, como o cargo já havia sido preenchido, seu pedido também foi negado. Com essas duas negativas e uma grande decepção, ele então optou pela área de ginecologia e obstetrícia, consideradas especialidades médicas pouco prestigiosas no século XIX, pelo fato de a maioria das parturientes terem seus filhos em casa e com o auxílio de parteiras.

Para se candidatar ao Serviço de Obstetrícia da Maternidade do Hospital Geral de Viena, era necessário, primeiramente, obter o título de mestre em obstetrícia. Desse modo, Semmelweis submeteu-se ao treinamento e ao exame de proficiência, sendo aprovado e obtendo seu título em 1844. Com essa certificação, ele poderia candidatar-se à vaga de assistente de Johann Klein (1788-1856), chefe do Serviço de Obstetrícia da Maternidade. Em 1846, Semmelweis foi nomeado e tomou posse como médico assistente de obstetrícia. No entanto, no período compreendido entre 1844 e 1846, enquanto aguardava a nomeação, recebeu a permissão de von Rokitansky para frequentar seu laboratório e dissecar cadáveres de mulheres que haviam morrido de doenças ginecológicas ou durante as cirurgias. Nesse tempo, Semmelweis ganhou grande experiência nas técnicas de dissecação e nos métodos de observação e análise de diferentes patologias.

Importa mencionar que o Hospital Geral de Viena (*Wiener Allgemeine Krankenhaus*) teve sua criação determinada pela imperatriz Maria Teresa e seu projeto previa a construção de um enorme hospital na capital com prédios e alas de grandes dimensões. Nesse hospital, entre outras unidades, estava prevista a construção da maior maternidade da Europa. Com muito empenho e dedicação, a construção do hospital foi levada a cabo pela família imperial e, em 1784, dois anos após a morte da imperatriz, o hospital foi inaugurado. O *staff* do novo hospital foi cuidadosamente selecionado com a incorporação dos mais importantes nomes da medicina não só austríaca com europeia. Muitos médicos foram mandados ao exterior para estudo e formação em novos procedimentos e metodologias. O Hospital Geral de Viena se tornou, assim, o que havia de melhor em termos de tecnologia médica disponível no final do século XVIII e no século XIX.

Relativamente à maternidade, nesse período de inauguração e nos anos seguintes, as taxas de incidência de febre puerperal, um grande problema médico da época, eram extremamente baixas, oscilando entre 0,84% e 1%. Esses baixos percentuais eram fundamentalmente decorrentes da precisa e boa gestão de seu primeiro diretor, Johann Boër (1751-1835), que se manteve à frente do serviço por mais de trinta anos. Em 1823, contudo, com a entrada de Johann Klein na chefia do serviço, uma profunda mudança na forma de aplicação dos protocolos médicos foi procedida, o que levou ao imediato aumento dos percentuais de infecção puerperal, que atingiram taxas de 7,45% e que se mantiveram sempre elevadas por todo o período em que Klein esteve na chefia. Nessa maternidade, havia dois diferentes serviços obstétricos, a chamada primeira enfermaria e a segunda enfermaria, criada por Klein, em 1834. Na primeira enfermaria trabalhavam os médicos obstetras e eram treinados os estudantes de medicina da Universidade de Viena e de outras instituições europeias. Na segunda enfermaria trabalhavam as parteiras que, além de auxiliarem as parturientes a darem à luz, ensinavam e treinavam aquelas mulheres que desejavam aprender esse ofício. Interessante notar que as taxas de febre puerperal da segunda enfermaria eram histórica e consistentemente bem mais baixas do que aquelas observadas na primeira enfermaria.

Em 1846, quando Semmelweis finalmente assumiu suas funções na primeira enfermaria, ele se deparou com taxas de infecção puerperal que variavam de 10% a 18%, o que contrastava com aquelas observadas na segunda enfermaria, as quais oscilavam entre

1,5% e 4%. Esses elevados percentuais da primeira enfermaria perturbaram enormemente o jovem médico, que passou a se interessar e a estudar cada vez mais o assunto. Contudo, seu trabalho e seus estudos iniciais tiveram que ser suspensos porque o médico assistente que o precedera na vaga para a qual ele havia feito a seleção, decidiu permanecer na maternidade. Então, depois de quatro meses, Semmelweis teve que abdicar do cargo. Apesar de ausente da maternidade, ele continuou a investigar criteriosamente o problema da febre puerperal e de outras patologias femininas, buscando construir um entendimento mais sólido sobre a etiologia e a fisiopatologia dessas enfermidades. Em 1847, com a saída inesperada do médico que o precedera na vaga de assistente, Semmelweis pôde reassumir suas atividades na primeira enfermaria e retomar seu trabalho e pesquisas sobre a febre puerperal nas enfermarias da maternidade.

Para Semmelweis, as teorias que eram utilizadas para explicar as causas da febre puerperal pareciam desconectadas com a realidade dos fatos e careciam muitas vezes de lógica conceitual. Dentre essas, havia as que afirmavam que a origem da doença se devia a fatores emocionais como o medo que as parturientes sentiam dos sacerdotes que vinham ministrar os sacramentos a mulheres moribundas ou a vergonha que as parturientes sentiam pela presença masculina dos médicos e estudantes nas enfermarias. Além disso, a posição – decúbito dorsal ou lateral – tomada pelas parturientes no momento de dar à luz, uso de fórceps, dietas inadequadas, acometimento por gripe ou retorno precoce da sala de parto para o leito nas enfermarias eram também propostas de etiologias. Outras causas incluíam, ainda, o distúrbio de humores associado a alterações das condições gastrobiliosas, alteração do sangue produzida pelo esperma durante a concepção, a supressão da hemorragia pós-parto ou o lóquio interrompido que causaria apodrecimento do útero e invasão da infecção para a corrente sanguínea e para os tecidos e órgãos internos e o acúmulo de “leite” no organismo das mulheres lactantes, observado em seus abdômens quando necropsias eram procedidas, mas que, na verdade, eram decorrentes de supurações originadas pela doença.

Um outro ponto de vista amplamente aceito, que tentava explicar a origem da febre puerperal, considerava que havia influências epidêmicas associadas com miasmas e alterações atmosférico-cósmico-telúricas que disseminariam a doença. Outra ideia vigente era a do contágio, que ocorreria devido às más condições de higiene das salas de parto. A superlotação e a estagnação do ar, com conseqüente contágio por via aerógena, também eram causas pensadas. A proposição de que os médicos e enfermeiras obstetras transportavam a doença para as parturientes, porque estavam carregados de uma “atmosfera de infecção” adquirida por contato prévio com pacientes enfermas, era também compartilhada.

A despeito das várias hipóteses, uma realidade era incontestável: a primeira enfermaria apresentava taxas de mortalidade inaceitáveis e algo necessitava ser feito. Semmelweis, então, mesmo não fazendo ideia do que causava a febre puerperal, deu início a um meticuloso estudo, compilando informações, comparando frequências, quantificando e tabelando dados de séries históricas, na tentativa de provar a veracidade das diferentes teorias. Desse modo, cada uma dessas teorias, muitas delas já relatadas na literatura “científica” da época, tiveram suas evidências analisadas, sendo excluídas aquelas que não se sustentavam, de fato, “cientificamente”.

Assim, alterações emocionais das parturientes, posições tomadas na hora do parto, influências climáticas e sazonalidade, clínica prévia das pacientes, alimentação e dieta, traslados intra-hospitalares, lotação excessiva e má ventilação das enfermarias não se mostraram suficientemente robustos nos estudos levados a cabo por Semmelweis. No entanto, uma situação específica, observada em suas pesquisas, chamou a sua atenção: o fato de que mulheres que tinham seus filhos em casa ou na rua raramente apresentavam sintomas de febre puerperal. Isso o fez pensar que as causas da doença, efetivamente, pertenciam ao ambiente hospitalar e, mais precisamente, à primeira enfermaria da maternidade, já que as taxas da enfermaria onde trabalhavam as parteiras eram desconcertantemente reduzidas. Com isso em mente, Semmelweis limitou suas buscas e descartou, definitivamente, as hipóteses que não pudessem ser aplicadas à enfermaria dos médicos.

Para tentar elucidar, então, a origem da febre puerperal, Semmelweis valeu-se de um conjunto de observações por ele sistematizadas que, diferentemente daquelas feitas por outros pesquisadores, caracterizavam-se por serem verificáveis por qualquer investigador que avaliasse, de forma atenta e objetiva, as particularidades e condições existentes na primeira e na segunda enfermarias. A partir das publicações de Semmelweis sobre a etiologia e a profilaxia da febre puerperal, essas observações podem ser assim sumarizadas e revisitadas:

Observação 01: Na maternidade de Viena existiam lado-a-lado duas enfermarias exatamente iguais onde ocorriam mais ou menos o mesmo número de partos, cerca de 3.500 nascimentos anualmente. A diferença mais notável era aquela relacionada ao *staff*. Enquanto que na primeira enfermaria trabalhavam obstetras, na segunda enfermaria trabalhavam parteiras. Além das equipes de trabalho distintas, as duas enfermarias exibiam profundas diferenças nas estatísticas anuais de mortalidade obstétrica. A primeira enfermaria apresentava taxas em torno de 680 mortes/ ano e segunda enfermaria exibiu um décimo disso, ou seja, cerca de 60 mortes/ ano.

Observação 02: A taxa de mortalidade obstétrica parecia não estar relacionada com sazonalidades ou clima conforme mostravam os dados estatísticos dos casos de febre puerperal consolidados ao longo do tempo.

Observação 03: Apesar das elevadas taxas de febre puerperal na primeira enfermaria, partos feitos fora do hospital e assistidos tanto por médicos quanto por parteiras tinham taxas de mortalidade obstétrica muito reduzidas ou mesmo inexistentes.

Observação 04: O grau de traumatismo cervical e/ ou uterino ocorrido durante o parto, normalmente prolongado, parecia aumentar as chances do desenvolvimento de febre puerperal.

Observação 05: A morte de uma parturiente por febre puerperal poderia ser seguida da morte do recém-nascido por enfermidade com características clínicas semelhantes, o que era comprovado pelos achados de necropsia nos corpos da mãe e do filho mortos.

Observação 06: Algumas pacientes acompanhadas na primeira enfermaria desenvolviam a febre puerperal ainda durante a gravidez.

Observação 07: A febre puerperal teve considerável aumento quando os médicos obstetras passaram a ser treinados em cadáveres e não mais em manequins.

Observação 08: O fechamento da maternidade por certo tempo reduzia, posteriormente, a taxa de mortalidade obstétrica. Partos feitos em outros pavilhões do hospital durante esse período ocorriam sem mortalidade.

Observação 09: As próprias pacientes associavam a mortalidade à assistência médica na primeira enfermaria.

Com esse arcabouço teórico, Semmelweis entendeu que a febre puerperal não poderia ser causada por miasmas ou epidemias, mas a etiologia ou o fator desencadeador da doença na primeira enfermaria ainda era completamente obscuro. Apesar disso, alguns conceitos começavam a fazer sentido para ele na história natural da patologia, entre esses, o caráter endêmico e o contágio direto. A confirmação dessas suspeitas vieram, infelizmente, em circunstâncias trágicas. Em 1847, o médico anatomopatologista Jacob Kolletschka, colega e amigo de Semmelweis, durante uma necropsia em uma parturiente que havia falecido de febre puerperal, feriu-se acidentalmente com o bisturi de um estudante, vindo a desenvolver uma síndrome extremamente semelhante a essa enfermidade, levando-o à morte em poucos dias. Ao ler o laudo da autópsia de Kolletschka, Semmelweis pôde observar que as alterações anatômicas e patológicas eram da mesma ordem daquelas encontradas em mulheres falecidas com febre puerperal. O contexto em que Jacob Kolletschka falecera, então, fizera com que Semmelweis conectasse os fatos.

Semmelweis conseguiu perceber que Kolletschka morreria porque algo havia sido inoculado em seu corpo. Ele assumiu que o que quer que tivesse sido deveria ter vindo do cadáver que estava sendo necropsiado. Semmelweis, a partir disso, conjecturou que a *causa mortis* de Jacob Kolletschka era a mesma daquela observada nas mulheres com febre puerperal, que existia uma partícula cadavérica que era a origem dessas mortes e

que as partículas cadavéricas estariam presentes nas mãos, paramentos e instrumentais de médicos e residentes. A hipótese final de Semmelweis era a de que havia uma enfermidade endêmica infecciosa causada pela transmissão (ou reabsorção) entre indivíduos de uma matéria cadavérica ou matéria orgânica pútrida que se disseminava pelo sangue. Essa hipótese se tornou o centro de sua doutrina (*Lehre*) sobre a febre puerperal.

Com base nessa crença, Semmelweis começou a explicar a epidemiologia da febre puerperal nas duas enfermarias. Como os médicos e estudantes faziam seus estudos anatomopatológicos antes de visitarem as pacientes, eles carregavam as partículas cadavéricas para a primeira enfermaria, contaminando com as mãos as mulheres que eram examinadas, bem como seus fetos. Ele observou, ainda, que essas partículas cadavéricas poderiam também se originar de secreções de um útero doente ou de supurações em qualquer outro órgão e, do mesmo modo, poderiam ser transmitidas pelas mãos de médicos, estudantes e enfermeiras para as mulheres saudáveis na sequência dos atendimentos. No caso da segunda enfermaria, tendo em vista que as parteiras não faziam dissecações, as taxas da doença eram reduzidas ou nulas pela menor transmissibilidade. Somado a isso, fazia parte do protocolo de assistência ao parto a utilização de toalhas limpas e água morna pelas parteiras.

Assumindo sua hipótese como verdadeira, Semmelweis propôs o controle da febre puerperal pela eliminação da matéria cadavérica. Tendo em vista que diversas substâncias já eram utilizadas como rotina em medicina para a limpeza de utensílios e instrumentais, ele considerou a possibilidade de empregar soluções de cloreto para a higienização das mãos dos médicos, a fim de retirar as partículas cadavéricas que, eventualmente, estivessem presentes. Assim, em maio de 1847, Semmelweis determinou que todos os médicos que entrassem na primeira enfermaria lavassem as mãos e escovassem as unhas com uma solução higienizadora a base de hipoclorito (Licor de Labarraque) colocada próximo à porta de entrada. Foi recomendado, inclusive, que a jarra contendo essa solução fosse segurada por uma outra pessoa, que não o próprio médico, para que as mãos fossem lavadas, bem como que a água recolhida na bacia abaixo da jarra não fosse reutilizada, mas sim descartada. Para a secagem das mãos, toalhas limpas deveriam ser utilizadas. Essa higienização também deveria ser feita antes e após cada exame obstétrico.

Com esses procedimentos, resultados positivos puderam ser percebidos em pouco tempo. Em junho de 1847, a taxa de mortalidade caiu para 3%, percentual comparável ao da segunda enfermaria. Em 1848, nos primeiros meses do ano, a taxa de mortalidade foi de 1,2% e 1,3%, na primeira e na segunda enfermarias, respectivamente. No final desse mesmo ano, nenhuma morte foi registrada.

Apesar da doutrina de Semmelweis sobre a etiologia e a profilaxia da febre puerperal ter se mostrado exitosa, essa história triunfalista acabou no ano de 1848. Alguns fatores para a sua derrocada estão associados a questões científicas e políticas. Ele não realizou experimentos comprobatórios adequados, como reproduzir clínica e anatomopatologicamente a enfermidade em animais de laboratório, não utilizou recursos de microscopia e não publicou seus resultados em revistas médicas. Isso fez com que nem todos os membros da comunidade acadêmica dessem apoio à sua doutrina. Ao contrário, houve o surgimento de muitos adversários. Uma das causas dessa resistência era exatamente a obscuridade do termo "partícula cadavérica", já que não se conhecia ainda a existência das bactérias e se acreditava em outras etiologias. Além disso, muitos médicos consideravam intolerável que a culpa pelas mortes de suas pacientes recaíssem sobre eles.

Em termos políticos, com sua ascensão, Semmelweis criou problemas de relacionamento dentro do Hospital Geral de Viena, principalmente com o chefe do serviço de obstetrícia, Johann Klein, que via nele um risco à posição que ocupava na instituição. Assim, Klein foi um importante crítico do trabalho e da pessoa de Semmelweis. Uma outra situação importante foi seu engajamento no movimento europeu conhecido como Revoluções de 1848 ou Primavera dos Povos. Esse foi um movimento liberal, democrático e nacionalista contra as monarquias e suas políticas econômicas, sociais e culturais. Semmelweis se alistou na Liga Acadêmica e participou dos movimentos reformistas que surgiram dentro da Universidade de Viena. Em novembro de 1848, a Áustria venceu a

revolução, o que trouxe para ele dificuldades com diversas personalidades universitárias, particularmente com Klein, que era um reacionário. Ao final do período como médico assistente na obstetrícia, nesse mesmo ano de 1848, seu contrato não foi renovado e a postulação de uma nova candidatura não foi aceita.

Em 1850, Semmelweis candidatou-se, pela segunda vez, à vaga de *Privatdozent* da Universidade de Viena, sendo seu pedido aprovado pelo Colegiado. No entanto, inconformado pelas restrições que lhe foram impostas, em relação ao trabalho com cadáveres, ele abandonou a universidade e a cidade de Viena, regressando à Hungria. Esse abandono inesperado causou insatisfação e revolta, inclusive entre seus amigos e apoiadores que acreditavam em sua doutrina e o incentivavam a completar e a publicar seu experimento em literatura médica.

Ao chegar na Hungria, ele encontrou um país sob repressão dos austríacos após a derrota nas Revoluções de 1848. Buda e Peste estavam sendo controladas por interventores enviados de Viena. A universidade de Peste estava também sob intervenção e muitos professores haviam sido demitidos ou presos, as sociedades médicas haviam sido fechadas e a única revista científica havia sido proibida de circular. Todos esses acontecimentos agravaram ainda mais a baixa qualidade do ensino médico e, particularmente, o obstétrico oferecido na Hungria. Nesse ambiente político desfavorável, Semmelweis entrou em contato com uma realidade médica difícil, na qual ocorria todo tipo de infecção hospitalar, tanto de origem clínica quanto cirúrgica.

A despeito de todos os problemas políticos, entre 1850 e 1851, Semmelweis se candidatou ao cargo de *Privatdozent* na Universidade de Peste e a diretor da Enfermaria Obstétrica do Hospital São Roque, sendo esses dois pedidos aceitos pelo Governo Imperial da Áustria. Em 1855, pleiteou o cargo de Professor Catedrático de Obstetrícia Teórica e Prática na Universidade de Peste, sendo nomeado pelo Imperador. Paralelamente a suas atividades de docência e de direção no Hospital São Roque, ele atuava como médico particular. Agora com recursos financeiros, ele se casou, em 1856, com Maria Wiedenhoffer (1837-1910), filha de um próspero comerciante de origem alemã, com quem teve cinco filhos.

Na Hungria, Semmelweis também angariou muitas inimizades pelos lugares por onde passou, pela incompreensão geral acerca de sua doutrina sobre a febre puerperal, apesar do sucesso de sua aplicação nas instituições húngaras, e por sua manifesta impaciência, intempestividade e agressividade. Na universidade lutou contra o antagonismo dos médicos, enfermeiras e professores, bem como contra os obstáculos criados pela administração central para fornecer suprimentos e equipamentos.

Embora tenha atraído para si um grande número de detratores na Áustria e na Hungria, Semmelweis sempre foi incansável na defesa de sua doutrina. No entanto, percebeu que, como sempre falaram seus amigos de Viena, ele precisava escrever e publicar os fundamentos de sua teoria, a fim de reduzir a incompreensão universal sobre seus princípios. Desse modo, entre 1860 e 1861, ele publicou, em alemão, o livro "A Etiologia, o Conceito e a Profilaxia da Febre Puerperal" (*Die Ätiologie, der begriff und die Prophylaxis des Kindbettfiebers*) com 543 páginas. Na verdade, esse livro era constituído de duas partes, a primeira consistia de um relato minucioso da doutrina e seu desenvolvimento e a segunda se caracterizava, basicamente, por ataques aos críticos de sua teoria e reconhecimentos àqueles que a apoiavam. Contudo, a forma como este livro foi escrito tornou-o de leitura árida e, em certos pontos, ininteligível. Ao mesmo tempo, Semmelweis também passou a participar de reuniões em sociedades científicas com o objetivo de divulgar seu trabalho e a escrever cartas acusatórias para os principais nomes da medicina europeia da época.

Infelizmente, a publicação de seu livro não foi bem recebida pela comunidade de médicos e obstetras da época, o que fez com que Semmelweis, partisse para uma guerra insana na defesa de suas crenças, atacando os grandes luminares da medicina. Ele se mostrou descontrolado e confuso com a péssima receptividade do livro. As pessoas de seu círculo de amizade começaram, então, a perceber que seu comportamento vinha se alterando drasticamente, tornando-se instável, sombrio e irritadiço. Ocorriam mudanças repentinas de humor, indo da cólera à letargia. Ele passou a não cuidar mais de suas

finanças e aparência física. Semmelweis tornara-se outra pessoa. Por todos os comportamentos anormais e antissociais que começou a exibir, ficou claro que ele sofria de uma enfermidade mental que vinha se agravando. Em decorrência disso, em 1865, foi internado em casa, mas como cada vez mais necessitava de cuidados psiquiátricos, sua esposa decidiu levá-lo, com ajuda de parentes e amigos, para um sanatório público em Viena. No dia em que foi internado, por estar agitado e tentar fugir, Semmelweis foi contido de forma extremamente violenta, a ponto de sua esposa, posteriormente, ser impedida de visitá-lo.

Após duas semanas da internação, sua família foi notificada de que no dia 13 de agosto de 1865 ele havia falecido. Seu corpo foi levado, então, para o laboratório de anatomia patológica do Hospital Geral de Viena, onde foi necropsiado para elucidação de sua morte. Na realidade, a causa da morte de Semmelweis é ainda algo obscura. Inicialmente, sua esposa foi informada de que um ferimento no dedo da mão direita, decorrente de um acidente ocorrido em uma operação ginecológica recente, teria infeccionado e se disseminado através do sangue, levando à ideia de uma morte pelo agente da febre puerperal, o que poderia ser considerado uma trágica ironia. O laudo do anatomista da época, contudo, mostrou, ao mesmo tempo, alterações compatíveis com uma morte por agressão ou espancamento, o que parece ser verdade, tendo em vista às imagens fotográficas e de raio X feitas, em 1963, quando seu corpo foi exumado e trasladado para o museu em sua homenagem na Hungria. De fato, oficialmente, também em conformidade com o laudo do anatomista, a *causa mortis* foi uma "Paralisia Cerebral" em decorrência de atrofia cerebral e de hidrocefalia crônica. Para explicar a deterioração mental que Semmelweis vinha apresentando, seus biógrafos especulam que ele deveria sofrer de sífilis terciária ou do Mal de Alzheimer.

O grande infortúnio de Semmelweis foi que nem a Teoria Microbiana das Doenças e nem o nexos entre os processos inflamatórios e supurativos e a atividade dos microrganismos tinham sido ainda estabelecidos e comprovados, o que só viria a acontecer anos depois de sua morte com os estudos seminais de Louis Pasteur (1822-1895), Robert Koch (1843-1910) e Joseph Lister (1827-1912), entre outros bacteriologistas da segunda metade do século XIX. Com relação à etiologia da febre puerperal, foi Jacques Amédée Doléris (1852-1938), um discípulo de Pasteur, quem demonstrou, em 1880, que a doença era causada por bactérias do gênero *Streptococcus*. Em decorrência de todas essas pioneiras descobertas da microbiologia, o simples ato da lavagem das mãos proposto por Semmelweis tornou-se a *alma mater* do controle das infecções.

BIBLIOGRAFIA

- Cerezo JAL. El triunfo de la antisepsia. México: Fondo de Cultura Económica. 2008, 212p.
- Kadar N, Romero R, Papp Z. Ignaz Semmelweis: the savior of mothers on the 200th anniversary of the birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(6):519-522. doi:10.1016/j.ajog.2018.10.0369.
- Martins EA. Contágio. São Paulo: Editora Moderna. 1997, 199p.
- Nuland SB. A peste dos médicos: germes, febre pós-parto e a estranha história de Ignác Semmelweis. São Paulo: Companhia das Letras. 2005, 164p.
- Nuland SB. Doctors: the illustrated history of medical pioneers. New York: Black Dog & Leventhal Publishers. 2008, 480p.
- Schreiner S. Ignaz Semmelweis: a victim of harassment? *Wien Med Wochenschr* (2020). <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs10354-020-00738-1.pdf>. <https://doi.org/10.1007/s10354-020-00738-1>.
- Silva MR, Mattos AM. Ignaz Semmelweis e a febre puerperal: algumas razões para não aceitação de sua hipótese. *Filosofia e História da Biologia* 10(1): 85-98, 2015.
- Volcy C. La investigación antigua de la fiebre puerperal: galimatías científico y objeto de reflexión. *latreia* 25(2): 174-184, 2012.

Paulo Murillo Neufeld, PhD

Editor-Chefe da Revista Brasileira de Análises Clínicas

Avaliação do conteúdo de hemoglobina do reticulócito em pacientes anêmicos sob tratamento dialítico

Evaluation of the reticulocyte hemoglobin content in anemic patients in dialytic treatment

Cássia Cristian Oliveira¹

Thais Resende Batista²

Danyelle Romana Alves Rios³

Resumo

A anemia é uma complicação importante na doença renal crônica (DRC), culminando com o aumento da morbidade e mortalidade, tornando-se fundamental a busca de marcadores hematológicos que permitam seu diagnóstico precoce. Este artigo teve como objetivo revisar na literatura estudos que investigaram a associação entre o conteúdo de hemoglobina contida nos reticulócitos com a anemia em pacientes com DRC em tratamento dialítico e gerar evidências de sua importância na prática clínica. Foi realizada a busca nas bases de dados eletrônicas: *Medline* e *Web of Science*. O período de busca definido foi de janeiro de 1997 a dezembro de 2017. O conteúdo de hemoglobina dos reticulócitos avalia a hemoglobina contida nos reticulócitos, sendo que estes, após liberação da medula óssea, permanecem no sangue periférico de um a quatro dias antes de completar sua maturação, conferindo-lhe maior especificidade em refletir a disponibilidade de ferro aos precursores hematopoiéticos, além de fornecer uma avaliação precoce da resposta eritropoética frente ao tratamento de ferro IV. Os artigos selecionados nessa revisão demonstraram que o conteúdo de hemoglobina do reticulócito, além de refletir precocemente a disponibilidade de ferro aos precursores hematopoiéticos, o mesmo não sofre interferência de citocinas inflamatórias, tornando-o um marcador eficaz no monitoramento da cinética do ferro em pacientes em diálise.

Palavras-chave

Anemia; insuficiência renal crônica; diálise; reticulócitos

INTRODUÇÃO

A anemia é caracterizada pela diminuição da massa eritrocitária e da hemoglobina sanguínea, e essa condição acarreta o desabastecimento de oxigênio em órgãos e tecidos causando hipóxia. Os fibroblastos peritubulares renais são responsáveis pela produção de eritropoetina, que tem ação estimulatória na síntese e diferenciação de eritroblastos.⁽¹⁾

Em pacientes com doença renal crônica (DRC) é comum o desenvolvimento de anemia, uma vez que a síntese e liberação de eritropoetina, pelos fibroblastos renais, é prejudicada devido à fibrose renal.⁽¹⁻³⁾ Outras causas de anemia em pacientes com DRC são infecções e a perda absoluta de sangue, levando à deficiência de ferro. Esta perda de sangue inclui sangramentos gastrointestinais com perda de sangue oculto nas fezes, sangue retido na circulação extracorpórea durante a diálise, retiradas de sangue para

os exames laboratoriais, hemólise, deficiência de vitamina B12 e ácido fólico, hiperparatireoidismo, hemoglobinopatias e neoplasias. Além disso, a anemia na DRC está associada à diminuição dos níveis séricos de ferro devido ao processo inflamatório crônico comum nesta comorbidade.⁽⁴⁻⁶⁾

Na DRC, em virtude da lesão glomerular, bem como do tratamento dialítico no estágio final da DRC, ocorre ativação do sistema imune e, conseqüentemente, liberação de fatores inflamatórios.⁽⁷⁾ Tem-se a ação de diversas citocinas, entre elas o interferon gama (IFN- γ), que estimulará a expressão do transportador de metal bivalente (DMT-1) nos macrófagos, causando o aumento na captação de ferro no seu estado ferroso (Fe²⁺), além de causar a diminuição da expressão da ferroportina. Adicionalmente, a interleucina 10 (IL-10) aumenta a expressão dos receptores de transferrina dos monócitos e, com isso, a captação de ferro ligado à transferrina, diminuindo a concentração de ferro sérico.^(8,9)

¹Estudante. Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ). São João del-Rei-MG, Brasil.

²Mestre. Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ). São João del-Rei-MG, Brasil.

³Ph.D. Docente. Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ). São João del-Rei-MG, Brasil.

Instituição: Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ). São João del-Rei-MG, Brasil.

Recebido em 04/04/2019

Artigo aprovado em 08/08/2019

DOI: 10.21877/2448-3877.201900836

Outro fator inflamatório de ação estimulatória é a interleucina 6 (IL-6), que promove a liberação da hepcidina, que se liga ao DMT-1, bloqueando a absorção de ferro pelo enterócito. A hepcidina age também através de sua ligação à ferroportina, formando um complexo que será internalizado, degradando assim a ferroportina. Isso causa o acúmulo celular de ferro e, conseqüentemente, a diminuição do índice de saturação da transferrina (IST); logo, tem-se diminuição da liberação de ferro para a eritropoese, contribuindo para a anemia mesmo com reservas normais de ferro, caracterizando a deficiência funcional do mesmo.^(8,10) Além disso, o fator de necrose tumoral α (TNF- α), o IFN- γ e a interleucina 1 (IL-1) inibem diretamente a diferenciação e a proliferação de células progenitoras eritroides (Figura 1).^(8,11,12)

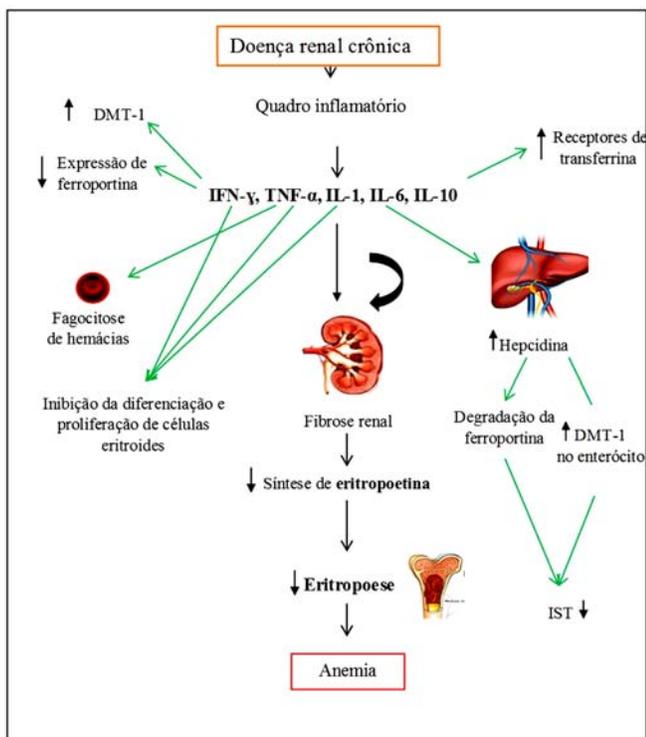


Figura 1. Mecanismo fisiopatológico da anemia na doença renal crônica. DMT-1: Transportador de metal divalente; IFN- γ : Interferon gama; TNF- α : Fator de necrose tumoral; IL-1: Interleucina 1; IL-6: Interleucina 6; IL-10: Interleucina 10; IST: índice de saturação da transferrina.

Atualmente, as principais diretrizes europeias,⁽¹³⁻¹⁵⁾ entre elas a *Kidney Disease Improvement Global Outcomes* (KDIGO)⁽¹⁶⁾ e a diretriz brasileira,⁽¹⁷⁾ que tratam do manejo da anemia na DRC, determinam que seu diagnóstico nestes pacientes seja realizado por meio de hemograma completo para avaliação do número de eritrócitos, e da concentração de hemoglobina por meio dos parâmetros hematimétricos, volume corpuscular médio (VCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) e amplitude de distribuição dos eritrócitos (RDW), bem como para a avaliação dos leucócitos. Preconiza-se ainda a avaliação do IST

(Infecções Sexualmente Transmissíveis), que avalia a quantidade de ferro circulante disponível para a eritropoese, e de ferritina, que fornece uma medida das reservas de ferro nas células.⁽¹⁷⁾ Entretanto, todos esses parâmetros apenas permitem a detecção da anemia no paciente com DRC após o quadro já instalado. Além disso, a ferritina e o IST sofrem influência de condições não relacionadas ao metabolismo do ferro, como a desnutrição e a inflamação, situações recorrentes em pacientes com DRC; logo, a sensibilidade e a especificidade tornam-se insatisfatórias.^(1,3)

O aumento da ferritina apresentado no processo inflamatório deve-se ao aumento de sua produção hepática, dando-lhe a característica de proteína de fase aguda positiva. Em contrapartida, a produção hepática de transferrina se encontra diminuída, sendo assim considerada uma proteína de fase aguda negativa, fato este que interfere diretamente na obtenção do IST.^(8,10,18)

Tendo em vista que a progressão da DRC quase sempre acarreta o desenvolvimento de anemia, a qual se associa com declínio da capacidade cognitiva e diminuição da atividade cardíaca, bem como ao aumento de comorbidades, especialmente as cardiovasculares, que impactam na perda da qualidade de vida e sobrecarga para o sistema público de saúde, torna-se essencial a busca por novos marcadores hematológicos que permitam seu diagnóstico precoce, visando o controle e melhora dos resultados terapêuticos.^(1,17,19)

Neste contexto, emergiram-se novos parâmetros hematológicos, dentre eles um parâmetro que avalia a quantidade de hemoglobina contida nos reticulócitos, que são liberados da medula óssea para o sangue periférico e permanecem um a dois dias antes de se tornarem eritrócitos maduros. Este parâmetro parece fornecer uma medida indireta do ferro funcional disponível para a produção de hemoglobina dos eritrócitos nos últimos dois a quatro dias, conferindo-lhe maior sensibilidade e especificidade em refletir a disponibilidade de ferro medular, sem que haja interferência de processo inflamatório, bem como um resultado precoce frente à terapia de ferro intravenoso (IV) e tratamento com eritropoetina recombinante humana (rHuEPO).^(13,20,21)

A avaliação da hemoglobina contida no reticulócito é realizada através da medida do volume e concentração de hemoglobina de cada reticulócito, representando assim o valor médio de massa de hemoglobina em cada célula. Esta avaliação pode ser determinada por diferentes analisadores, sendo expressa por denominações diferentes. O Advia 2120 (Siemens, Tarrytown, NY) fornece este parâmetro como CHr (conteúdo de hemoglobina do reticulócito); o Sysmex XE e XN (Sysmex, Lincolnshire, IL) expressa como Ret-He (equivalente de hemoglobina do reticulócito); o analisador Cell-Dyns Sapphire (Abbott Diagnostics, Santa Clara, CA, EUA) na forma de HCMr

(hemoglobina corpuscular média dos reticulócitos) e o ABX Pentra XLR (Horiba Medical, Montpellier, France), como CHRc (conteúdo de hemoglobina do reticulócito calculado).^(22,23) Embora o mesmo parâmetro possa ser expresso por diferentes denominações, todos determinam a hemoglobina presente no reticulócito; logo, podem ser utilizados alternadamente na prática clínica.⁽²⁴⁾

Estudos têm investigado a associação da hemoglobina contida no reticulócito com a anemia em pacientes com DRC. As diretrizes europeias,⁽¹³⁻¹⁵⁾ bem como a KDIGO,⁽¹⁶⁾ recomendam o conteúdo de hemoglobina do reticulócito para determinação da disponibilidade de ferro, embasando-se na sua precocidade e precisão em demonstrar a disponibilidade de ferro medular. No entanto, os resultados têm se mostrado conflitantes e, apesar da facilidade relativa de obtenção desses índices, seu uso na prática clínica ainda é limitado pela falta de conhecimentos pelos profissionais de saúde e ausência de padronização de procedimentos de mensuração e interpretação de resultados. Dessa forma, o presente estudo teve por objetivo revisar na literatura estudos que investigaram a associação entre o conteúdo de hemoglobina contida nos reticulócitos com a anemia em pacientes com DRC em tratamento dialítico e gerar evidências da importância do mesmo na prática clínica.

Foi realizada a busca de artigos nas bases de dados eletrônicas: *Medline* e *Web of Science*. O período de busca definido foi de janeiro de 1997 a dezembro de 2017. A triagem dos artigos foi realizada por dois pesquisadores em momentos distintos, sendo utilizados os operadores OR e AND para as combinações dos seguintes descritores: (*reticulocyte hemoglobin content* OR *reticulocyte hemoglobin concentration* OR *content of reticulocyte hemoglobin* OR *RET-HE* OR *CHr* OR *MCHr* OR *RHe* OR *RHCc*) AND (*anemia of chronic disease* OR *anemia of chronic kidney disease* OR *anemia inflammation*).

CONTEÚDO DE HEMOGLOBINA DO RETICULÓCITO NA AVALIAÇÃO DA SUPLEMENTAÇÃO DE FERRO IV

Capone e colaboradores,⁽²⁵⁾ em um estudo observacional retrospectivo, com 32 pacientes com idades de 70 a 73 anos, submetidos à hemodiálise em tratamento com sacarato de hidróxido férrico IV (duas administrações de 500 mg ou cinco de 200 mg) e rHuEPO, compararam a utilidade do CHr, avaliada pela relação HCM/CHr *versus* ferritina, a fim de otimizar a suplementação de ferro nestes pacientes. Os pacientes selecionados para o estudo foram divididos em dois grupos: grupo A, com ajuste de dose de ferro IV e rHuEPO baseado nos parâmetros Hb e HCM/CHr, sendo que, para esta relação, um valor <1,0 indica disponibilidade fisiológica de ferro e valores >1,0 indicam necessidade de suplementação. Para o outro grupo (grupo B), o ajuste de dose foi realizado com base na Hb e

ferritina de acordo com o Guia da Sociedade Italiana de Nefrologia, considerando ferritina de 300 µg/L a 400 µg/L para disponibilidade fisiológica de ferro. O valor da relação HCM/CHr foi menor que 1 em ambos os grupos, indicando disponibilidade fisiológica de ferro. Com isso, como no grupo A utilizou-se a relação HCM/CHr para ajuste da dose, este grupo requereu uma dose menor de ferro IV. Já o grupo B, como o ajuste da dose foi feito para atingir níveis de ferritina entre 300 µg/L a 400 µg/L, este grupo requereu doses maiores de ferro quando comparado ao grupo A. Cumpre ressaltar que os níveis de Hb e índice de produção de reticulócitos (IPRI) foram semelhantes entre os grupos A e B. Dessa forma, os autores concluíram que a relação HCM/CHr poderia evitar a dose excessiva de ferro IV, que pode levar ao seu acúmulo, causando lesão celular e perda de função de órgãos e tecidos através da potencialização do processo oxidativo já presente nos pacientes em hemodiálise.^(26,27)

Em um ensaio clínico randomizado controlado, Kaneko e colaboradores⁽²⁸⁾ analisaram 183 participantes com DRC submetidos à hemodiálise, com idade média de 57,6 ± 13,3 anos, por um período de 16 semanas, com o objetivo de comparar a eficácia do CHr e IST como indicadores no tratamento da deficiência de ferro. Os pacientes que apresentaram CHr menor que 32,5 pg ou IST menor que 20% foram selecionados para receber suplementação com 40 mg de coloide de ferro IV com sulfato de condroitina (Bluort®, Dainippon Pharmaceutical, Tóquio, Japão) administrados duas vezes por semana ao final de cada sessão de hemodiálise. Após o início da suplementação, o CHr apresentou melhora na 4ª semana, enquanto que o IST teve seu aumento somente a partir da 13ª semana. Concluíram que o CHr reflete a mudança no estado de ferro mais precocemente quando comparado à IST, demonstrando assim maior sensibilidade em detectar mudanças na cinética do ferro.

Dalimunthe e colaboradores,⁽²⁹⁾ em um estudo de intervenção com 15 pacientes submetidos à hemodiálise, com idades entre 40 e 50 anos, avaliaram a capacidade do Ret-He em detectar precocemente a resposta frente à suplementação de ferro IV. Os pacientes selecionados tinham anemia por deficiência de ferro (Hb ≤ 10 g/dL ou HcT ≤ 30% associado a ferritina < 100 ng/mL e/ou IST < 20%) e receberam 100 mg de sacarato de hidróxido férrico IV durante cada sessão de diálise (duas vezes por semana) por quatro semanas. Os parâmetros Hb, HcT e Ret-He foram medidos antes e após o término do tratamento. Após quatro semanas de tratamento houve uma melhora de 1,33 g/dL para Hb, 3,7% para HcT e 2,6 pg para Ret-He. Este achado indica que o Ret-He pode ser associado ao monitoramento da terapia de ferro IV na prática clínica, na avaliação da resposta eritropoética, melhorando a eficácia terapêutica, além de evitar possíveis complicações causadas pelo tratamento excessivo com ferro IV.

Mittman e colaboradores,⁽³⁰⁾ em um estudo de intervenção, compararam o CHr com IST e ferritina para avaliar a suplementação com ferro em 79 pacientes com idade média de 63 anos. Os pacientes que apresentavam ferritina <100 ng/mL e IST<20% foram selecionados para receber 500 mg de ferro dextrano IV. Uma melhora nos valores de CHr foi observada após 48 horas da administração; em contrapartida, a elevação da ferritina e IST foi observada após 96 horas do início do tratamento. Associada a este resultado foi encontrada uma fraca correlação entre CHr e os parâmetros IST e ferritina. No entanto, correlações positivas foram encontradas entre CHr e os parâmetros Hb e HcT ($p<0,01$), sugerindo que, após o início do tratamento, há uma elevação concomitante destes parâmetros, indicando uma resposta eritropoética.

Urrechaga e colaboradores,⁽³¹⁾ em um estudo de intervenção, avaliaram quarenta pacientes com idade média de 70,3 anos, submetidos à hemodiálise em terapia com rHuEPO, com o objetivo de determinar valores de corte para Ret-He para uma resposta adequada ao suplemento de ferro IV. Os parâmetros de monitoramento hematológico e de ferro foram medidos antes e após o tratamento. Os pacientes selecionados receberam 100 mg de sacarato de hidróxido de ferro IV em cada sessão de diálise por quatro semanas. Pacientes que apresentaram aumento de pelo menos 1 g/dL após a administração de ferro foram classificados como respondedores, e aos que não apresentaram aumento classificou-se como não respondedores. Uma melhora de 3,1 pg e 1,1 pg no Ret-He foi observada para o grupo de respondedores e não respondedores, respectivamente ($p<0,001$). Entretanto, ao se avaliarem a ferritina e IST, estas não foram estatisticamente diferentes ($p=0,888$ e $0,522$, respectivamente) entre os dois grupos, demonstrando-se que ambas não possibilitam a avaliação quanto à resposta do tratamento administrado. Para se identificar a eficiência do Ret-He na determinação da resposta frente o tratamento, analisou-se o valor de corte de 30,8 pg através da curva ROC, baseando-se na ferritina como padrão ouro. A análise da curva ROC demonstrou uma AUC de 0,84, com uma sensibilidade de 78,7% e especificidade de 87,2%. Portanto, pacientes que apresentarem Ret-He $\geq 30,8$ pg podem ser classificados como respondedores ao tratamento, evitando assim a sobrecarga de ferro bem como complicações associados ao seu acúmulo no organismo do paciente.

CONTEÚDO DE HEMOGLOBINA DO RETICULÓCITO NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA DEFICIÊNCIA ABSOLUTA E FUNCIONAL DE FERRO

Dalimunthe e colaboradores,⁽²⁹⁾ em um estudo de intervenção com 54 pacientes submetidos à hemodiálise, com idades entre 40 e 50 anos, avaliaram o valor diagnóstico de Ret-He quando comparado à ferritina na identifica-

ção de deficiência absoluta de ferro. Utilizaram-se, para classificação da deficiência absoluta de ferro, os parâmetros Hb ≤ 10 g/dL ou HcT $\leq 30\%$, com ferritina <100 ng/mL e/ou IST<20%. Dos 54 pacientes, 16 apresentaram deficiência de ferro; destes pacientes, sete apresentaram ferritina <100 ng/mL e/ou IST<20% e foram classificados com deficiência absoluta de ferro e nove apresentaram ferritina >500 ng/mL e/ou IST <20%, sendo classificados com deficiência funcional de ferro, e 38 pacientes não apresentaram deficiência absoluta nem funcional de ferro. O desempenho diagnóstico do Ret-He na identificação da deficiência absoluta de ferro foi avaliado por meio de curva ROC, tendo a ferritina como método de referência. O valor de corte de 31,65 pg para o Ret-He obteve uma AUC de 0,818, sensibilidade de 81,5% e especificidade de 61,1%. Consequentemente, pacientes que apresentarem Ret-He <31,65 pg podem ser classificados com deficiência absoluta de ferro, sem que haja interferência do processo inflamatório, fornecendo uma informação mais precisa da disponibilidade de ferro medular.

Em um estudo de intervenção, Mittman e colaboradores⁽³⁰⁾ compararam o CHr com IST e ferritina para a detecção da deficiência funcional de ferro em 79 pacientes submetidos à hemodiálise com idade média de 59 anos. Dos 79 pacientes, 47 apresentaram anemia por deficiência de ferro (ferritina <100 ng/mL ou IST<20%) e receberam o tratamento com 500 mg de ferro dextrano IV por duas semanas. Resultados de CHr <28 pg e aumento de 1% ou mais no índice de reticulócitos corrigido (IRC) após terapia de ferro caracterizaria deficiência funcional de ferro. Após as duas semanas da terapia de ferro IV não houve alterações nos níveis de ferritina, IST e ferro sérico, entretanto, nove pacientes apresentaram IRC superior a 1%. Dos nove pacientes, sete apresentaram CHr <28 pg, sendo diagnosticados com deficiência funcional de ferro com uma sensibilidade de 78% e especificidade de 71%. Por outro lado, ao se utilizar o IST <20%, este demonstrou uma sensibilidade de 50% e 60% de especificidade na detecção da deficiência funcional de ferro, enquanto que ferritina <100 ng/mL apresentou uma sensibilidade de 38% e 53% de especificidade no diagnóstico da deficiência funcional de ferro. Estes achados demonstram que o CHr detecta com maior especificidade e sensibilidade a deficiência funcional de ferro.

Davidkova e colaboradores,⁽³²⁾ em um estudo de coorte retrospectivo, avaliaram 45 pacientes em hemodiálise e diálise peritoneal, com idade inferior a 18 anos, para investigação da utilidade e adequação do Ret-He em relação aos marcadores tradicionais da cinética do ferro no diagnóstico da anemia por deficiência absoluta ou funcional de ferro. A deficiência absoluta de ferro foi definida como Hb <10 g/dL para menores de 6 meses e Hb <11 g/dL para maiores de 6 meses, associado a ferritina <100 mcg/L e IST <20%. A deficiência funcional de ferro foi definida por Hb

inferior a 10 g/dL para menores de 6 meses e Hb <11 g/dL para os maiores 6 meses, apresentando um IST <20% e ferritina >200 mcg/L. Foi determinado um valor de corte para Ret-He de 28,9 pg para a detecção da anemia por deficiência absoluta de ferro, sendo que a análise da curva ROC foi feita utilizando a ferritina como método de comparação. A área sob a curva obtida foi de 0,87, com uma sensibilidade de 90% e especificidade de 75%. Para detecção da anemia por deficiência funcional do ferro, a análise da curva ROC considerou um IST <20% e ferritina de 200 mg a 500 mg, considerando 27,7 pg como valor de corte para o Ret-He, obtendo-se uma sensibilidade de 55% e especificidade de 83. Considerando apenas o IST <20% e Hb <10g/dL, e atribuindo ao Ret-He o valor de corte de 28,8 pg, o mesmo obteve sensibilidade de 63% e especificidade de 79,5% na detecção da anemia por deficiência funcional de ferro.

Zupan e colaboradores,⁽³³⁾ em um estudo transversal com 39 pacientes submetidos à hemodiálise, com idades entre 40 a 89 anos, avaliaram a significância do CHr quando comparado ao IST e ferritina na detecção da deficiência de ferro em pacientes submetidos à hemodiálise em tratamento com rHuEPO. A deficiência de ferro foi definida por IST <20%, ferritina <100 ng/mL e CHr <26,0 pg. Dos 39 pacientes avaliados, quando foi considerado CHr <26,0 pg, a IST <20% e a ferritina <100 ng/mL, três (7,7%) foram detectados com deficiência de ferro. O CHr correlacionou-se de forma moderada com o IST ($r = 0,39$; $p = 0,013$) e não apresentou correlações com a ferritina. Este fato pode ser explicado devido ao aumento na concentração de ferritina e diminuição do ferro sérico durante o processo inflamatório, causando interferência na obtenção do IST, fornecendo assim resultados em desacordo com a real condição do suprimento do ferro para a síntese de hemoglobina em precursores hematopoiéticos.^(18,34)

Urrechaga e colaboradores,⁽³⁶⁾ em um estudo transversal, estabeleceram a sensibilidade e especificidade do Ret-He na avaliação da eritropoese e disponibilidade de ferro. O Ret-He foi avaliado em indivíduos saudáveis ($n=90$), pacientes com DRC ($n=85$), pacientes submetidos à hemodiálise ($n=65$) e pacientes com anemia por deficiência de ferro ($n=91$). Estes pacientes preenchem os critérios para diagnóstico de anemia por deficiência de ferro: ferro sérico <7,5 $\mu\text{mol/L}$, IST <20%, ferritina <30 $\mu\text{g/L}$, Hb <11g/dL e PCR <5 mg/L e foram incluídos antes do tratamento com ferro. Os pacientes com DRC e aqueles submetidos à hemodiálise faziam terapia com ferro IV e rHuEPO. Ao se analisarem os grupos com DRC e submetidos à hemodiálise, estes apresentaram Ret-He acima de 30 pg, demonstrando boa disponibilidade de ferro em virtude do tratamento recebido. Ao se analisar a ferritina, esta esteve elevada (entre 200 $\mu\text{g/L}$ a 400 $\mu\text{g/L}$) para ambos os grupos, o que pode ser devido ao quadro inflamatório associado a estes pacientes. Os pacientes com anemia por defi-

ciência de ferro apresentaram valores médios de ferritina de 18 $\mu\text{g/L}$, IST <6% e Ret-He 23,9 pg, indicando baixa disponibilidade de ferro para a eritropoese. A curva ROC foi utilizada para avaliar o Ret-He no diagnóstico da deficiência funcional de ferro, tendo como método de comparação a dosagem do receptor solúvel de transferrina >21 nM. Utilizando-se o valor de 29,8 pg como ponto de corte obteve-se como resultado uma AUC de 0,935, com sensibilidade de 90% e especificidade de 83,1%.

Em um estudo retrospectivo, Ageeli e colaboradores⁽³⁵⁾ avaliaram 260 pacientes com idades entre 40 e 50 anos submetidos à hemodiálise, com o objetivo de avaliar o CHr na detecção da deficiência de ferro. Os pacientes foram classificados em anemia por doença crônica apresentando sinais de inflamação (Proteína C reativa (PCR) > 5 mg/L; IST <20%; Hb <11,0 g/dL e ferritina ≥ 100 ng/mL), anemia por deficiência absoluta de ferro (IST <20% e ferritina <100 ng/mL) e anemia por DRC (IST <20%; Hb <11,0 g/dL e ferritina ≥ 100 ng/mL) e foram comparados a um grupo controle (indivíduos saudáveis).

No grupo com anemia por deficiência de ferro, observou-se uma diminuição significativa dos valores de CHr em comparação com os controles (22,9 pg \pm 2,9 vs 30,9 pg \pm 1,3; $p < 0,001$), sendo que o CHr foi significativamente correlacionado com ferritina, IST e ferro sérico ($p < 0,001$) confirmando a confiabilidade do CHr em detectar baixos níveis na reserva de ferro para diagnóstico da anemia por deficiência absoluta de ferro.

Para o grupo com anemia por doença crônica, o CHr apresentou-se menor quando comparado ao grupo controle (25,1 pg \pm 4,8 vs 30,9 \pm 1,3 $p < 0,001$) e correlacionou-se de maneira modesta com ferritina ($r=0,271$; $p=0,036$) e IST ($r=0,394$; $p=0,002$) e apresentou uma correlação negativa com PCR, indicando que o mesmo não sofre influência do processo inflamatório, tornando-se assim um marcador confiável na determinação do estado de ferro para diagnóstico da anemia de doença crônica.

Ao se analisar o grupo com DRC, o CHr foi significativamente menor quando comparado ao grupo controle (24,8 pg \pm 2,0 vs 30,9 \pm 1,3; $p < 0,001$), porém a ferritina foi significativamente superior quando comparado ao grupo controle (52,6 $\mu\text{g/L}$ \pm 31,6 vs 9,7 $\mu\text{g/L}$ \pm 1,2; $p < 0,001$). O CHr apresentou ainda uma fraca correlação com a ferritina, ($r = 0,228$, $p = 0,023$), que pode ser explicada pelo fato de que os pacientes incluídos neste grupo apresentavam ferritina já elevada, que pode ser devido à presença de um processo inflamatório, comumente associado a anemia na DRC, interferindo assim na determinação da real situação do estado de ferro. De forma semelhante aos achados do grupo com anemia por doença crônica, o CHr também foi inversamente correlacionado com PCR ($r = 0,633$, $p < 0,001$), indicando que o mesmo não sofre interferência do processo inflamatório.⁽²¹⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram descritos nesta revisão da literatura estudos que investigaram o conteúdo de hemoglobina do reticulócito na avaliação da resposta eritropoética ante a terapia de ferro IV, bem como na identificação da deficiência funcional e absoluta de ferro em pacientes com DRC em tratamento dialítico.

Os protocolos trazem como recomendações para o diagnóstico da deficiência funcional e absoluta de ferro e avaliação da resposta à terapia de ferro a utilização dos marcadores IST e ferritina. Entretanto, estes marcadores sofrem interferência direta dos mediadores liberados durante o processo inflamatório comumente associado à DRC. Neste contexto, emerge-se o conteúdo de hemoglobina do reticulócito que, embora possa ser expresso através de denominações diferentes, a depender do tipo de analisador, comprovadamente pode ser utilizado alternadamente na prática clínica.^(24,37)

Os artigos avaliados demonstraram que o conteúdo de hemoglobina do reticulócito reflete precocemente a disponibilidade de ferro para os precursores eritropoéticos frente à terapia IV de ferro quando comparado aos marcadores IST e ferritina. Seu desempenho diagnóstico foi analisado por meio da comparação com ferritina e IST e da determinação de valores de corte. Na avaliação da disponibilidade de ferro, o valor de corte para o conteúdo de hemoglobina do reticulócito que apresentou melhor desempenho ao detectar uma resposta frente ao tratamento de ferro IV foi 30,8 pg, demonstrando uma sensibilidade de 78,7% e especificidade de 87,2%.⁽³¹⁾

Este parâmetro apresentou desempenho diagnóstico considerável no diagnóstico diferencial da deficiência funcional e absoluta de ferro. Os estudos relatados nesta revisão demonstraram através da análise da curva ROC, utilizando ferritina e IST como padrão de comparação, que um valor de corte para o conteúdo de hemoglobina do reticulócito menor que 28,9 pg possibilita a identificação da deficiência absoluta de ferro em pacientes com anemia na DRC, com uma sensibilidade de 90% e especificidade de 75%.⁽³²⁾ Para a detecção da deficiência funcional de ferro, o valor de corte que demonstrou melhor performance foi 29,8 pg com sensibilidade de 90% e especificidade de 83,1%.⁽³⁶⁾

Dessa forma, a avaliação deste parâmetro pode auxiliar de maneira satisfatória o acompanhamento da resposta eritropoética perante o tratamento com ferro intravenoso e eritropoetina, bem como na avaliação da deficiência de ferro nos pacientes submetidos à hemodiálise.

Embora este parâmetro se apresente vantajoso, sua utilização na prática clínica ainda é limitada, em virtude da ausência de padronização das metodologias de obtenção deste parâmetro, bem como para interpretação de resultados por ele fornecidos. O uso limitado deste parâmetro pode

também ser atribuído à falta de conhecimento, uma vez que este parâmetro é liberado, juntamente com os índices hematimétricos do hemograma, somente por alguns modelos de analisadores hematológicos das empresas Siemens, Abbott Laboratories, Horiba e Sysmex, demonstrando a necessidade da divulgação de estudos que demonstraram sua superioridade frente aos parâmetros tradicionais de avaliação do estado de ferro.

Abstract

Anemia is an important complication in chronic kidney disease (CKD), culminating with the increase in morbidity and mortality, making it fundamental to search for hematological markers that allow its early diagnosis. This review aimed to review in the literature studies that investigated the association between hemoglobin content in reticulocytes and anemia in patients with CKD in dialysis and to generate evidence of its importance in clinical practice. The hemoglobin content of the reticulocytes evaluates the hemoglobin contained in the reticulocytes, which, after release of the bone marrow, remain in the peripheral blood 1 to 4 days before their maturation completes, giving it greater specificity in reflecting the availability of iron to the reticulocytes. Hematopoietic precursors, in addition to providing an early assessment of the erythropoietic response to IV iron treatment. The articles selected in this review have demonstrated that the reticulocyte hemoglobin content in addition to early reflection of the availability of iron to the hematopoietic precursors does not suffer interference from inflammatory cytokines, making it an effective marker in the monitoring of iron kinetics in dialysis patients.

Keywords

Anemia; chronic kidney failure; dialysis; reticulocytes

REFERÊNCIAS

1. Tomasello S. Anemia of chronic kidney disease. *J. Pharm. Pract* 2008; 21(3):181-195. DOI: 10.1177/0897190008315906.
2. Cases A, Egocheagab MI, Tranchec S, Pallarés V, Ojedaa R, Górriza JL, et al. Anemia en la enfermedad renal crónica: protocolo de estudio, manejo y derivación a Nefrología. *Rev de la Soc Espan de Nefrol* 2018; 38(1):8-12. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.09.004>.
3. Kalantar-Zadeh K, Rodriguez RA, Humphreys MH. Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Jan;19(1):141-9.
4. Babitt JL, Lin HY. Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2010 Apr;55(4):726-41. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.12.030.
5. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of Anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Oct;23(10):1631-4. DOI: 10.1681/ASN.2011111078.
6. Barros F, Neto R, Vaz R, Pestana M. Anemia in Chronic Kidney Disease: from facts to clinical practice. *Acta Med Port*. 2011 Dec;24 Suppl 4:869-74. [Article in Portuguese].
7. Vianna HR, Soares CM, Tavares MS, Teixeira MM, Silva AC. Inflammation in chronic kidney disease: the role of cytokines. *J Bras Nefrol*. 2011;33(3):351-64. DOI: 10.1590/s0101-2800201100300012. [Article in Portuguese].
8. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352(10):1011-23. DOI: 10.1056/NEJMra041809.
9. de Oliveira Júnior WV, Sabino Ade P, Figueiredo RC, Rios DR. Inflammation and poor response to treatment with erythropoietin in chronic kidney disease. *J Bras Nefrol*. 2015;37(2):255-63. doi: 10.5935/0101-2800.20150039. [Article in English, Portuguese].

10. Grotto HZW. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2008;30(5):390-397. Acessível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842008000500012&lng=en.
11. Abensur H, Bastos MG, Cansiani MEF. Aspectos atuais da anemia na doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2006; 28(2):104-107.
12. Porto G, Oliveira S, Pinto JP. Hepcidina: a molécula-chave na regulação do metabolismo do ferro. *J Port Gastroenterol.* [Internet]. 2012;19(1):26-32. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-81782012000100005&lng=pt.
13. KDOQI. Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. 2007 Update of Hemoglobin Target. *Am J Kidney Dis* 2007;50(3):471-530. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.06.008.
14. Vaage-Nilsen O. Revised European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure, part III.2: treatment of anaemia with iron. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Jul;20(7):1512-3; author reply 1513-4. DOI: 10.1093/ndt/gfh976.
15. Mikhail A, Brown C, Williams JA, Mathrani V, Shrivastava R, Evans J, et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol.* 2017 Nov 30;18(1):345. doi: 10.1186/s12882-017-0688-1.
16. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter. Suppl.* 2012; 2: 279–335.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: Anemia na doença renal crônica. Portaria SAS/MS nº 365 de 15 de fevereiro de 2017 [Internet] 2017. Brasília: Ministério da Saúde [acessado 2018 jun 07]. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/19/Portaria-SAS-365--PDCT--Anemia-na-DRC-15-02-2017-anexo-retificado.pdf>.
18. Grotto HZW. Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2010; 22-28.
19. Bastos MG, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: Importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *J Bras Nefrol.* 2011;33(1)93-108.
20. Mast AE, Blinder MA, Dietzen DJ. Reticulocyte hemoglobin content. *Am J Hematol* 2008;83(4):307-310. DOI: 10.1002/ajh.21090.
21. Parodi E, Giraudo MT, Ricceri F, Aurucci ML, Mazzone R, Ramenghi U. Absolute reticulocyte count and reticulocyte hemoglobin content as predictors of early response to exclusive oral iron in children with iron deficiency anemia. *Anemia.* 2016;1-6. doi: 10.1155/2016/7345835.
22. Peerschke EL, Pessin MS, Maslak P. Using the hemoglobin content of reticulocytes (RET-He) to evaluate anemia in patients with cancer. *Am J Clin Pathol.* 2014;142(4):506-12. doi: 10.1309/AJCPCVZ5B0BOYJGN.
23. Piva E, Brugnara C, Spolaore F, Plebani M. Clinical utility of reticulocyte parameters. *Clin Lab Med.* 2015;35(1):133-63. doi: 10.1016/j.cll.2014.10.004.
24. Wirawan R, Ailinda TT, Henrika F, Lydia A. Concordance between Reticulocyte Hemoglobin Equivalent and Reticulocyte Hemoglobin Content in CKD Patients Undergoing Hemodialysis. *Acta Med Indones.* 2017;49(1):34-40.
25. Capone D, Cataldi M, Vinciguerra M, Mosca T, Barrett S, Ragosta A, et al. Reticulocyte Hemoglobin Content Helps Avoid Iron Overload in Hemodialysis Patients: A Retrospective Observational Study. *In Vivo.* 2017 Jul-Aug;31(4):709-712. DOI: 10.21873/invivo.11118.
26. Pedruzzi LM, Cardozo LF, Medeiros RF, Stockler-Pinto MB, Mafra D. Association between serum ferritin and lipid peroxidation in hemodialysis patients. *J Bras Nefrol.* 2015;37(2):171-6. doi: 10.5935/0101-2800.20150028. [Article in English, Portuguese].
27. Ward R. An update on disordered iron metabolism and iron overload. *Hematology.* 2010 Oct;15(5):311-7. doi: 10.1179/102453310X12647083621164.
28. Kaneko Y, Miyazaki S, Hirasawa Y, Gejyo F, Suzuki M. Transferrin saturation versus reticulocyte hemoglobin content for iron deficiency in Japanese hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63(3):1086-93.
29. Dalimunthe NN, Lubis AR. Usefulness of reticulocyte hemoglobin equivalent in management of regular hemodialysis patients with iron deficiency anemia. *Rom J Intern Med.* 2016 Jan-Mar;54(1):31-6.
30. Mittman N, Sreedhara R, Mushnick R, Chattopadhyay J, Zelmanovic D, Vaseghi M, Avram MM. Reticulocyte hemoglobin content predicts functional iron deficiency in hemodialysis patients receiving rHuEPO. *Am J Kidney Dis.* 1997 Dec;30(6):912-22. DOI: 10.1016/s0272-6386(97)90104-9.
31. Urrechaga E, Boveda O, Aguayo FJ, de la Hera P, Munoz R I, Gallardo I, et al. Percentage of hypochromic erythrocytes and reticulocyte hemoglobin equivalent predictors of response to intravenous iron in hemodialysis patients. *Int J Lab Hematol.* 2016 Aug;38(4):360-5. doi: 10.1111/ijlh.12496.
32. Davidkova S, Prestidge TD, Reed PW, Kara T, Wong W, Prestidge C. Comparison of reticulocyte hemoglobin equivalent with traditional markers of iron and erythropoiesis in pediatric dialysis. *Pediatr Nephrol* 2016;31(5):819-26. doi: 10.1007/s00467-015-3284-2.
33. Zupan IP, Varl J, Kovac D, Cernelc P, Mlakar U, Andoljsek D, et al. Indices of iron status in patients treated by chronic haemodialysis. *Pflugers Arch.* 2001;442(6 Suppl 1):R202-3. DOI: 10.1007/s004240100025.
34. Hayes W. Measurement of iron status in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(4):605-613. doi: 10.1007/s00467-018-3955-x.
35. Ageeli AA, Algahtani FH, Alsaed AH. Reticulocyte hemoglobin content and iron deficiency: a retrospective study in adults. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2013 Apr;17(4):278-83. doi: 10.1089/gtmb.2012.0337.
36. Urrechaga E, Borque L, Escanero JF. Erythrocyte and reticulocyte indices in the assessment of erythropoiesis activity and iron availability. *Int J Lab Hematol.* 2013 Apr;35(2):144-9. doi: 10.1111/ijlh.12013.
37. Maconi M, Cavalca L, Danise P, Cardarelli F, Brini M. Erythrocyte and reticulocyte indices in iron deficiency in chronic kidney disease: comparison of two methods. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69(3):365-70. doi: 10.1080/00365510802657673.

Correspondência

Danyelle Romana Alves Rios

Campus Centro Oeste Dona Lindu

Universidade Federal de São João Del-Rei

Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400 - Chanadour

35501-296 - Divinópolis-MG, Brasil

Marcadores moleculares para diferenciação diagnóstica do carcinoma urotelial

Molecular markers for diagnostic differentiation of urothelial carcinoma

Guibyson Silva Ferreira¹

Danilo Pontes de Oliveira Barros²

Resumo

A maioria das neoplasias na bexiga tem início no urotélio. O carcinoma das células de transição é o mais comum. A citologia urinária, juntamente com a cistoscopia, permanece como ferramenta de diagnóstico e monitoração. Alguns marcadores potenciais foram reconhecidos em espécimes de citologia urinária, incluindo a proteína p53. O objetivo desta pesquisa foi descrever os marcadores moleculares para diferenciação diagnóstica do carcinoma urotelial. Foi realizado um estudo de revisão de literatura. Quando observamos o carcinoma urotelial, notamos que há dissensões resultantes em variantes histológicas; sendo assim, utilizamos a imuno-histoquímica para confirmar sua origem. O urotelioma apresenta microhematúria, macrohematúria indolor. As células apresentam ocasionalmente um arranjo "semelhante a janela". Os biomarcadores baseiam-se na expressão diferencial das proteínas, DNA, RNA ou marcadores relacionados ao câncer. Observou-se que a citologia apresenta uma baixa sensibilidade, porém, em concentrações mais altas, a sua especificidade é >90%. A sensibilidade combinada da maioria dos marcadores variou e a especificidade da maioria variou entre 70% a 90%, menor que a citologia urinária. Nisso, os marcadores passam por estudos constantes para melhorar as tecnologias atuais. Embora a técnica seja de alto custo, a utilização e combinação de biomarcadores juntamente com a citologia urinária tem resultado na alta sensibilidade e especificidade.

Palavras-chave

Imuno-histoquímica; biomarcadores tumorais; neoplasias da bexiga urinária

INTRODUÇÃO

A maioria das neoplasias na bexiga tem início no urotélio, diferenciam-se de acordo com os tipos de células nas quais se darão origem e são: carcinoma de células transicionais (uroteliais), carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de pequenas células e sarcoma. Na bexiga, o carcinoma das células de transição é o mais comum. Então, é importante entender que o tumor pode denominar-se de não invasivo e invasivo.^(1,2)

Até chegar na forma invasiva, o câncer na bexiga passa pelos estágios 0, que inclui o carcinoma papilífero e o plano não invasivo; 0a, para tumores papilares não invasivos de baixo e alto grau; 0is, para plano não invasivo; I, os que cresceram na camada do tecido conjuntivo da parede da bexiga; II, tumores que invadiram a camada muscular da parede da bexiga; III, os que atingiram a parte externa da bexiga; IV, estes cânceres atingem a pare-

de abdominal ou pélvica, e recidivos são aqueles que acometem outras partes do corpo e são de difícil remoção por método cirúrgico.⁽³⁾

No mundo, a incidência anual apontou que o câncer na bexiga é o 11º mais comum e sua incidência é de 3,1% (429.793) casos e a mortalidade de 2% (165.084). Diante dessas evidências, o carcinoma urotelial, também conhecido como carcinoma das células de transição ou transicionais, destaca-se como o mais comum.⁽⁴⁾ No Brasil, as estimativas para 2016 apontaram a ocorrência de 9.670 novos casos de câncer na bexiga (sexo masculino – 7.200 e feminino – 2.470) e a mortalidade totalizou 3.642 casos (homens – 2.452 e mulheres – 1.099). Nas regiões brasileiras, as incidências foram: 5.440 casos de neoplasia na bexiga registrados no Sudeste, 1.860 no Sul, 1.390 no Nordeste, 600 no Centro-oeste e 470 no Norte.⁽⁵⁾

Para diagnosticar o câncer na bexiga, a citologia urinária, juntamente com a cistoscopia, permanece como

¹Estudante. Centro Universitário Maurício de Nassau – Uninassau. Recife-PE, Brasil.

²Especialista em Citologia Clínica. Centro Universitário Maurício de Nassau – Uninassau. Recife-PE, Brasil.

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau – Uninassau. Recife-PE, Brasil.

Recebido em 23/01/2019

Artigo aprovado em 24/03/2020

DOI: 10.21877/2448-3877.202000819

ferramentas de diagnóstico e monitoração desse câncer. Todavia, existe uma variação dependendo do quadro clínico e do grau de lesões uroteliais detectadas através do exame. Observa-se uma evolução significativa na via molecular, onde o gene p53 sofre mutações que garantem a detecção e tratamento. Contudo, a citologia urinária tem uma grande vantagem utilizada pelos clínicos por possuir uma sensibilidade maior para detectar carcinoma urotelial de alto grau.⁽⁶⁾

Embora a sensibilidade da citopatologia urinária seja baixa para carcinoma urotelial de baixo grau, ela continua sendo um método de extrema importância. Em grande parte, os tumores uroteliais dependem da morfologia da lesão. Nisso, podem-se encontrar muitos desafios e armadilhas para um diagnóstico preciso, pois este está ligado ao processo atípico.⁽⁷⁾ Mas, devido às suas características histomorfológicas, a avaliação patológica das neoplasias uroteliais pode ser auxiliada por meio de análises imuno-histoquímicas, sendo esta metodologia usada para fins diagnósticos e diferenciação nas distinções de lesões planas *versus* papilares, de baixo grau *versus* de alto grau e também determinar a presença ou ausência de tumor invasivo.⁽⁸⁾

Levando-se em conta o valor de sensibilidade da citologia urinária e de sua menor eficiência para a detecção de carcinoma urotelial de baixo grau, a busca por biomarcadores pode melhorar o acompanhamento de pacientes acometidos de neoplasia na bexiga. Alguns marcadores moleculares potenciais foram reconhecidos em espécimes de citologia urinária, incluindo a proteína p53, ki-67, Urovysion™ FISH. O biomarcador mais promissor é o p16^{INK4a} devido à sua aplicabilidade acerca dos resultados da citologia de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) e lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL). Além disso, é um marcador interessante em outras malignidades. O p16^{INK4a} está ligado funcionalmente ao gene p53, e sua eficácia nas amostras de citologia urinária com carcinomas uroteliais de alto grau está em 97,2%.⁽⁹⁾

Devido à grande dificuldade para um diagnóstico neoplásico positivo de malignidade no epitélio de transição, as células que sofrem alterações morfológicas tumorais descamam na urina, fazendo com que a identificação de sua origem não seja notada, tornando-as semelhantes às células de outro epitélio que compõe o sistema urinário. Desta forma, é importante a realização de estudos sobre marcadores moleculares para a diferenciação diagnóstica dos diversos tipos de neoplasias acometidas na bexiga, visto que tais biomarcadores podem ser capazes de ajudar a identificar o grau cancerígeno do urotelioma.

Sendo assim, o objetivo desta pesquisa foi descrever os marcadores moleculares utilizados para diferenciação diagnóstica do carcinoma urotelial.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo de revisão de literatura que teve por finalidade desempenhar uma pesquisa aplicada. Utilizou-se busca eletrônica de artigos nas bases de dados: *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), *US National Library of Medicine* (PubMed) e do Centro Latino-americano e do Caribe de Informações em Ciências da Saúde (LILACS), além dos sites do Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA) e da Organização Mundial da Saúde (OMS). Foram originados a partir das palavras-chaves relacionadas ao tema proposto: "carcinoma urotelial", "marcadores moleculares", "imunohistoquímica", "imunocitoquímica", "citologia urinária", "urotelial", "câncer na bexiga", "biomarcadores".

Foram utilizados, para critério de inclusão, os artigos publicados nos últimos seis anos (2012-2017) nos idiomas Português, Inglês e Espanhol, além dos considerados clássicos. A abordagem do tratamento da coleta de dados da pesquisa bibliográfica ocorreu a partir de uma leitura prévia dos resumos anexados de acordo com o tema proposto. Para uma melhor compreensão das principais ideias, métodos e conclusão dos artigos lidos, a pesquisa implicou que todos os dados e informações necessárias realizaram-se a partir do apuramento de autores especializados através de artigos científicos e revistas especializadas, entre outras fontes.

REFERENCIAL TEÓRICO

Aspectos clinicopatológicos do carcinoma urotelial

A maioria das neoplasias intituladas ao trato urinário são carcinomas uroteliais.⁽¹⁰⁾ Cada condição de risco tem um impacto discrepante quanto à incidência e fisiopatologia do urotelioma. Entretanto, a diligência de agentes cancerígenos, como a fumaça dos cigarros, pode diminuir consideravelmente sua incidência. Provavelmente, a relevância do tumor entre homens e mulheres retrata em parte quando se fala dos carcinógenos.⁽¹¹⁾ Os fumantes são três vezes mais propensos a contrair a neoplasia quando comparados com não fumantes, pois foi observado que aproximadamente 50% dos tumores encontrados na bexiga têm relação ao consumo do tabaco.⁽¹²⁾

Sabendo-se que o tabagismo é um fator de risco importante, há uma correlação fisiopatológica direta entre tabaco e câncer na bexiga porque em sua composição química contém aminas aromáticas, como a beta-naftilamina, e também os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos que exercem um efeito cancerígeno em todo o trato urinário.⁽¹¹⁾ Alguns produtos químicos industriais também estão associados com tumor na bexiga por conter benzidina e beta-naftilamina. Logo, fumantes que trabalham com esses tipos

de agentes cancerígenos têm um risco, sobretudo proeminente, para desenvolver o câncer.⁽¹²⁾

Quando observamos o carcinoma urotelial, notamos que há dissensões resultantes em variantes histológicas que não se retêm apenas à bexiga. Conseqüentemente, consideramos uma metástase de outros órgãos, e, sendo assim, utilizamos a imuno-histoquímica para confirmar sua origem urotelial.⁽¹⁰⁾

Nisso, a estrutura micropapilar arranja-se em ninhos invasivos de câncer clinicamente agressivos. A escamosa aparece histologicamente como queratina ou ligações intercelulares na forma invasiva vista em até 40% dos carcinomas uroteliais. A morfologia plasmocitoide apresenta-se de forma nodal, possui células tumorais infiltrativas e individuais agressivas e se estendem para fora da bexiga. A glandular aparenta-se com adenocarcinoma glandular, considerado como puro e chamado de urotelioma com diferenciação glandular (Figura 1).⁽¹³⁾

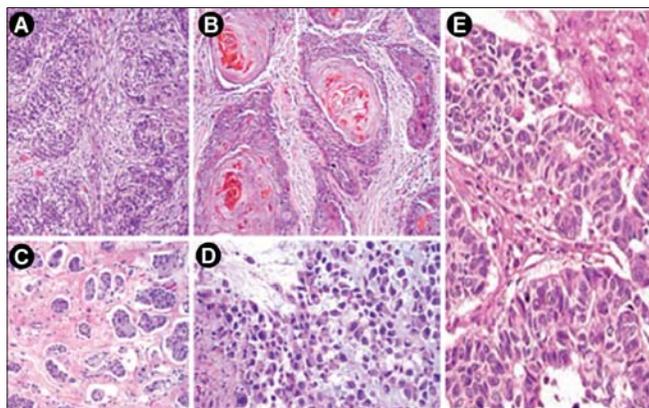


Figura 1. Variantes histológicas do carcinoma urotelial. (A) Carcinoma urotelial invasivo convencional; magnificação x100. (B) Carcinoma urotelial com diferenciação escamosa; magnificação x100. (C) Variante micropapilar; magnificação x100. (D) Variante plasmocitoide; magnitude x 200. (E) A morfologia glandular (x400) aparece como a formação de estruturas glandulares verdadeiras dentro do câncer invasivo. Fonte: Kamat AM et al. 2016⁽¹¹⁾; Warrick JI. 2017⁽¹³⁾.

O urotelioma apresenta microhematúria, macrohematúria indolor, além de apresentar sintomas de micção irritante, fazendo com que a investigação para o grau da doença seja mais intensificada.⁽¹⁴⁾ Há pouco tempo, uma grande população de pacientes foi submetida à análise de urina microscópica durante dois anos em que a preponderância da neoplasia foi muito menor, pois a hematúria microscópica sintomática é considerada algo comum no conceito populacional geral, e os baixos graus são ponderados como um coeficiente de risco para neoplasmas maligno do trato urinário.⁽¹⁵⁾

Estudos revelam que o diagnóstico inicial para neoplasia na bexiga é mais difícil em mulheres do que em homens.⁽¹⁶⁾ A disparidade entre os sexos não tem sido bem compreendida quando se fala em hematúria como fator de

risco para carcinoma urotelial, mesmo que exames como a nefrourectomia radial demonstrem qual categoria está mais propensa a ter tumor maligno. Então, para elucidar essa diferença, os pacientes do sexo feminino apresentam um atraso bem maior relatado à hematúria para diagnóstico de câncer na bexiga. Mas, se o paciente apresentar carcinoma urotelial do trato superior, o atraso será semelhante na categoria sexual.^(15,17)

O principal aspecto clinicopatológico metastático são as células tumorais circulantes encontradas no sangue periférico, gradativamente importante no acompanhamento de pacientes com tumores malignos. Através da citologia urinária conseguimos identificar por meio de biomarcadores utilizados para sua detecção.⁽¹⁸⁾ Embora possa apresentar formas atípicas, a Associação Americana de Urologia recomenda a citologia urinária como uma diretriz gerencial no caso de pacientes sob monitoramento para câncer urotelial anteriormente tratado e de pacientes de alto risco, como, por exemplo, os que apresentam hematúria bruta, sintomas irritantes de micção ou histórias do uso irrestrito de tabaco.⁽¹⁹⁾

Técnicas morfológicas (citopatológica e histopatológica) no diagnóstico do carcinoma urotelial

Novas técnicas para a identificação de lesões malignas na bexiga foram desenvolvidas: o diagnóstico fotodinâmico (cistoscopia de luz azul), que é feito com cloridrato de hexaminolevulinato, que tem uma alta taxa significativa na detecção de tumores não invasivos e também a imagem de banda estreita (apêndice), que auxilia na visibilidade dos vasos e outras estruturas na mucosa da bexiga.⁽¹⁰⁾ Em um acompanhamento para identificação de metástase são comparadas através de manchas de imuno-histoquímica para citoqueratina de alto peso molecular, são elas: CK5/6, CK7, CK20. Também a p53 e a trombomodulina.⁽²⁰⁾

Estudos foram realizados em relação à pirarubicina (THP), criada no Japão em 1979. Estudiosos especularam a agregação de THP e cistoscopia de fluorescência e sua fotossensibilidade, pois o diagnóstico fotodinâmico induzido pelo ácido 5-aminolevulínico é mais eficaz quando comparado com outros métodos. Observou-se que o tecido tumoral após absorver THP emite vermelho sob cistoscopia de fluorescência quando combinado com THP. Exames patológicos revelaram que, em 26 casos, o carcinoma urotelial teve positividade de 92,86% e duas lesões não neoplásicas. Em outros 31 casos, o THP (+) de luz branca mostrou positividade de 70,97% e nove lesões não neoplásicas. De acordo com os resultados, em cinquenta membranas mucosas da veia sem absorção não houve carcinoma urotelial (Tabela 1).⁽²¹⁾

As células do urotelioma apresentam ocasionalmente um arranjo "semelhante a janela" raramente observado entre as células, aumento da relação N/C, núcleos amplia-

dos, membrana nuclear irregular, cromatina nuclear hiper-cromática e um a três nucléolos. Em outros casos podem apresentar bi ou multinucleação (Figura 2).⁽²²⁾

Algumas pesquisas relataram atipias celulares quando se fala em carcinoma urotelial. Observa-se que existe

Tabela 1 - Resultados do exame patológico

	Carcinoma <i>in situ</i>	Lesões benignas	nº Total	Taxa positiva
Tingimento	(blocos)	(blocos)	(blocos)	(%)
Fluorescência THP (+)	26	2	28	92.86
Luz branca THP (+)	22	9	31	70.97
Fluorescência/Branca Leve ambos THP (+)	0	50	50	0

Fonte: Jiang B et al; 2017 (adaptado)⁽²¹⁾

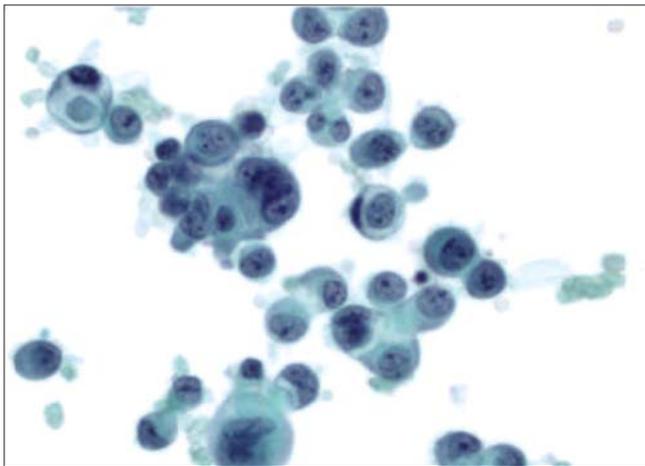


Figura 2. Células do carcinoma urotelial apresentando "Windows", aumento da relação N/C, núcleos ampliados, membrana nuclear irregular, cromatina nuclear hiper-cromática e um a três nucléolos.

Fonte: Cheng Huang C, et al. 2012⁽²²⁾

uma divisão em "células uroteliais atípicas de significância incerta (AUC-US)" ou "células uroteliais atípicas não excluindo carcinoma urotelial de alto grau (AUC-H)". É necessária a presença de uma relação núcleo/citoplasma entre 0,5 e 0,5 e/ou hiper-cromática leve a moderada, membranas nucleares irregulares e cromatina irregular (Figura 3).⁽²³⁾

A característica mais comum de AUC-H são células individuais com hiper-cromasia, fronteiras nucleares irregulares, anisonucleose e aumento de núcleo à citoplasmação, também são pequenas e sua hiper-cromasia obscurece os detalhes nucleares. A morfologia menos comum são núcleos alongados e a presença de aglomerados de célula (Figura 4).⁽²⁴⁾

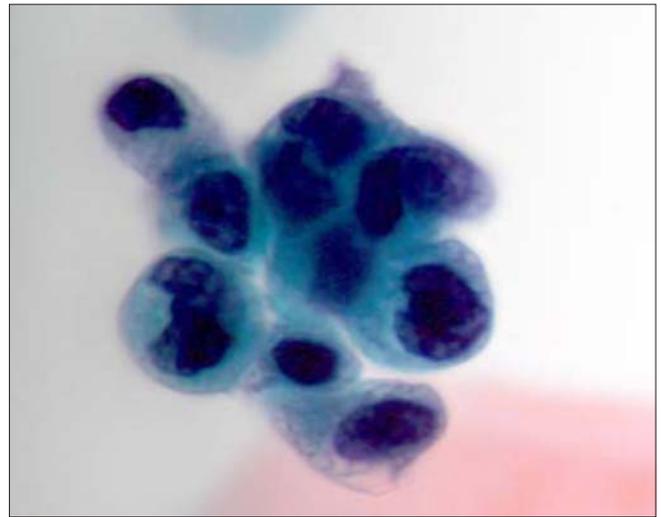


Figura 3. Um grupo de células uroteliais atípicas com aumento da relação N / C (> 0,5), hiper-cromasia e forma nuclear irregular.

Fonte: Granados R, et al. 2016⁽²³⁾

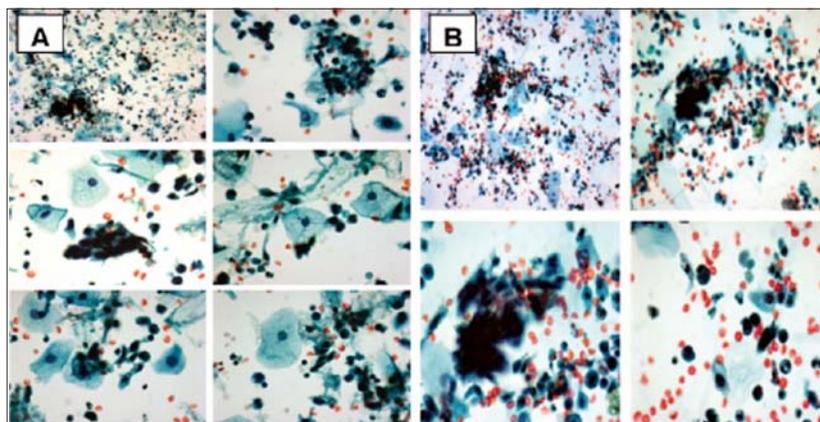


Figura 4. (A) essas fotomicrografias de uma amostra de urina que foi diagnosticada como células uroteliais atípicas não excluindo o carcinoma urotelial (AUC-H) demonstram as 4 características mais comumente observadas: hiper-cromasia, fronteiras nucleares irregulares, aumento da relação núcleo/citoplasma e anisonucleose. A anisonucleose é particularmente marcante neste espécime, em que muitas células atípicas variam em uma proporção maior que 3:1. As células atípicas são hiper-cromáticas, resultando na população dupla de núcleos comumente observados em espécimes com AUC-H. (B) trata-se de fotomicrografias de uma amostra de urina que foi diagnosticada como células uroteliais atípicas de significância desconhecida (AUC-US), embora o espécime demonstre as 4 características mais comumente observadas em espécimes com células uroteliais atípicas, não excluindo carcinoma alto grau (AUC-H): hiper-cromasia, fronteiras nucleares irregulares, aumento da relação núcleo/citoplasma e anisonucleose. Embora essas características também sejam observadas frequentemente em células atípicas individuais, um fragmento de células atípicas é identificado neste espécime. As células atípicas também possuem as 4 características mais comuns. Fonte: Rosenthal DL et al; 2013⁽²⁴⁾

Através do exame de Papanicolaou SurePath™, estudos de pesquisa indicaram que o carcinoma urotelial de alto grau apresenta, em sua morfologia, células solteiras alongadas com citoplasma liso, denso e núcleos angulares e hipercromáticos com uma alta relação N/C (Figura 5). Todavia, essas características são do carcinoma urotelial de alto grau metastático, e geralmente o diagnóstico diferencial vai incluir carcinoma de células escamosas de qualquer tipo primário.⁽²⁵⁾

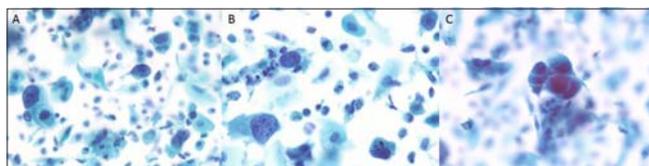


Figura 5. Teste de Papanicolaou, carcinoma urotelial de alto grau. (A, B): células atípicas predominantemente únicas com núcleos grandes, angulares e hipercromáticos e citoplasma denso (Papanicolaou, 400x). (C) Pequeno fragmento de células malignas com núcleos grandes, angulares e hipercromáticos e citoplasma denso. (Papanicolaou, 400x). Fonte: Kapur U, et al. 2007⁽²⁵⁾

Marcadores moleculares no diagnóstico diferencial do carcinoma urotelial

Sabe-se que AUC-US envolve uma distinção difícil quando observamos o urotélio benigno, reativo ou displásico, porque, histologicamente, o pleomorfismo e a hipercromasia inflamatória são divergentes quando comparados com atipia reativa ou carcinoma *in situ*. Em uma pesquisa, foram observados os casos discordantes, na qual as análises de espécimes com atipia equívocas refletiram na coorte de pacientes. Atualmente evidências escassas têm mostrado resultado negativo. Então, é necessário uma cooperação e colaboração entre urologistas, oncologistas, radiologistas e patologistas para melhor gerenciar pacientes com neoplasia da bexiga.⁽²⁶⁾

Entretanto, análises utilizando a imuno-histoquímica de citoqueratina 20 (CK20), p53 e Ki-67 têm sido avaliadas em amostras duvidosas para confirmar a natureza de atipias reativas.⁽⁹⁾ Exames realizados com a CK20 observaram que 29% das amostras apresentaram positividade, 16% apresentaram coloração divergente e 55% rotularam-se negativo das células "umbrela". O p53 apresentou positividade em 23% das amostras, 60% apresentaram irregularidade e 17% negativo apenas para as células localizadas. Todavia, quando combinamos CK20 e p53, 13% apresentaram coloração positiva do carcinoma *in situ*, 26% discordantes, 45% indeterminados e 16% expressaram coloração benigna (Figura 6) (Tabela 2).⁽²⁶⁾

Alguns casos relataram a positividade de 79,2% para p16^{INK4a}, onde 93,9% positivaram casos de alto grau embora sobreexpresso em 80,4% dos casos como negativo para neoplasia urotelial papilar de baixo potencial maligno ou baixo grau. Então, a dupla marcação de p16^{INK4a} e Ki-67 fo-

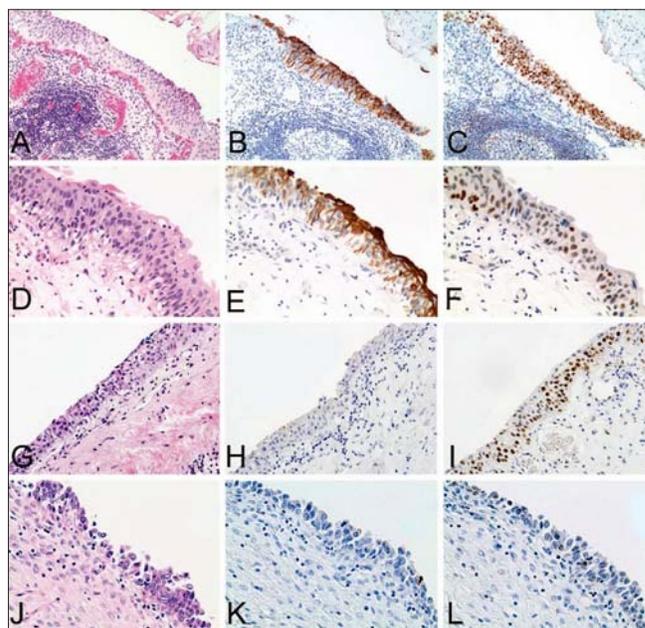


Figura 6. Cenários desafiadores com coloração imuno-histoquímica p53 com citoqueratina 20 (CK20) e p53 na atipia urotelial. Neste caso de atipia urotelial com infiltrado inflamatório proeminente (A), a atitude atípica reativa foi uma consideração; no entanto, a imuno-histoquímica demonstra positividade de CK20 de espessura total (B) e p53 nuclear forte em quase todas as camadas (C). Em outro caso, com linfócitos intraepiteliais misturados que favorecem mudanças reativas (D), CK20 demonstra positividade anormal de grande parte do epitélio (E), mas há apenas variáveis de p53 nuclear fraco a moderado (F, resultados discordantes). Este exemplo de atipia urotelial com grandes células atípicas que minam uma camada celular superficial benigna foi suspeito para o carcinoma *in situ* (G). No entanto, a imuno-histoquímica demonstrou CK20 (H) negativo, mas moderado a forte p53 (I, resultados discordantes). Em outro caso de atipia urotelial com desnudamento e contornos nucleares irregulares, a histologia era suspeita de carcinoma *in situ* (J); no entanto, ambos CK20 (K) e p53 (L) demonstraram resultados negativos (hematoxilina-eosina, ampliações originais x100 [A e G] e x200 [D e J]; ampliações originais x100 [B, C, H e I] e x200 [E, F, K e L]). Fonte: Arias-Stella JA, et al. 2017⁽²⁶⁾

Tabela 2 - Exames com CK20 e p53 e sua combinação

Biomarcadores	CK20	p53	CK20 + p53
Positividades	29%	23%	13%
Negatividade	55%	17%	
Irregularidade		60%	
Coloração Divergente	16%		
Discordantes		26%	
Indeterminados		45%	
Coloração Benigna		16%	

Fonte: Arias-Stella JÁ et al; 2017⁽²⁶⁾

ram observadas em 82,9% dos casos para AUC-H, sendo que a citologia positiva para a marcação dupla positivou 93,9% dos casos estudados, resultando uma sensibilidade maior quando comparada à citologia urinária (82,5% vs 80,8%). Nesse mesmo grupo, a sensibilidade de p16^{INK4a} foi de 93,3% e sua especificidade 69,2% (Tabela 3) (Figura 7).⁽²⁷⁾

Tabela 3 - Exames com p16^{INK4a}, Ki-67 e sua combinação

Biomarcadores	p16 ^{INK4a}	Ki-67	p16 ^{INK4a} + Ki-67
Casos (+)	79,2%		93,9%
Casos (-)	80,4%		
Alto grau (+)	93,9%		
Baixo grau (-)	80,4%		
AUC-H			82,9%
Sensibilidade	93,3%	93,3%	
Especificidade	69,2%		

Fonte: Piaton E, et al. 2014⁽²⁷⁾

Em uma análise de imunocitoquímica para CK20, observaram-se pacientes que apresentaram carcinoma urotelial de baixo e alto grau.

Sua expressão na sensibilidade e especificidade da citologia urinária foi de 83,3% e na suspeita de malignidade foi de 65%. CK20 foi positivo em 81,3% dos casos que envolveram carcinoma urotelial de baixo grau, e a estratificação de dados resultou em 100% para carcinoma urotelial de alto grau e 82,1% para carcinoma urotelial de baixo grau (Tabela 4).⁽²⁸⁾

A partir da utilização de marcadores moleculares, as taxas gerais de positividade para carcinomas uroteliais com ou sem diferenciação divergente foram as seguintes:

Tabela 4 - Imunocitoquímica para CK20

Urotelioma	Baixo grau	Alto grau
Sensibilidade	83,3%	83,3%
Especificidade	83,3%	83,3%
Suspeita de malignidade	65%	65%
Positividade	81,3%	
Estratificação de dados (+)	82,1%	100%

Fonte: Wadhwa N, et al. 2017⁽²⁸⁾

GATA3 (50%), S100P (86%), uroplakin III (20%), trombomodulina (40%), CK7 (80%), CK20 (55%), p63 (87%) e HMCK (89%). As taxas para carcinomas uroteliais convencionais foram as seguintes: GATA3 (80%), S100P (80%), uroplakin III (50%), trombomodulina (50%), CK7 (70%), CK20 (44%), p63 (100%) e HMCK (78%).

Para variantes de carcinoma urotelial combinadas (micropapilares, plasmocitoide, aninhadas, células claras e microcísticas) foram as seguintes: GATA3 (88%), S100P (96%), uroplakin III (33%), trombomodulina (49%), CK7 (95%), CK20 (61%), p63 (69%) e HMCK (96%). Para carcinomas indiferenciados foram as seguintes: GATA3 (28%), S100P (31%), uroplakin III (0%), trombomodulina (22%), CK7 (50%), CK20 (3%), p63 (50%) e HMCK (49%) (Tabela 5).⁽²⁹⁾

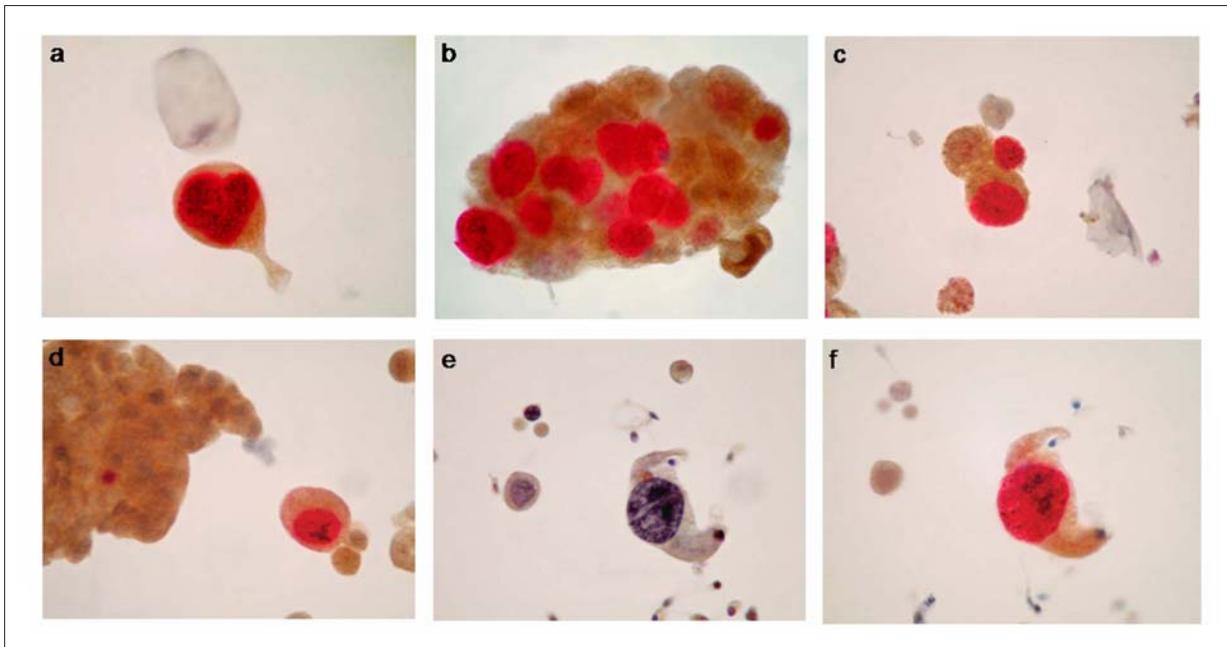


Figura 7. A rotulação dupla p16INK4a e Ki-67 é mostrada em vários casos. (A) A rotulação dupla de uma célula atípica isolada é mostrada em um homem de 66 anos que foi previamente tratado para carcinoma in situ da bexiga e que apresentou cistoscopia negativa. O relatório de citologia foi células uroteliais atípicas, não pode excluir alto grau. A ressecção transuretral (TUR) realizada 7 meses depois revelou um tumor de grau médio, pTa, grau 1. O seguimento após um atraso de 28 meses foi negativo. (B e C) A marcação dupla em numerosas células de câncer em um homem de 83 anos sem história prévia que apresentou hematúria e cistoscopia positiva é mostrada. A citologia urinária foi positiva e de alto grau. TUR revelou um carcinoma de bexiga invasivo, pT3, grau 3. (D) Uma célula de rotulação dupla de um homem com 61 anos de idade sem histórico prévio e que apresentou cistoscopia positiva é mostrada. A citologia sugeriu tumor de baixo grau e TUR revelou uma hiperplasia urotelial polipoide. (E e F) Uma célula marcada dupla de um homem de 83 anos que foi previamente tratada para carcinoma de bexiga superficial de alto grau (pTa grau 3) e que apresentou cistoscopia suspeita é mostrada. A citologia urinária foi positiva e de alto grau. A TUR da bexiga realizada 6 meses depois revelou um carcinoma in situ (e: Papanicolaou mancha, x40; a-d e f: CINtec PLUS double immunostain, x40). Fonte: Piaton E et al; 2014⁽²⁷⁾

Tabela 5. Sensibilidade dos marcadores moleculares

Biomarcadores	GATA3	S100P	Uroplakin III	Trombomodulina	CK7	CK20	p63	HMCK
Carcinomas uroteliais com ou sem diferenciação divergente	50%	86%	20%	40%	80%	55%	87%	89%
Carcinomas uroteliais convencionais	80%	80%	50%	50%	70%	44%	100%	78%
Carcinoma urotelial combinadas	88%	96%	33%	49%	95%	61%	69%	96%
Carcinomas indiferenciados	28%	31%	0%	22%	50%	3%	50%	49%

Fonte: Paner GP et al; 2014⁽²⁹⁾

Importância das técnicas moleculares na descrição de lesões uroteliais

Eventualmente, 80% dos tumores da bexiga sofrem mutação do promotor transcriptase reversa da telomerase, independentemente do grau e do estágio. Nisso, alguns tipos de marcadores moleculares são importantes para a detecção do grau e do estágio em que a lesão se encontra. Os biomarcadores baseiam-se na expressão diferencial das proteínas, DNA, RNA ou marcadores relacionados ao câncer. Na literatura, observou-se que a citologia apresenta uma baixa sensibilidade (34%-55%), porém, em concentrações mais altas, a sua especificidade é >90%. A sensibilidade combinada da maioria dos marcadores variou de 50% a 80% e a especificidade da maioria variou de 70% a 90%, menor que a citologia urinária.^(10,30)

A cistoscopia continua como o padrão ouro e nenhum marcador molecular possui uma sensibilidade altamente suficiente para que possa substituí-la, e se houver essa necessidade ela ainda não foi devidamente estudada. Existem alguns ensaios moleculares que são importantes para achados atípicos em citologia ou cistoscopia, como o teste de hibridação *in situ* de fluorescência UROVysion. Nisso, os marcadores passam por estudos constantes para melhorar as tecnologias atuais.⁽¹⁰⁾

Nas técnicas que utilizam a CK20, podemos observar a suma importância na identificação de carcinoma urotelial *in situ*, pois é extremamente positivo em todas as camadas celulares. O p53 apresenta positividade forte, intensa e difusa nos núcleos das células atípicas. Mas outros marcadores adicionais foram avaliados para identificar o carcinoma urotelial *in situ*, entre eles está o Ki-67, que é considerado o terceiro marcador positivo para carcinoma urotelial *in situ*. Contudo, a atipia urotelial pode ter uma oscilação intraobservador e interobservador.⁽²⁶⁾

Ao se observarem lesões de alto grau, a citologia urinária atinge valores de sensibilidade >80% e especificidade de 90% a 95%. Neste caso, ao se observar a utilização da imunomarcagem pelo p16^{INK4a}, que intimamente está ligado à p53 e pRb, notou-se superexpressão relatada em 11% a 100% dos carcinomas uroteliais, 80% das lesões de alto grau e cerca de 100% nos casos de carcinoma urotelial *in situ*. Em outros estudos realizados recentemente, a proteína p16^{INK4a} teve uma expressão de 81,3% e 64,6% para carcinomas uroteliais de baixo grau.

Em cerca de 97,2% de amostras de citologia urinária com carcinomas uroteliais de alto grau encontramos a expressão de p16^{INK4a}.⁽²⁷⁾

Observando a lesão de baixo grau, os pacientes que apresentam negatividade devem ser submetidos a cistoscopia. Mas, se um biomarcador auxiliar o diagnóstico de citologia de urina, os pacientes não necessitam de cistoscopia. Logo, a combinação de CK20 aumenta o rendimento diagnóstico da citologia urinária. Sua dilatação em células mais profundas, intermediárias e basais, é anormal e relatada em displasia (89%), carcinoma *in situ* (81%) e tumores uroteliais (100%). A expressão de CK20 permanece inalterada, tornando-a um biomarcador útil de malignidade urotelial e especialmente útil com citologia inconclusiva.⁽²⁸⁾

A técnica do anticorpo monoclonal para GATA3 mostrou-se expresso em 67%-91% de carcinoma urotelial. Mas nesse estudo observou-se que ele foi expresso em 88% das variantes do carcinoma urotelial. A proteína uroplakin III constitui a membrana unitária assimétrica de células em "Windows" e é considerada a mais específica na diferenciação urotelial. Ela é relativamente sensível para o carcinoma urotelial, pois apresentou 55% de expressão na maioria dos casos estudados. O S100P é considerado o menos específico, mas pode ser expresso em outros tumores. O p63 tem menor positividade e as expressões CK7, CK20 e HMCK expressam-se em carcinomas uroteliais com ou sem diferenciação divergente. Contudo, as variantes expressam marcadores de suporte para diferenciação urotelial de acordo com seu grau.⁽²⁹⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Consideramos que a utilização dos marcadores moleculares no prognóstico do carcinoma urotelial melhorou a sensibilidade para percepção dos diversos tipos existentes. Embora a técnica seja de alto custo, a utilização e combinação de biomarcadores juntamente com a citologia urinária tem resultado na alta sensibilidade e especificidade quando observamos os aspectos clinicopatológicos e suas manifestações.

Pode-se observar também que nenhum marcador molecular é tão excitável quando comparamos com a cistoscopia, pois a cistoscopia continua como padrão ouro

na detecção da lesão tumoral da bexiga. Mas isso não tira a importância da utilização de ambas as técnicas citadas para um diagnóstico de qualidade.

Abstract

The majority of neoplasms in the bladder have no onset urothelium. Transitional cell carcinoma is the most common. A urinary cytology together with cystoscopy remain as a diagnostic and monitoring toll. Some potential molecular markers were recognized in urinary cytology specimens, including the p53 protein. The objective of this research was to describe the molecular markers for diagnostic differentiation of urothelial carcinoma. A review of the literature was performed. When we observe the urothelial carcinoma, we notice that there are dissensions resulting in histological variants, and, therefore, it uses immunohistochemistry to confirm your origin. Urotelioma presents microhematúria, painless macrohematúria. As cells do not urotelioma occasionally transformed a "window-like" arrangement. The biomarkers are based on the differential expression of proteins, DNA, RNA or cancer-related markers. It was observed that cytology has a low sensitivity, but at higher concentrations its specificity (>90%). A combined sensitivity of most markers ranged and the specificity of the majority varied from 70% to 90%, lower than urinary cytology. In this, the markers go through constant studies to improve it as current technologies. Although a high-cost technique, a use and combination of biomarkers with urinary cytology results in high sensitivity and specificity.

Keywords

Immunohistochemistry; tumoral biomarkers; urinary bladder neoplasms

REFERÊNCIAS

- American Cancer Society. What is bladder cancer?; disponível em <https://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/about/what-is-bladder-cancer.htm>. Acesso em 23 jan 2019.
- Instituto oncoguia. Quimioterapia para câncer de bexiga. Disponível em <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/quimioterapia-para-cancer-de-bexiga/1911/203/>. Acesso em 23 jan 2019.
- Oncoguia E. Instituto Oncoguia Tratamento do Câncer de Bexiga por Estágio. 2015;
- Oliveira RPCM, Abrantes CFC, Silva EMCT, Marinho CA, Sousa VML, Castro LRCOAP, et al. Invasive bladder urothelial carcinoma, plasmacytoid variant: case report. *J Bras Patol e Med Lab* [Internet]. 2016;52(4):262-5. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1676-2444.20160043>.
- Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva. INCA - Instituto Nacional de Câncer - Estimativa 2016 [Internet]. Ministério da Saúde Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva. 2016. 124 p. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>.
- Ton Nu TN, Kassouf W, Ahmadi-Kaliji B, Charbonneau M, Auger M, Brimo F. The value of the "suspicious for urothelial carcinoma" cytology category: a correlative study of 4 years including 337 patients. *Cancer Cytopathol*. 2014;122(11):796-803. doi:10.1002/cncy.21449.
- Onur I, Rosenthal DL, VandenBussche CJ. Benign-appearing urothelial tissue fragments in noninstrumented voided urine specimens are associated with low rates of urothelial neoplasia. *Cancer Cytopathol*. 2015;123(3):180-185. doi:10.1002/cncy.215018.
- Solomon JP, Hansel DE. Morphologic and Molecular Characteristics of Bladder Cancer. *Surg Pathol Clin*. 2015;8(4): 663-676. doi: 10.1016/j.path.2015.07.003.
- Alameda F, Juanpere N, Pijuan L, Lloveras B, Gimeno J, Baró T, et al. Value of p16INK4a in the diagnosis of low-grade urothelial carcinoma of the urinary bladder in urinary cytology. *Cancer Cytopathol*. 2012;120(4):276-82. doi:10.1002/cncy.21193.
- Kamat AM, Hahn NM, Efsthathiou JA, Lerner SP, Malmström PU, Choi W, et al. Bladder cancer [published correction appears in *Lancet*. 2016 Dec 3;388(10061):2742]. *Lancet*. 2016; 388 (10061): 2796-2810. doi:10.1016/S0140-6736(16)30512-8.
- Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* [Internet]. 2013;63(2):234-41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.033>.
- Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017;120(3):472-495. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308398.
- Warrick JI. Clinical Significance of Histologic Variants of Bladder Cancer. *J Natl Compr Cancer Netw* [Internet]. 2017;15(10):1268-1274. Available from: <http://www.jnccn.org/lookup/doi/10.6004/jnccn.2017.7027>.
- Burger M, Oosterlinck W, Konety B, Chang S, Gudjonsson S, Pruthi R, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012 : Non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2013;63(1):36-44. doi:10.1016/j.eururo.2012.08.061.
- Loo RK, Lieberman SF, Slezak JM, Landa HM, Mariani AJ, Nicolaisen G, et al. Stratifying risk of urinary tract malignant tumors in patients with asymptomatic microscopic hematuria. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2013;88(2):129-38. Available from: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.10.004>.
- Richards KA, Ham S, Cohn JA, Steinberg GD. Urinary tract infection-like symptom is associated with worse bladder cancer outcomes in the Medicare population: Implications for sex disparities. *Int J Urol*. 2016;23(1):42-7. doi:10.1111/iju.12959.
- Abdullah E, Idris A, Saparon A. PAPR reduction using SCS-SLM technique in STFBC MIMO-OFDM. *ARPN J Eng Appl Sci*. 2017; 12(10):3218-21.
- Zhang Z, Fan W, Deng Q, Tang S, Wang P, Xu P, et al. The prognostic and diagnostic value of circulating tumor cells in bladder cancer and upper tract urothelial carcinoma: a meta- analysis of 30 published studies. 2017;8(35):59527-38. doi:10.18632/oncotarget.18521.
- Glass R, Cocker R, Rosen L, Coutsouvelis C, Chau K, Slim F, et al. The impact of subdividing the "atypical" category for urinary cytology on patient management. *Diagn Cytopathol*. 2016;44 (6): 477-482. doi:10.1002/dc.23468.
- Zhu B, Rohan SM, Lin X. Urine Cytomorphology of Micropapillary Urothelial Carcinoma. *Diagn Cytopathol*. 2013;41(6):485-491. doi: 10.1002/dc.22866.
- Jiang B, Dong Y, He H, Han C. Application of pirarubicin photosensitizer fluorescence cystoscopy in early detection of bladder cancer. *Oncol Lett*. 2017;14(3):3309-12. doi:10.3892/ol.2017.6570.
- Cheng Huang C, Attele A, Michael CW. Cytomorphologic features of metastatic urothelial carcinoma in serous effusions. *Diagn Cytopathol*. 2013;41(7):569-574. doi:10.1002/dc.22896.
- Granados R, Butrón M, Santonja C, Rodríguez JM, Martín A, Duarte J, et al. Increased risk of malignancy for non-atypical urothelial cell groups compared to negative cytology in voided urine. Morphological changes with LBC. *Diagn Cytopathol*. 2016; 44(7): 582-590. doi: 10.1002/dc.23489.
- VandenBussche CJ, Sathiyamoorthy S, Owens CL, Burroughs FH, Rosenthal DL, Guan H. The Johns Hopkins Hospital template for urologic cytology samples: parts II and III: improving the predictability of indeterminate results in urinary cytologic samples: an outcomes and cytomorphologic study. *Cancer Cytopathol*. 2013;121(1):21-28. doi:10.1002/cncy.21254.
- Allison DB, Olson MT, Maleki Z, Ali SZ. Metastatic urinary tract cancers in pap test: Cytomorphologic findings and differential diagnosis. *Diagn Cytopathol*. 2016;44(12):1078-1081. doi:10.1002/dc.23543.

26. Arias-Stella JA 3rd, Shah AB, Gupta NS, Williamson SR. CK20 and p53 Immunohistochemical Staining Patterns in Urinary Bladder Specimens With Equivocal Atypia. *Arch Pathol Lab Med*. 2018; 142(1):64-69. Available from: <http://www.archivesofpathology.org/doi/10.5858/arpa.2016-0411-OA>.
27. Piaton E, Carré C, Advenier AS, Decaussin-Petrucci M, Mège-Lechevallier F, Lantier P, et al. P16INK4a overexpression and p16/Ki-67 dual labeling versus conventional urinary cytology in the evaluation of urothelial carcinoma. *Cancer Cytopathol*. 2014;122(3):211-220. doi:10.1002/cncy.21376.
28. Wadhwa N, Diwaker P, Lotha N, Arora VK, Singh N. Cytokeratin 20 immunocytochemistry on urine sediments: A potential low-cost adjunct to cytology in the diagnosis of low-grade urothelial carcinoma. *Cytopathology*. 2017;28(6):531-535. doi:10.1111/cyt.12463.
29. Paner GP, Annaiah C, Gulmann C, Rao P, Ro JY, Hansel DE, et al. Immunohistochemical evaluation of novel and traditional markers associated with urothelial differentiation in a spectrum of variants of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Hum Pathol*. 2014; 45(7):1473-82. doi:10.1016/j.humpath.2014.02.024.
30. Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(1):25-41. doi:10.1038/nrc3817.

Correspondência

Guibyson Silva Ferreira

*Centro Universitário Maurício de Nassau - Uninassau
Rua Guilherme Pinto, número 114 - Graças
52011-210 – Recife - PE, Brasil*

Trombose essencial: uma revisão da literatura

Essential thrombosis: a literature review

Maria Lilliane Luciano Pereira¹

Amanda Laiala Ribeiro Furtado¹

Fernando Cesar Rodrigues Pinto¹

Ana Cristina Flor¹

Andrea Bessa Teixeira²

Pedro Aurio Maia Filho²

Resumo

Trombose essencial é uma das doenças mieloproliferativas crônicas, rara e de etiologia ainda desconhecida, mas que apresenta risco alto de eventos trombóticos e/ou hemorrágicos, uma vez que acomete as células megacariocíticas e, conseqüentemente, as plaquetas. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão das publicações sobre o tema abordado. O estudo caracteriza-se como revisão bibliográfica de artigos das bases de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), *National Library of Medicine* (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Google acadêmico. Foram incluídos artigos disponíveis e em qualquer idioma de publicação, com a finalidade de aumentar o referencial teórico. Posteriormente à seleção e análise dos artigos, foram encontrados alguns pontos em comum, como a dificuldade em se diagnosticar a doença. De acordo com os estudos, a maioria dos doentes é assintomática, mas pode apresentar desde eventos trombóticos até mesmo embolia pulmonar. Atualmente, o tema vem crescendo, principalmente abordando técnicas moleculares mais específicas para a descoberta da doença em seu estágio inicial. A análise dos artigos demonstrou a dificuldade do diagnóstico da trombose essencial, sendo a sua identificação crucial nos estágios iniciais.

Palavras-chave

Trombocitose; Janus Quinase 2; trombocitemia essencial

INTRODUÇÃO

A Trombocitopenia Essencial, conhecida também por trombocitemia idiopática, trombofilia essencial ou trombocitose essencial, é uma doença mieloproliferativa crônica, caracterizada pela multiplicação de megacariócitos na medula óssea (MO), ocasionando um quadro elevado de plaquetas circulantes. Além disso, é também caracterizada por causar um quadro de esplenomegalia, episódios trombóticos e/ou hemorrágicos.⁽¹⁾

Apesar de existirem estudos epidemiológicos sobre a doença, a sua incidência ainda é desconhecida.⁽²⁾ No Brasil, não existem registros epidemiológicos que sejam próprios para a trombocitopenia essencial. Possui idade média relativa ao diagnóstico em torno de 60 anos, podendo ocorrer também por volta dos 18-90 anos. Os casos na infância são extremamente restritos, pois o diagnóstico normalmente só é definido por volta dos 11 anos de idade. A trombocitopenia possui uma discreta predominância pelo sexo feminino. Os autores acrescentam que a doença é crônica, de duração prolongada, caráter benigno e não possui cura. As condições de risco relaciona-

das às complicações são: idade, história progressiva, quadros hemorrágicos e trombóticos, e quantidade de plaquetas.⁽³⁾

Essa patologia possui o quadro clínico, onde 85% dos pacientes são assintomáticos, e o diagnóstico ocorre ocasionalmente. Os sinais e sintomas característicos da doença compreendem cefaleia, febre, prurido, sudorese, acidente vascular cerebral, distúrbios visuais, angina, priapismo, parestesias e eritromialgia. Os quadros trombóticos ocorrem com maior frequência que os quadros hemorrágicos, acometendo em torno de 20% a 50% dos doentes e têm preferência pelas artérias cerebrais, coronárias e periféricas. Os quadros hemorrágicos complicados são mais raros, atingindo em torno de 10% dos pacientes.⁽⁴⁾

Os critérios diagnósticos na suspeita da trombocitopenia essencial, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (2016), incluem: contagem de plaquetas > 450.000/ μ L, medula óssea com proliferação de megacariócitos maduros de tamanho e quantidade elevados, exclusão de critérios da OMS para outras síndromes mieloides malignas com presença de trombocitose e presença da mutação JAK V617F ou outras.⁽⁵⁾

¹Acadêmica(o) de Farmácia – Centro Universitário Fametro (Unifametro). Fortaleza-CE, Brasil.

²Docente do Curso de Farmácia – Centro Universitário Fametro (Unifametro). Fortaleza-CE, Brasil.

Instituição: Centro Universitário Fametro (Unifametro) – Fortaleza-CE, Brasil.

Recebido em 22/07/2019

Artigo aprovado em 06/02/2020

DOI: 10.21877/2448-3877.202000882

Para se estabelecer o diagnóstico da trombocitopenia essencial faz-se uma avaliação clínica pela anamnese e exame físico no paciente, junto à realização de exames laboratoriais, como hemograma, contagem de plaquetas, e confirmação por meio do mielograma e da biópsia da medula óssea.⁽⁶⁾

As terapias medicamentosas no tratamento da trombocitopenia essencial existentes atualmente não possuem poder curativo, não aumentam a sobrevida e nem têm a capacidade de impedir que a doença venha a se transformar em mielofibrose ou em leucemia mieloide aguda (LMA). O tratamento atua na redução dos sintomas e na precaução de manifestações trombóticas e hemorrágicas variando de acordo com uma estratificação de risco, que compreende pacientes que variam de risco baixo a risco alto.⁽⁷⁾

Os pacientes de baixo risco compreendem aqueles com idade inferior a 40 anos, assintomáticos e com ausência de riscos cardiovasculares. Para eles, é indicada a dose diária de aspirina na concentração de 100 mg e avaliação clínica e laboratorial a cada 6 meses. Nos pacientes de médio risco, que são aqueles com idade inferior a 40 anos, mas que possuem história de doença cardiovascular, a terapia tem o intuito de controlar os fatores de risco, podendo ser feita a administração de aspirina na dose de 100 mg ao dia e outros agentes redutores de trombocitemia. Nos pacientes com alto risco, que são aqueles com idade superior a 60 anos, plaquetas elevadas acima de $600 \times 10^9/L$ e riscos cardiovasculares, o tratamento indicado é a hidroxiureia para reduzir as plaquetas ao nível de $450 \times 10^9/L$.⁽³⁾

O presente trabalho tem como objetivo oferecer uma revisão de literatura sobre a patologia trombose essencial com a finalidade de se obter uma visão geral sobre tal assunto.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho é do tipo descritivo e constitui uma revisão bibliográfica com coleta de dados de fontes secundárias, possibilitando a avaliação de várias pesquisas publicadas relacionadas ao assunto, além de buscar homogeneidade e distinção entre os artigos levantados nos documentos de referência, representando uma das melhores maneiras de começar um estudo.⁽⁸⁾

Para o levantamento das publicações na literatura, inicialmente realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), PubMed (*National Library of Medicine*), Lilacs (Centro Latino-Americano e do Caribe de informações em Ciências da Saúde) e Google Acadêmico, com os seguintes descritores em ciências da saúde (DECS): trombocitose (*thrombocytosis* e *trombocitosis*), *Janus Kinase 2* (*Janus*

Kinase 2 e *Janus Quinase 2*) e trombocitemia essencial (*thrombocythemia essential* e *trombocitemia esencial*). Diante da necessidade de aumentar a quantidade de artigos encontrados, optou-se pela inclusão de mais uma palavra-chave – transtornos mieloproliferativos –, aumentando a extensão da busca e permitindo assim a inclusão de mais seis trabalhos.

A coleta de dados foi realizada no período de abril e maio de 2019, e os critérios de inclusão usados para a seleção do conteúdo foram: estar disponível nas bases de dados previamente escolhidas e idioma não limitado, sob tentativa de se obter quantidade considerável de referencial teórico. Os artigos que não se enquadraram nos critérios de exclusão foram: conteúdo inadequado, o mesmo artigo publicado em mais de um banco de dados e artigos publicados antes de 2005, uma vez que uma pesquisa feita anteriormente a este ano afirmou que havia pouco conhecimento sobre a patogênese molecular da doença pesquisada.⁽³⁾

Posterior à seleção dos arquivos, conforme os critérios de inclusão, foram seguidos os seguintes passos: leitura exploratória, leitura seletiva e eleição do conteúdo. Os materiais foram avaliados quanto ao título do trabalho, ano de publicação e, em seguida, junto às informações mais relevantes, foi organizado um fluxograma de busca. Durante a realização deste trabalho também foram utilizados e consultados livros, teses e dissertações, a fim de fomentar a discussão e melhorar a compreensão do assunto a ser abordado, embasado também pelo número reduzido de artigos encontrados após a pesquisa inicial.

Para gerenciar as referências bibliográficas deste artigo, foi utilizado o programa que permite guardar e arquivar os registros das bases de dados EndNote.⁽⁹⁾

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 34 materiais encontrados na busca, dez foram excluídos uma vez que estavam entre os critérios de exclusão e, também, por alguns não permitirem o acesso gratuito. É imprescindível destacar que nenhum artigo foi selecionado por não estar de acordo com o tema ou por ter sido selecionado na procura primária. Os artigos encontrados na pesquisa na base de dados PubMed foram os achados mais atuais de publicação. Apesar de o período de publicação abranger os anos posteriores a 2005, os anos de 2018 e 2019 concentraram maior número de publicações. Durante os achados bibliográficos encontraram-se alguns estudos que apresentavam relato de caso, e esses também foram incluídos na construção desta pesquisa.

A Trombose Essencial (TE) está incluída nas distúrbios hematopoiéticos clonais, neoplasias mieloproliferativas clássicas, cujo gene BCR-ABL1 está ausente. Esta doença é caracterizada pela presença de altera-

ções no material genético Janus Quinase 2 (JAK-2), Calreticulina (CALR) ou Proteína de Leucemia Mieloproliferativa (MPL), e essas mutações podem ser do tipo somáticas ou germinativas.⁽¹⁰⁾ Essa última pode levar à trombocitose familiar.^(2,11,12)

O evento genético mais comum é a substituição no aminoácido valina por fenilalanina, chamado V617F, uma mutação pontual no exon 14 da proteína JAK-2, sendo que essa mutação somática está presente nos casos somente de TE primária.⁽³⁾ Estudos demonstraram essa alteração em 50%-60% dos indivíduos diagnosticados, porém a alteração no gene CALR também tem sido relatada em 20% a 25% dos pacientes.^(13,14) A mutação em MPL está presente em 5% dos casos, e pacientes que não têm as três alterações são frequentemente chamados de triplo negativo.⁽¹⁵⁾ Todavia, a ausência dessas mudanças moleculares não exclui a doença.⁽³⁾

A trombose essencial é uma das patologias mais complexas pelo fato de apresentar mutações em três genes diferentes. Quando acomete o JAK-2, há um estímulo contínuo da produção de plaquetas, aglomerando a medula óssea com megacariócito e, conseqüentemente, o sangue periférico com excesso de plaquetas.⁽¹⁶⁾ O gene MPL regula a síntese de proteínas que formam o receptor de trombopoietina e o hormônio estimulador da produção de plaquetas, a mutação desse aumenta quantitativamente os receptores e sua capacidade de captar os estímulos endócrinos. Já a mutação proteína citoplasmática ligada à organela retículo endoplasmático, CALR, só foi descoberta em 2014, e essa alteração suscita a proliferação desregulada de megacariócitos.⁽¹⁷⁾

Para a Organização Mundial da Saúde, dentre os critérios de diagnóstico está a ausência de outras doenças da medula óssea clonal, como a leucemia mieloide crônica (LMC) e outras neoplasias proliferativas.⁽¹⁸⁾ Pacientes diagnosticados com TE após 60 anos de idade têm média de sobrevivência de vinte anos, enquanto que para indivíduos jovens essa média aumenta para 33 anos.⁽¹⁹⁾ A idade média do diagnóstico varia entre 56 anos, e publicações afirmam que pacientes mais jovens, por terem características biológicas diferentes, têm uma maior probabilidade de uma mutação no gene CALR.⁽²⁰⁾

O risco em longo prazo da progressão para mielofibrose aguda enfatiza a importância do diagnóstico rápido. Dentre os principais critérios de diagnósticos estão: contagem de plaquetas > 450 x 10⁹/L; medula com ausência não só de hiperplasia de megacariócitos maduros mas também fibrose de reticulina ou pode estar minimamente presente; presença dos marcadores de mutação.⁽¹⁵⁾ Porém, o diagnóstico diferencial deve ser feito por meio da análise do cariótipo para descartar a presença do cromossomo Philadelphia, pois este, quando presente, indica a doença LMC.⁽³⁾

Alguns estudos também estão mostrando a relação do aumento de Fator Tecidual (TF) e Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF-A) no sangue de pacientes com TE para esclarecimentos mais profundos dos mecanismos patogênicos do processo trombótico, além de também estarem elevados em alguns tipos de câncer, como de mama, melanoma e colorretal.^(21,22)

O transcurso dessa patologia é crítico, já que as suas complicações cursam com manifestações trombóticas que incluem oclusão de membros inferiores. Uma pesquisa enfatizou que as anormalidades na funcionalidade das plaquetas também podem gerar eventos hemorrágicos, preferencialmente na região do trato gastrointestinal, mas a literatura ainda é dúbia quanto a esse assunto.⁽⁷⁾ Por ser uma doença crônica, as complicações incluem derrames, ataques isquêmicos, isquemia coronária, embolia pulmonar e trombose venosa profunda.⁽²³⁾

Perante os exames laboratoriais usados no diagnóstico, as variáveis pré-analíticas e analíticas podem afetar os resultados dos testes laboratoriais que verificam a função desses fragmentos celulares, pois essas são muito reativas, tendem a se ativar, e, assim, técnicas mais acuradas e específicas são necessárias.^(15,24) Entretanto, a contagem de plaquetas por microscopia ainda é uma ferramenta útil inicial para a investigação da clínica do paciente.⁽³⁾ Os testes moleculares para detecção das mutações são valiosos no diagnóstico, mesmo que na maioria dos centros de saúde dos países em desenvolvimento não façam parte da rotina laboratorial.

Estudos demonstram o uso frequente de técnicas de citogenética ocupando um importante papel para auxiliar o diagnóstico e acompanhamento evolutivo na modificação do tratamento porque oferecem evidências significativas e possibilitam entender melhor a doença,⁽³⁾ pois técnicas que envolvem citogenética permitem, dentre outros, o estudo dos cromossomos, sua função e estrutura. Em particular, a citogenética molecular tem aumentado ainda mais a capacidade de detecção das anormalidades cromossômicas, principalmente para identificar obrigatoriamente a ausência de BCR/ABL1 e de mutações presentes na síndrome mielodisplásica [del(5q), t(3;3)(q21;q26), inv(3)(q21;q26)]. Assim, o diagnóstico da TE se dá pela ausência de alguns marcadores que estão presentes em outras doenças.⁽²⁵⁾

De acordo com os resultados obtidos, a incidência estimada de ocorrência de TE anualmente está entre 0-38 e 1-7 por 100 mil pessoas ao ano. Comumente há uma estratificação que leva em consideração fatores de risco como idade > 60 e histórico de complicações trombóticas.⁽²⁶⁾ A avaliação inicial dos fatores de risco é então relevante, a fim de evitar o sobretratamento em pacientes de baixo risco. Alguns modelos de classificação também incluem *status* mutacional da proteína Janus Kinase do tipo

2, todavia, o mais atual também acrescenta hipercolesterolemia, hipertensão, *diabetes mellitus* e tabagismo, como fatores de risco que podem ser incluídos nessa classificação.⁽¹⁹⁾ Assim, faz-se uma categorização do paciente em três grupos: risco baixo, intermediário ou alto, sendo uma estratégia terapêutica crucial para pacientes mais jovens, tendo alcançado reduções clínicas importantes na evolução da doença com a terapia citorrredutora ideal para pacientes com essa doença.^(18,27,28)

O tratamento varia de acordo com a estratificação do risco individual. Entretanto, os dois fármacos mais usados no tratamento da trombocitemia essencial são: o anagrelide, como primeira opção terapêutica, o qual tem como objetivo inibir a agregação plaquetária, e a hidroxycarbamida (hidroxiureia), que é uma combinação padrão. Quando comparados, o primeiro tem efeitos trombocitopênicos significativos, mesmo em doses baixas. Consequentemente, a redução do número de trombócitos também diminui o risco de eventos importantes, como a trombose.⁽²⁹⁾ Mas assim como os outros fármacos também tem seu risco e benefício avaliados, pois algumas reações adversas ligadas ao tratamento podem ser gravíssimas, como em um estudo randomizado de fase III desenvolvido por Gisslinger et al., que apresentou redução dos efeitos cardíacos apenas com a troca da formulação de liberação do medicamento anagrelide.⁽²⁹⁾ Há casos em que o agente imunomodulador Interferon alfa também pode ser usado, especialmente porque não tem potencial leucemogênico.⁽⁷⁾

Contudo, é crucial enfatizar que terapias para tratar TE não são curativas, têm impacto limitado sobre a progressão da doença, concentrando-se apenas no alívio dos sintomas e/ou na prevenção de eventos trombo-hemorrágicos.⁽¹⁵⁾ Isso demonstra a necessidade de inovações terapêuticas para não só prevenir principalmente a evolução desta doença como também melhorar a qualidade de vida do paciente.⁽⁶⁾

O ano de 2005 foi crucial ao nosso entendimento sobre as bases moleculares desses transtornos mieloproliferativos, dentre eles a TE teve relevância científica. Isso se justificou pela identificação de mutações JAK-2, que marcam presença nos casos de trombocitose essencial (TE) e mielofibrose, estando preferencialmente presentes na policitemia vera.⁽³⁰⁾ Assim, percebe-se o crescimento da necessidade de métodos rápidos e precisos para a detecção de mutações associadas tanto à TE como a outras patologias diferentes.

Dois estudos mostraram-se promissores para investigações futuras. Um relaciona pacientes com TE, não tratados, que indicou o risco maior de eventos vasculares, principalmente nos indivíduos com os valores do hormônio eritropoietina subnormais,⁽³¹⁾ já que a via de sinalização JAK-2 mutada pode aumentar a sensibilidade de células

progenitoras multipotentes de fatores hematopoiéticos, dentre eles eritropoietina, trombopoietina e algumas citocinas. E o outro sugeriu o uso da proteína GATA-1 como marcador de sangue periférico, também denominada fator de transcrição eritroide, que participa do conjunto de genes auxiliares do desenvolvimento de eritrócitos e trombócitos.⁽¹¹⁾

CONCLUSÃO

A trombocitopenia essencial é uma doença mieloproliferativa crônica cuja existência ainda é bastante ignorada, mesmo tendo muitos estudos. Essa doença tem seu diagnóstico, na maioria das vezes, acidental, e vários pacientes nem sabem que possuem a doença por ela não apenas ser assintomática como também apresentar inespecificidade. O diagnóstico inicial é de grande importância para que o paciente tenha um bom prognóstico. Então, as pesquisas que envolvem tratamento e diagnóstico dessa doença devem amplamente ser mais eficazes e específicas visto que ainda existem poucos estudos sobre ela.

Abstract

Essential thrombosis is one of the chronic myeloproliferative diseases, rare and of unknown etiology, but which presents a high risk of thrombotic and / or hemorrhagic events. Once it attacks the megakaryocytic cells and consequently the platelets. The objective of this work is to review the publications on the subject. The study is characterized as a bibliographical review of articles from the Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Google Acadêmico. Articles were included and in any language of publication, in order to increase the theoretical reference. Subsequent to the selection and analysis of the articles, some common points were found such as the difficulty in diagnosing the disease. According to the studies, the majority of patients are asymptomatic but may present from thrombotic events to even pulmonary embolism. Currently, the topic has been growing, mainly addressing molecular techniques more specific to the discovery of the disease in its initial stage. The analysis of the articles demonstrated the difficulty of diagnosing essential thrombosis, which is crucial in the initial stages.

Keywords

Thrombocytosis; Janus Kinase 2; essential thrombocythemia

REFERÊNCIAS

- Makris M & Greaves M. (1998). O sangue nas doenças sistêmicas. 1ª edição. Editora Manole Ltda.
- Beucher A, Dib M, Orvain C, Bouvier A, Jouanneau-Courville R, Dobo I, et al. Next generation sequencing redefines a triple negative essential thrombocythaemia as double-positive with rare mutations on JAK2 V617 and MPL W515 hotspots. *Br J Haematol.* 2019 Sep;186(5):785-788. doi: 10.1111/bjh.15954.
- Bittencourt RI, Poncelet K, Almeida AC, Fassina K, Onsten TG. (). Trombocitose essencial: o que é essencial saber. *Rev Bras Hematol Hemoter [Internet];*2010; 32(2):162-70. Acessível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010005000039>.

4. Baleiras C, Silva A, Serrano F. Trombocitemia essencial e gravidez. *Acta Med Port.* 2003 Mar-Apr;16(2):87-91.
5. Chauffaille MLLF. Neoplasias mieloproliferativas: revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [online]. 2010, vol.32, n.4, pp.308-316. Acessível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000400008&lng=en.
6. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Gisslinger H. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood.* 2012 Dec 20;120(26):5128-33; quiz 5252. doi: 10.1182/blood-2012-07-444067.
7. Masarova L, Yin CC, Cortes JE, Konopleva M, Borthakur G, Newberry KJ, et al. Histomorphological responses after therapy with pegylated interferon α -2a in patients with essential thrombocythemia (ET) and polycythemia vera (PV). *Exp Hematol Oncol.* 2017 Nov 9;6:30. doi: 10.1186/s40164-017-0090-5.
8. Souza MT, Silva MD, Carvalho RD. Integrative review: what is it? How to do it?. *Einstein (São Paulo).* 2010 Mar;8(1):102-6. doi: 10.1590/S1679-45082010RW1134. [Article in English, Portuguese].
9. Garcia EM. EndNote Basic®: manual do usuário. Piracicaba: ESALQ - Divisão de Biblioteca, 2018. 59 p.
10. Funke VM, Bitencourt H, Vigorito AC, Aranha FJ. Leucemia mieloide crônica e outras doenças mieloproliferativas crônicas. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [online]. 2010, vol.32, suppl.1, pp.71-90. Acessível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000700013&lng=en.
11. Lally J, Boasman K, Brown L, Martinelli V, Cappuccio I, Sovani V, et al. GATA-1: A potential novel biomarker for the differentiation of essential thrombocythemia and myelofibrosis. *J Thromb Haemost.* 2019 Jun;17(6):896-900. doi: 10.1111/jth.14433.
12. Vainchenker W, Plo I, Marty C, Varghese LN, Constantinescu SN. The role of the thrombopoietin receptor MPL in myeloproliferative neoplasms: recent findings and potential therapeutic applications. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(6):437-48. doi: 10.1080/17474086.2019.1617129.
13. Randi ML, Bertozzi I, Putti MC. Contemporary management of essential thrombocythemia in children. *Expert Rev Hematol.* 2019;12(5):367-73. doi: 10.1080/17474086.2019.1602034.
14. Tirrò E, Stella S, Massimino M, Zammit V, Pennisi MS, Vitale SR, et al. Colony-Forming Cell Assay Detecting the Co-Expression of JAK2V617F and BCR-ABL1 in the Same Clone: A Case Report. *Acta Haematol.* 2019;141(4):261-7. doi: 10.1159/000496821.
15. Barzilai M, Kirgner I, Avivi I, Ellis M, Dally N, Rozovski U, et al. Characteristics and outcomes of young adults with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Eur J Haematol.* 2019 Jun;102(6):504-508. doi: 10.1111/ejh.13232.
16. dos Santos Lamas AL. Alterações genéticas e epigenéticas nas neoplasias mieloproliferativas. Dissertação. Mestrado Integrado em Medicina. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, 2015. Acessível em: <https://hdl.handle.net/10216/81826>.
17. Naoum PC. Hematologia Molecular: Um Novo Momento. *Ciência News S. José do Rio Preto: Academia de Ciências e Tecnologias.* pp.1-13. Disponível em www.ciencianews.com.br. Acesso em 22 jun 2019.
18. Verger E, Cassinat B, Chauveau A, Dosquet C, Giraudier S, Schlageter MH, et al. Clinical and molecular response to interferon- α therapy in essential thrombocythemia patients with CALR mutations. *Blood.* 2015;126(24):2585-92. DOI: 10.1182/blood-2015-07-659060.
19. Comar SR, Danchura HS, Silva PH. Contagem de plaquetas: avaliação de metodologias manuais e aplicação na rotina laboratorial. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009;31(6):431-6.
20. Sharma P, Gupta S, Patel P, Zhang Y, Peles S. Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction as the First Manifestation of Essential Thrombocytosis. *Cureus.* 2019 Feb 7;11(2):e4032. doi: 10.7759/cureus.4032.
21. Navarro LM, Trufelli DC, Bonito DR, Del Giglio A, Bollmann PW. Application of prognostic score IPSET-thrombosis in patients with essential thrombocythemia of a Brazilian public service. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [online]. 2016, vol.62, n.7, pp.647-651. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302016000700647&lng=en.
22. Bonardi R A, Graciosa K, Melchiorretto EF, Frainer L, Furlani LR, Baldin Jr A. Trombocitose como fator prognóstico no câncer colorretal. *Rev bras. colo-proctol.* [Internet]. 2010;30(2):128-33. Acessível em: <https://doi.org/10.1590/S0101-98802010000200002>.
23. Shahrabi S, Ehsanpour A, Heidary S, Shahjehani M, Behzad MM. Expression of CD markers in JAK2^{V617F} positive myeloproliferative neoplasms: Prognostic significance. *Oncol Rev.* 2018 Oct 2;12(2):373 doi: 10.4081/oncol.2018.373.
24. Lussana F, Femia EA, Pugliano M, Podda G, Razzari C, Maugeri N, et al. Evaluation of platelet function in essential thrombocythemia under different analytical conditions. *Platelets.* 2020;31(2):179-186. doi: 10.1080/09537104.2019.1584668.
25. Chauffaille MLLF. Citogenética e biologia molecular em leucemia linfocítica crônica. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [Internet]. 2005 Dec;27(4):247-52. Acessível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842005000400006>.
26. Desterro J, McLornan DP, Curto Garcia N, O'Sullivan J, Alimam S, Keohane C, et al. Essential thrombocythaemia treated with recombinant interferon: 'real world' United Kingdom referral centre experience. *Br J Haematol.* 2019 Aug;186(4):561-564. doi: 10.1111/bjh.15968.
27. Eskazan T, Erturkuner SP, Isildar B, Eskazan AE, Ar MC, Atay K, et al. Coexistence of Hermansky-Pudlak syndrome and JAK2^{V617F} - positive essential thrombocythemia. *Ultrastruct Pathol.* 2019; 43(1):94-98. doi: 10.1080/01913123.2019.1593269.
28. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol.* 2014 Apr;92(4):289-97. doi: 10.1111/ejh.12256.
29. Gisslinger H, Buxhofer-Ausch V, Hodisch J, Radinoff A, Karyagina E, Kyrzcz-Krzemien S, et al. A phase III randomized, multicentre, double blind, active controlled trial to compare the efficacy and safety of two different anagrelide formulations in patients with essential thrombocythaemia - the TEAM-ET 2-0 trial. *Br J Haematol.* 2019; 185(4):691-700. doi: 10.1111/bjh.15824.
30. Szuber N, Lavu S, Mudireddy M, Nicolosi M, Penna D, Vallapureddy RR, et al. Serum erythropoietin levels in essential thrombocythemia: phenotypic and prognostic correlates. *Blood Cancer J.* 2018; 8(12):118. doi: 10.1038/s41408-018-0157-5.
31. Szuber N, Hanson CA, Lasho TL, Finke C, Ketterling RP, Pardanani A, et al. MPL-mutated essential thrombocythemia: a morphologic reappraisal. *Blood Cancer J.* 2018 Nov 20;8(12):121. doi: 10.1038/s41408-018-0159-3.

Correspondência

Maria Liliãne Luciano Pereira
 Centro Universitário Fametro (Unifametro)
 Rua Conselheiro Estelita, nº500 – Centro
 Fortaleza-CE, Brasil

Um século do exame parasitológico de Lutz e sua relevância atual

A century of Lutz parasitological examination and its current relevance

Felicson Leonardo Oliveira Lima¹
Catharine Santa Clara dos Santos²
Fabiana Carneiro de Almeida¹
Letícia Silva Rocha³
Artur Gomes Dias Lima⁴

Resumo

O exame parasitológico de Lutz (1919) é um tipo de exame coproscópico que se fundamenta na sedimentação espontânea e objetiva diagnosticar parasitos intestinais. Este exame permite a concentração de ovos, cistos, oocistos e larvas de inúmeras espécies por meio de uma sedimentação gravitacional de uma amostra fecal. É caracterizado como uma técnica qualitativa e de baixa sensibilidade. Tem-se como principal método de investigação usual e no cotidiano laboratorial pelo seu baixo custo e amplo espectro para identificação de espécies parasitárias. Apesar de já existirem diferentes métodos para o diagnóstico parasitológico de fezes, com maiores sensibilidades e especificidades, e de novas tecnologias, o método de Lutz, que este ano completa o seu centenário, ainda é o mais usual dos exames diagnósticos laboratoriais no Brasil. O presente artigo visa prestar uma homenagem ao centenário do Método de Lutz, ao importante pesquisador Adolpho Lutz (1855-1940) e transcorrer sobre os avanços das técnicas de exames coproscópicos.

Palavras-chave

Sedimentação; fezes; doenças parasitárias

INTRODUÇÃO

Em 1860, aproximadamente, a parasitologia foi então estabelecida com uma ciência e os parasitos caracterizados como agentes causais de diversas patologias que acometiam seres humanos e seus animais domésticos. Desde então, esta ciência se perpetuou e evoluiu ao longo dos anos nos laboratórios das universidades.⁽¹⁾

O exame parasitológico de fezes consiste em um procedimento para a investigação das funções digestivas, seja pela metodologia macroscópica ou microscópica, possibilitando determinar possíveis síndromes coprológicas. O estudo coproparasitológico possibilita a detecção dos parasitos em estágios distintos de seu desenvolvimento, sendo a sedimentação espontânea um dos princípios das técnicas laboratoriais mais utilizadas.^(1,2)

A técnica de Lutz (1919) fundamenta-se na sedimentação espontânea, sendo uma técnica qualitativa e de baixa sensibilidade, descrita primordialmente para o diagnóstico de ovos de *Schistosoma mansoni*. Posteriormente, foi mais bem embasada por Hoffman, Pons & Janer no ano de 1934. Consiste em uma técnica respaldada na lei

gravitacional, que objetiva diagnosticar parasitos intestinais, permitindo a concentração de ovos, cistos, oocistos e larvas de inúmeras espécies por meio de uma amostra fecal.^(3,4)

Os serviços de saúde destinados ao diagnóstico adotam a sedimentação espontânea como principal método de investigação devido ao seu baixo custo e amplo espectro para identificação de espécies parasitárias.⁽⁵⁾

Este artigo de revisão tem por objetivo descrever aspectos gerais sobre a sedimentação espontânea, sua eficácia no auxílio diagnóstico de enteroparasitoses, bem como a importância e preservação da sua utilização no ambiente laboratorial durante seus cem anos de existência. Também visa prestar uma homenagem ao centenário do Método de Lutz, ao importante pesquisador Adolpho Lutz (1855-1940) e transcorrer sobre os avanços das técnicas de exames coproscópicos.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho fundamentou-se na revisão literária, por meio da pesquisa nas bases de dados SciELO, Bireme e Lilacs, de artigos publicados entre os anos de 2003 a 2018.

¹Graduando de Biomedicina pela Faculdade Nobre de Feira de Santana (FAN). Feira de Santana-BA, Brasil.

²Graduada de Biomedicina pela Faculdade Nobre de Feira de Santana (FAN). Feira de Santana-BA, Brasil.

³Graduanda de Odontologia pela Unidade de Ensino Superior de Feira de Santana (UNEF). Feira de Santana-BA, Brasil.

⁴Doutor em Biologia Parasitária (Fiocruz), docente da Universidade do Estado da Bahia (UNEB) e da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - EBMSPP. Salvador-BA, Brasil.

Instituição: Faculdade Nobre de Feira de Santana (FAN). Feira de Santana-BA, Brasil.

Recebido em 08/09/2019

Artigo aprovado em 12/12/2019

DOI: 10.21877/2448-3877.201900908

As terminologias utilizadas nas buscas foram: Sedimentação Espontânea; Método de Hoffman, Pons e Janer; Método de Lutz. Foram encontrados duzentos artigos vinculados à temática, sendo selecionados 13 artigos. Os critérios de seleção se destinaram a artigos publicados dentro do período estipulado e que demonstravam a eficácia da utilização da técnica, excluindo-se as publicações repetidas que surgiram em mais de uma base de dados.

DISCUSSÃO

Coura retrata um trabalho publicado por Adolpho Lutz, nas *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* no ano de 1919, intitulado "O *Schistosomum* e a Schistosomatose". Lutz descreve desde a descoberta do *S. haematobium* no Egito, por Bilharz, em 1831, até a publicação de seu trabalho, uma revisão com conceitos bastante acurados, como morfologia e fisiologia do gênero, em especial do *S. mansoni*, mecanismo de infecção e as técnicas de diagnósticos. Predecessor de quase tudo que sabemos sobre parasito, Lutz explanou, de forma irrefutável, o método de sedimentação com as seguintes palavras:⁽⁶⁾

"O exame torna-se mais fácil pela lavagem repetida das fezes, seguida de sedimentação simples ou centrifugação. Com estas combina-se o uso do tecido de arame e de gaze de moleiro para reter todos os corpos mais grossos. Assim obtém-se um sedimento que contém quase exclusivamente corpúsculos amiláceos e ovos de parasito, sendo fácil examinar".⁽⁷⁾

A sedimentação espontânea é o método parasitológico mais utilizado nos serviços de saúde devido ao seu amplo espectro, melhor observação dos parasitos ou dos seus ovos/larvas, facilitando a identificação das espécies, baixo custo e facilidade para execução. Pode, assim, fornecer um diagnóstico satisfatório e preciso. Por também apresentar ampla abrangência no diagnóstico das parasitoses, o método de sedimentação espontânea tem sido utilizado ao longo dos anos em laboratórios de análises clínicas. Para Sant'Anna,⁽²⁾ o valor unitário para a implementação da técnica de Hoffman, Pons e Janer, no âmbito laboratorial, foi mensurado em R\$ 3,70. Azevedo totaliza a execução da técnica de Lutz em um valor de R\$ 4,10.⁽⁸⁾

O método apresenta como fundamento a lei gravitacional, isto é, quando uma porção da amostra é homogeneizada em água destilada até que a dissolução seja obtida. O conteúdo filtrado é transferido para um cálice completando o volume do recipiente, com água até cerca de 1 cm da borda e mantendo em repouso por uma hora a 24 horas até que se obtenha o sedimento. Os ovos, larvas, cistos ou oocistos, por serem mais densos quando comparados aos detritos e a água, vão acumular-se no fundo do recipiente.⁽⁵⁾

Vários trabalhos científicos presentes na literatura demonstram uma comparação da eficácia de diferentes métodos para o diagnóstico de parasitoses intestinais. Em um estudo realizado por Barbosa et al., cinco técnicas parasitológicas para o diagnóstico dos cistos de *Balantidium coli* foram executadas, chegando-se à conclusão que o exame direto e o de Lutz são os melhores métodos para o diagnóstico dessa parasitose. Em contrapartida, as técnicas de flutuação, Faust e Sheather, modificada, não mostraram eficácia. No trabalho de Gonçalves et al., ao se comparar o desempenho de duas técnicas, foi observado que o Paratest® apresentou uma maior sensibilidade (53,8%) para o diagnóstico de *Blastocystis* spp. e a técnica de sedimentação espontânea para ancilostomídeos (49,2%), ambos categorizados como testes de alta especificidade.^(9,10,11)

Hodiernamente, podem ser encontrados testes rápidos para a detecção qualitativa de antígenos específicos de *Giardia lamblia* e inúmeras outras parasitoses pela metodologia imunocromatográfica em amostras fecais. A tira reagente é constituída por anticorpos específicos contra *Giardia lamblia*, e, quando positivo, esses anticorpos se ligam aos antígenos mostrando-se reagente. Esse teste apresenta sensibilidade e especificidade elevadas, é fácil e de rápida execução. No entanto, atualmente, para os exames de rotina no Brasil, é mais oneroso à pesquisa por antígenos fecais de *Giardia lamblia*, pois o valor da sedimentação espontânea dificulta a sua utilização com mais frequência.⁽¹²⁾

O método de Lutz, quando comparado às técnicas de Baermann-Moraes, Faust e colaboradores, ganha destaque frente ao seu amplo espectro de observação das espécies de parasitos. Porém, mesmo seu protocolo desprezando a necessidade da utilização de reagentes, centrífuga ou vidrarias, o que o torna mais facilitado, a utilização da água fria impossibilita a migração de larvas de helmintos, podendo ser observadas apenas nos casos de infecções maciças. O método de Baermann-Moraes, por utilizar água a 45° C, permite a detecção das larvas, mesmo quando há baixa carga parasitária. Os métodos de Faust e colaboradores, assim como o de Baermann-Moraes e Kato-Katz, caracterizam-se como procedimentos de menor abrangência diagnóstica, muitas vezes destinados à pesquisa e levantamento epidemiológico.

Na atualidade, o foco principal de investimento em pesquisas no âmbito parasitológico são os novos métodos relacionados à detecção de infecções parasitárias, objetivando aumentar a sensibilidade e a especificidade do diagnóstico. A escolha de técnicas para serem implementadas na rotina laboratorial devem garantir melhor resultado, sendo que a associação de técnicas resulta sempre em uma maior confiabilidade, principalmente quando se utilizam técnicas de diferentes fundamentos.^(9,13)

CONCLUSÃO

A técnica de Lutz como método para detecção de parasitoses intestinais mostra-se com grande eficiência, baixo custo e de cômoda execução, sendo muito utilizada nos laboratórios que realizam testes diagnósticos para enteroparasitoses.

Tendo em vista que existem diferentes formas de diagnóstico parasitológico, cabe ao laboratório clínico a escolha de qual método será aplicado. O importante é certificar-se que a técnica utilizada resultará em um laudo fidedigno, pois é através desse resultado que intervenções medicamentosas serão introduzidas ao paciente. Os testes rápidos para diagnóstico de giardíase têm sido caracterizados como idôneos.

Abstract

Lutz parasitological examination (1919) is a type of coproscopic examination that is based on spontaneous sedimentation and aims to diagnose intestinal parasites. This examination allows the concentration of eggs, cysts, oocysts and larvae of countless species by gravitational sedimentation of a fecal sample. It is characterized as a qualitative and low sensitivity technique. It is the main method of usual research and daily laboratory, for its low cost and broad spectrum, for identification of parasitic species. Although there are already different methods for the parasitological diagnosis of feces, with higher sensitivities and specificities, and new technologies, Lutz method, which this year completes its centenary, is still the most usual of laboratory diagnostic tests in Brazil. This article aims to pay tribute to the centenary of the Lutz Method, the important researcher Adolpho Lutz (1855-1940) and to advance the advances in coproscopic examination techniques.

Keywords

Sedimentation; feces; parasitic diseases

REFERÊNCIAS

1. Mascarini LM. Uma abordagem histórica da trajetória da parasitologia. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2003;8(3):809-814.
2. Sant'anna LML, Oliveira FJ, Melo CM. Estudo comparativo de técnicas parasitológicas baseada no princípio de sedimentação espontânea (Hoffman) e Parasitokit®. *Scire Salutis, Aquidabã*, 2013;3(1): 6-15. DOI: 10.6008/ESS2236 9600.2013.001.0001.
3. Nakashima FT, Uchôa C. Universidade Federal Fluminense - Instituto Biomédico - Departamento de Microbiologia e Parasitologia. Disponível em: <http://ter.sites.uff.br/wp-content/uploads/sites/41/2018/08/T%C3%A9cnica-Lutz.pdf>. Acesso em 16 de julho de 2019.
4. Carvalho GL, Moreira LE, Pena JL, Marinho CC, Bahia MT, Machado-Coelho GL. A comparative study of the TF-Test®, Kato-Katz, Hoffman-Pons-Janer, Willis and Baermann-Moraes coprologic methods for the detection of human parasitosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2012; 107(1): 80-4. <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762012000100011>.
5. De Carli GA. Parasitologia clínica: Seleção de métodos e técnicas de laboratório para diagnóstico das parasitoses humanas. São Paulo, Editora Atheneu p.58, 2007.
6. Coura JR. Adolpho Lutz - Autor e pioneiro do método de sedimentação para o diagnóstico de ovos de *S. mansoni* nas fezes. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 1973;7(6). <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86821973000600001>.
7. Lutz AO. Schistosomum mansoni e a Schistosomatose segundo observações, feitas no Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 1919;11(1): 121-55. <https://doi.org/10.1590/S0074-02761919000100006>.
8. Mello FCS, Pilar BC, Stroher DJ, Manfredini V. Prevalência de Parasitoses em Escolares da Escola Estadual de Ensino Fundamental Paso de los Libres no Município de Uruguaiana, RS. *NewsLab.* 2013;116:104-15.
9. Azevedo EP, Almeida EM, Matos JS, Ramos AR, Siqueira MP, Fonseca ABM, et al. Diagnóstico parasitológico em amostras fecais no laboratório de análises clínicas: comparação de técnicas e custo de implantação. *RBAC.* 2017;49(4): 401-7.
10. Barbosa Ada S, Bastos OM, Uchôa CM, Pissinatti A, Bastos AC, Souza IV, et al. Comparison of five parasitological techniques for laboratory diagnosis of *Balantidium coli* cysts. *Rev Bras Parasitol Vet.* 2016 Jul-Sep;25(3):286-92. doi: 10.1590/S1984-29612016044.
11. Gonçalves AQ, Abellana R, Pereira-da-Silva HD, Santos I, Serra PT, Julião GR, et al. Comparison of the performance of two spontaneous sedimentation techniques for the diagnosis of human intestinal parasites in the absence of a gold standard. *Acta Trop.* 2014 Mar; 131:63-70. doi: 10.1016/j.actatropica.2013.11.026.
12. Dutra RL, Koga AH, Fritzen M, Manfê C. Estudo comparativo entre o método de Faust e o método imunocromatográfico para detecção qualitativa de *Giardia lamblia* em amostras de fezes. *Revista Eletrônica Estácio Saúde.* 2014;3(2):35-40.
13. Buonfrate D, Formenti F, Perandin F, Bisoffi Z. Novel approaches to the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(6):543-52. doi: 10.1016/j.cmi.2015.04.001.

Correspondência

Felicson Leonardo Oliveira Lima
Faculdade Nobre de Feira de Santana - FAN
Avenida Luís Eduardo Magalhães, s/n - Subaé
44079-002 – Feira de Santana-BA, Brasil

Complicatedness associated to whole blood discard in the Hemotherapy Service in the National Institute of Cancer

Complicações associadas ao descarte de sangue total no Serviço de Hemoterapia do Instituto Nacional de Cancer

Cláudia Melo Coutinho¹

Alexandre Ribeiro Bello²

Erica Ripoll Hamer³

Abstract

Objective: The aim of this study is to minimize the whole blood discharge in the donor collection room to increase viable total blood units. **Methods:** The data were extracted from the computer systems of Hemotherapy Service in the National Institute of Cancer from 2012 to 2015. The bivariate analysis in Excel® was used. **Results:** 46,478 (100%) whole blood unit were collected, out of which 44,686 (96.14%) were used, 1,792 (3.86%) were discarded at donor collection room. The discard indicators were: slow flow 576 (32.14%), difficult venous access 438 (24.44%), interrupted flow 293 (16.35%), reaction during collection 198 (11.05%) and high volume 142 (7.92%). A discard of 2,722 blood bag inputs and 14 complications were noticed. **Conclusion:** In donor reactions, we observed psychological and physiological factors that must be considered during puncture. The research suggests it is possible to minimize the discard and optimize the quality of service with the implementation of a theoretical/practical training on complications related to non-compliances, as well as the review and updating of documents. A trained, cohesive and stable collection team helps to minimize the discard of whole blood unit due to complications.

Keywords

Hemotherapy Service; blood donors; blood safety; good manipulation practices

INTRODUCTION

Hemotherapy is a crucial practice in the treatment and improvement of the quality of life of cancer patients. Therefore, the technical standards must be followed according to the Ministerial Ordinance N° 158 as of February 4th, 2016, in pursuit of quality and safety for the release of blood components. Hemotherapy services should rely on trained professionals to act in the blood cycle,^(1,2) (blood donor recruitment sectors, clinical and hematological screening, blood collection, blood component fractionation, immunohematological and serologic tests for bloodborne diseases, quality control and transfusion). In order for a blood component to be transfused, the whole blood unit (WBU) collected must go through all the stages of the productive blood cycle, culminating in the blood component unit being released

for transfusion. After registering, the donor is directed to Hematological Clinical Screening, and if donor is fit he/she is forwarded to the donor collection room (DCR). In the collection, there are problems that can prevent a WBU from being approved, which may lead to its discard before processing. Considering that each blood donor uses at least one blood bag inputs (BBI) for collection and each WBU is fractionated into at least three blood components, the total viable units differs potentially from the total blood components released. After qualification of the units collected including all tests, the blood components amount released for use is reduced, this difference is explained by the discard of non-compliant WBU. The discard of non-compliant WBU leads to the production and release of quality blood components contributing to the transfusion safety of patients. However, due to the shortage of donors,⁽³⁾ it is necessary to identify the complications in order to

¹Bióloga. Mestrado em Saúde, Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense – Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

²Doutor em Ciências/UERJ. Professor Associado da Faculdade de Ciências Médicas, FCM/UERJ. Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia (DMIP). Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

³Doutora em Ciências, UERJ. Professora do Mestrado Profissional em Saúde Medicina Laboratorial e Tecnologia Forense, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro – IBRAG/UERJ. Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

Instituição: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA. Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

Conflict of interest: There is no conflict of interests.

Recebido em 07/08/2019

Artigo aprovado em 24/03/2020

DOI: 10.21877/2448-3877.202000892

reduce the discard of WBU, by optimizing its use, making the units viable at DCR.⁽⁴⁾ All WBU with volume between 300 mL and 495 mL are considered viable (used), and can also be discarded due to reasons observed during or after collection. Every discard of WBU is generated by a complication at DCR, except for WBU that have factors not inherent to the collection process observed at the Fractionation Sector (FS), such as serology, lipemia, jaundice and open system at fractionation.^(5,6) The inconvenience of not completing a collection is generating waste without using the product, which means the loss of the BBI,^(7,8) considering that the BBI must follow the technical standards,⁽⁹⁾ and this fact, if not controlled, can result in additional costs to the Institution. One must pay attention to everything that involves the complication causing the discard, and observe the process, the inputs used, the employees carrying out the process⁽¹⁰⁾ and the equipment.⁽¹¹⁾

The equipment used at DCR is blood homogenizers that measure the blood volume that is being collected during the puncture, homogenize the blood with the anticoagulant and measure the collection time. They have a device called clamp that works by pinching (tightening) the WBU segment, interrupting the blood flow at the moment the WBU reaches the scheduled volume (between 400 mL and 460 mL) or maximum donation time (15 minutes), where a sound and light alarm are immediately set off, which calls the attention of the employee to the end of the collection. Points to be considered when defining the volume of blood to be collected. Their calibration and maintenance are carried out on a quarterly basis.

Legislation: The technical standard set out by Ministerial Ordinance N° 158, as of February 4th, 2016, allows the collection by donation of 450 mL \pm 45 mL, and 30 mL can also be added for laboratory tests.

Volume that the anticoagulant can preserve: The BBI has approximately 63 mL of CPDA1 (Citrate, phosphate, dextrose, adenine 1) anticoagulant preservative solution⁽⁹⁾ that preserves the blood cells, maintaining their integrity and functionality. The anticoagulant can preserve blood volumes of 450 mL \pm 45 mL, as determined by the ordinance, in other words, in order to obtain a total use of the collected units there must be a minimum volume of 405 mL, and a maximum of 495 mL, which enables the fractionation of a WBU in blood components such as erythrocytes, platelets and plasma.

Minimum volume allowed by the ordinance: The Ministerial Ordinance N° 158, as of February 4th, 2016,⁽¹⁾ also sets forth the minimum blood volume to be collected, allowing the puncture of 8 mL/Kg from a female donor, and defining 50 Kg as the minimum weight required for a donation

(50 Kg x 8 mL = 400 mL). Although the collection is mandatorily scheduled with a minimum volume of 400 mL, the following are accepted to processing: units collected with low volume (between 300 mL and 399 mL), resulting from collection complications and which are used only for low-volume red cell concentrate (LVRC), where the platelets are ignored, as the anticoagulant can preserve only the red blood cells. Thus, a collection with volume below 400 mL is not scheduled, unless there was a first unsuccessful puncture, with a volume that allows for a second puncture in the other limb and does not exceed the total blood volume to be drawn from the donor (set out during Clinical Screening) and can be used for LVRC (at least 300 mL).

WBU with volume below 300 mL are discarded at FS due to low volume, as they are hemodiluted and contain too much anticoagulant for a small volume of blood.

Maximum volume at Service discretion: The maximum volume is set out at the Hemotherapy Service discretion, and INCA adopts a volume of 460 mL. Although the anticoagulant can preserve up to 495 mL, a collection with volume above 460 mL is not scheduled.

WBU exceeding the volume of 495 mL are discarded at FS due to high volume by reason of hemoconcentration, as they contain too much blood volume for few anticoagulant and there may be clots that obstruct filters, segments and needles during transfusion.

Viable and non-viable whole blood units (used or discarded at FS)

Thus, WBU with volume between 300 mL and 495 mL are considered viable (used) and should not exceed the collection time of 15 minutes so that coagulation factors are not triggered.⁽¹²⁾ WBU collections with volume below 300 mL and above 495 mL are considered non-viable and are discarded at FS even before being processed. For the discard of WBU due to collection complications, the FS uses four reasons only: low volume, high volume, open system during collection and subjective discard.

The purpose of this study is to identify and understand the complications at DCR that lead to the discard of WBU at FS in order to indicate the behaviors that can help to increase viable WBU in order to increase the production of quality blood components to better handle the demand from patients who depend on a transfusion support during their treatment at INCA. Another purpose of this study is to compare the BBI consumption with the number of collected and viable units in order to prepare an action plan which can control the discard of WBU using the records of complications at DCR. Therefore, it will be possible to reduce the impact that the shortage of blood donors causes in a Hemotherapy Service of high complexity.⁽¹³⁾

MATERIAL AND METHODS

This is a retrospective study carried out from 2012 to 2015 at the DCR of the Hemotherapy Service of INCA. The study used a quantitative and qualitative approach. The qualitative approach was measured by the amount of WBU collected and approved to fractionation and the quantitative one was assessed by the amount of WBU collected and discarded.

All donors signed the Free and Informed Consent Form (TCLE).

Survey of complications at DCR

The research was made grounded on a data survey of the records of WBU collected, complications and discard. The data from January to November 2012 were taken from the Blood Bank System (SBS) computer system and the data from December 2012 to December 2015 from the Hemote Plus System, where each sector has its own access module by login. The complications were surveyed from the data obtained from the DCR module and the discards were surveyed from the data obtained from the FS module and, whenever required, they were complemented with missing data obtained from donor records. The study included all WBU collected and viable to fractionation and all WBU discarded at FS due to complications from DCR. The collections that did not use BBI (granulocytes and collections of platelets by apheresis), abandonments of collection that did not use BBI and collections with incomplete data were excluded.

At the first stage of the research, the complications identified at DCR were correlated with the discard of WBU at FS, thus, a collection complication was assigned to each WBU discarded. Upon discard, the FS disregards the collection complication and only discards WBU due to four reasons: High volume above 495 mL or low one below 300 mL, open system during collection and subjective discard.

Open system during collection: The sterile closed system of the WBU^(1,2) can be open at DCR due to certain reasons resulting in blood overflow. During drawing, when the segment breaks, when the knot that interrupts the flow is tied concluding the collection or at the sealing of the segment. Those complications result in the discard of the WBU in order to minimize the risk of contamination.

Subjective Discard (SD): The SD is always a delicate and controversial matter⁽¹⁴⁾ that involves both professionals and donors. During interview the donor does not always tell the truth about his practices and behaviors, and the Service decides to collect and carry out the discard, targeting the quality of the blood component and protecting the patient without embarrassing the donor. The decision to

discard this WBU is taken as a team and assisted by the doctor in charge. The SD is considered a collection complication, as it represents a WBU that should not have been collected.

At the second stage, graphs were produced to be used in decision making about preventive and corrective actions. The discards of BBI used by puncture were also quantified, where a first BBI is discarded, and the procedure is only successful with the collection of a second WBU in the other limb. The BBI used by puncture were accounted by a report on the issuance of a new labeling tag.

Statistical analysis

The statistics used the bivariate data analysis in the EXCEL® program. The variables used in data analysis were: collection date, year, month/year, donation number, inputs used by puncture, volume, discard (yes/no) and complications.

RESULTS

Within the period from 2012 to 2015, 46.478 (100%) WBU were collected. Out of which, 1.792 (3.86%) were discarded due to complications coming from the DCR (Table 1). Fourteen complications were identified, as shown in Table 1.

The 14th complication (defect in the homogenizer) happened, but it did not generate any discard within this period. The total viable bags in the period amounted to 44.686 (96.14%). Out of those donations, 930 (2.00%) donors needed a second puncture to carry out the collection, which caused the discard of more 930 BBI, empty or not, in addition to the discard mentioned of 1.792, with a total of 2.722 lost BBI, as shown in Table 2.

The graph – Figure 1 – was prepared for a better data visualization. It is possible to see in the graph the declining line for total discarded inputs as years go by.

On the indicators graph – Figure 2 – we can see peaks of complications in 2012. After this, was necessary the graph stratification by year and month in order to trace the origin of the observed peaks in the graph.

The graph – Figure 3 – takes into consideration the total discards due to complications 1.792 (100%), and was grouped by complications, related to the period studied. The graph shows the five complications that caused the most discards and were therefore considered as indicators of the process: slow flow 576 (32.14%), difficult venous access (DVA) 438 (24.44%), interrupted flow 293 (16.35%), reaction during the collection 198 (11.05%), and high volume 142 (7.92%). Graphs (Figure 3) of discard indicators were prepared in relation to the four years of the period studied, and stratified by month.

Table1 - Complications that generated discard stratified by year

Discard due to complications	2012	2013	2014	2015	Total	%
Collected bags	12273	11543	11139	11523	46478	100,00%
Slow flow	246	144	107	79	576	1,24%
Difficult venous access	157	135	65	81	438	0,94%
Interrupted flow	88	54	94	57	293	0,63%
Donor reaction	36	47	57	58	198	0,43%
High volume	51	22	36	33	142	0,30%
Subjective discard	28	14	15	12	69	0,15%
Low volume detected at fractionation	7	12	8	2	29	0,06%
Accident	1	10	3	6	20	0,04%
Unfit in collection	2	0	7	3	12	0,03%
Open system during collection	5	0	1	1	7	0,02%
Technical mistake (inadequate handling)	2	1	0	0	3	0,01%
Collection abandonment	2	1	0	0	3	0,01%
Defect in the bag	0	1	0	1	2	0,00%
Defect in the homogenizer*	0	0	0	0	0	0,00%
Total discards	625	441	393	333	1792	3,86%

Note: *No discard was generated in the period
 Source: Data taken from SBS and Hemote Plus/INCA computer systems

Table 2 - Comparison of blood bag input (BBI) used to viable whole blood unit (WBU)

	2012	2013	2014	2015	Total	%
Discard due to complication	625	441	393	333	1792	3,86%*
Discard of 1st bag	353	249	171	157	930	2,00%*
Total lost BBI	978	690	564	490	2722	5,74%**
Total used BBI	12626	11792	11310	11680	47408	
Viable WBU	11648	11102	10746	11190	44686	96,14%*
Collected WBU	12273	11543	11139	11523	46478	100,00%

Caption: BBI - Blood bag input; WBU - Whole blood units
 Notes: *Percentage related to total number of collected WBU (46478); **Percentage related to total number of used BBI (47408);
 Source: Data taken from SBS and Hemote Plus/INCA computer systems

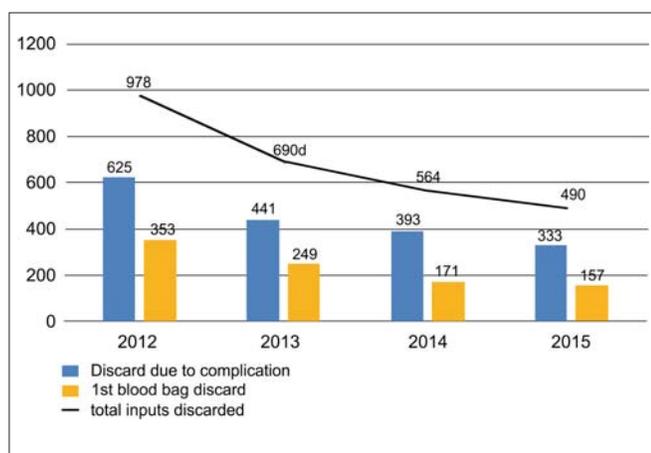


Figure 1. Discarded inputs (Blood bag) 2012/2015.

The graphs show the process failures that generated the WBU discard indicators. Complications peaks can be seen in the month of August 2012, as well as in the months of March and May of the same year. These graphs were also used for decision making regarding preventive and

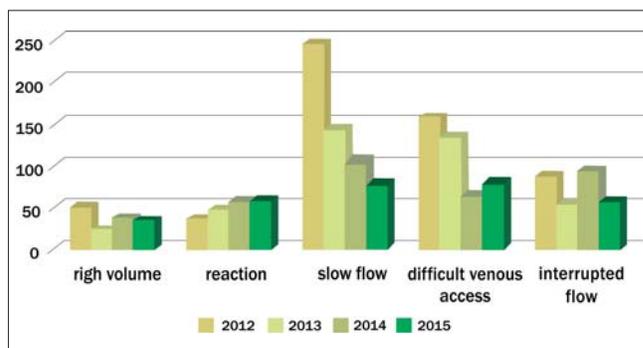


Figure 2 - Discard indicators

corrective actions, such as trainings,⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ equipment calibration,^(10,18,19) and review of quality documentation.

An animation in PowerPoint® program about equipment operation and handling was created and a Standard Operating Procedure was created with detailed instructions on equipment and BBI use with the purpose of minimizing the discards and maintaining the quality standard in equipment handling.

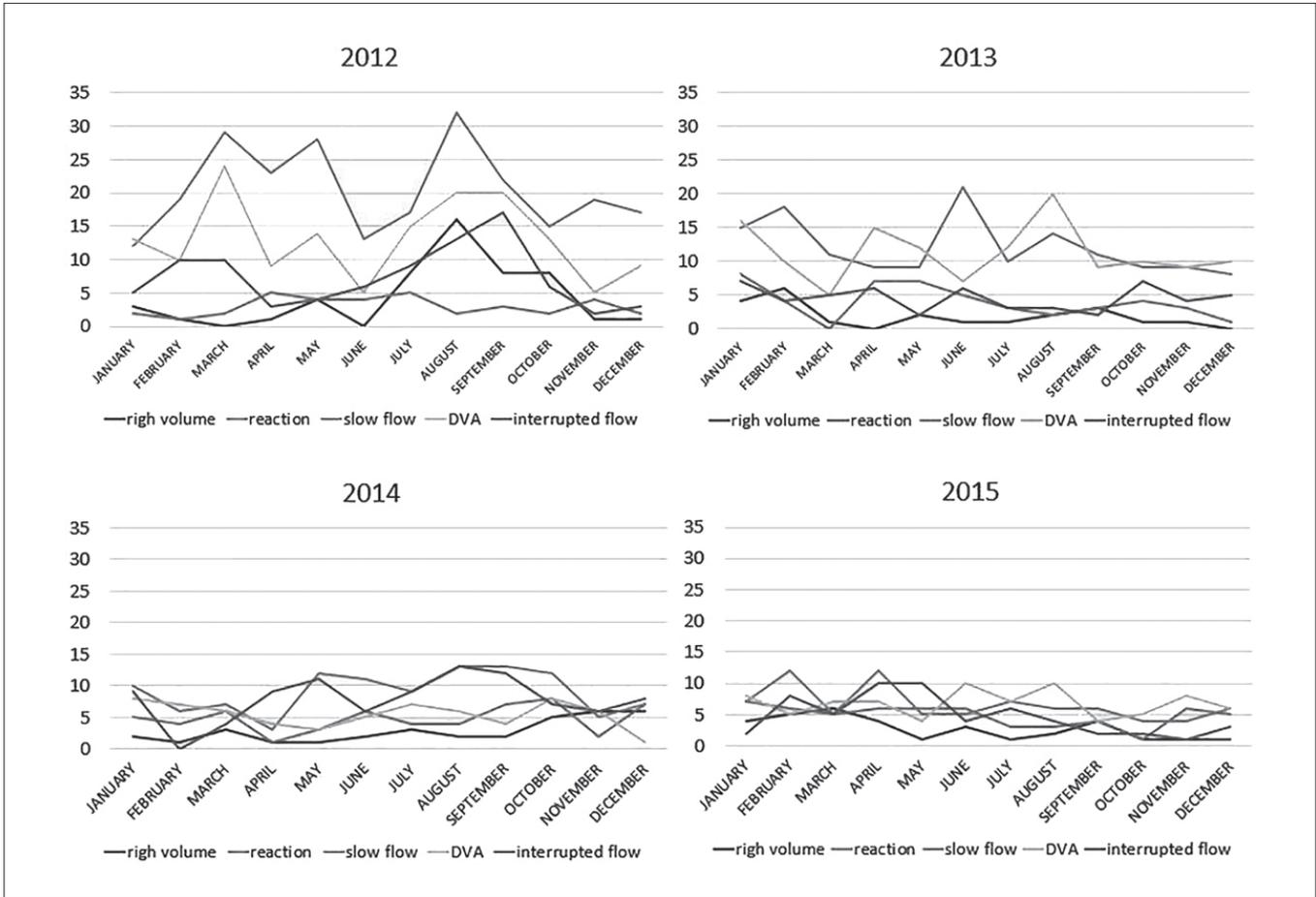


Figure 3. Discard indicators by month.

DISCUSSION

Table 2 shows that 47.408 BBI were required to obtain 44.686 viable WBU, which caused the loss of 2.722 BBI. The WBU discards, in addition to loss and increase of waste⁽²⁰⁾ generate economic and social loss.⁽⁴⁾ The WBU collections that had complications such as: high volume, unfit donor detected during collection, low volume detected at fractionation and subjective discard were invariably discarded. The collections that had complications such as: slow flow, difficult venous access, interrupted flow, reaction during collection and high volume were the discard indicators.

The slow flow, which was the greatest discard indicator, seems to be physiological. But the graph of discards of 2012 (Figure 3) shows an interesting pattern: in August, there was a complication peak: slow flow, difficult venous access, interrupted flow and high volume, which coincides with the replacement of experienced and qualified employees by new professionals intraining. The replacement of the team impacted the discards, which makes us consider the hypothesis that the slow flow is not

only physiological but may also be related to the collection skills. A similar pattern was observed in the same year, between March and May, when employees of other sectors were being trained at DCR. Furthermore, the collection also received a few new employees in this period. Throughout the following years, a flattening in the curves of the graph was observed which was consistent with the adaptation and experience acquired by the employees through daily practice. The skills of the phlebotomist are essential to reduce loss.⁽⁴⁾

Both must be limbs checked in order to choose the best venous access and carry out degermation properly.^(21,22) It is not only through the viable volume that quality is achieved at the final product. The slow flow, interrupted flow and difficult venous access are collection complications that may be connected to puncture and, with training, they can be minimized by means of very efficient small maneuvers.⁽²³⁾ Training those maneuvers can also minimize the discard of empty BBI when there is an error in puncture in the first limb. Repeating a procedure can be a consequence of a poorly qualified professional⁽¹²⁾ and a poorly performed puncture can cause serious complications.⁽²⁴⁾

Complications related to non-compliances (accident, technical error, high volume, low volume detected at fractionation, defect in the homogenizer and defect in the bag), although only the high volume has turned out to be a discard indicator, can be minimized with training, calibration, preventive and corrective maintenance of the equipment. The high volume is a non-compliance that usually is not observed by the phlebotomist. If the collection was carried out without any problems up to the volume scheduled and within the determined time, there is no plausible reason for a failure in the interruption of the flow to the point of exceeding the volume and becoming a process error and a discard. The volume can only be exceeded due to an operational error of the homogenizer, an error made by the phlebotomist during collection or an error in the equipment, either of calibration or configuration.⁽²⁵⁾ The segment can be out of clamp, the phlebotomist may have started the homogenizer with some blood volume already in the bag or the homogenizer may not have pinched the segment or sounded the alarmed when it reached the scheduled volume.

In donor reactions, we observed psychological and physiological factors that must be considered during puncture.^(26,27) Thompson et. al., report that physical illness during or after the donation, as well as treatment by the team with poor assessment of the donor are responsible for most of the losses of safe blood donors through non-return.⁽²⁸⁾ A study shows that the main cause for interruption of the collection was difficult venous puncture, followed by vasovagal reactions.⁽²⁹⁾ It is essential that a DCR professional knows how to handle this complication. The non-return contributes to reduce the quantity of WBU. The good performance in the assistance can be an important differential for the return of the blood donor.⁽³⁰⁾

A retrospective study showed an average percentage of 2,65% of WBU discarded in a three-year period, where 0,48% of them were discard due to rupture in the bag and 2,16% were discard due to other reasons not specified⁸ which shows a difference of 1,21% from this study, in which the total discards of WBU in four years was 3,86% of the WBU collected. Morish et al. report a whole blood discard of 3,7%⁽³¹⁾ and Almeida-Neto et al., a slightly smaller discard of WBU of 3,6%.⁽³²⁾ Both authors present similar values to those found out in this study, while Lakum et al. reported a greater discard of WBU of around 4,09%.⁽⁴⁾

CONCLUSION

The complications related to process error show the necessity of implementing a stricter theoretical/practical training, which includes detailed information about problems related to venous puncture, homogenizer handling, collection record and increments that simulate complications related to non-compliances, revising and standardizing documents,

aiming at optimizing the quality of the service in order to reduce the discard. A trained, cohesive and stable collection team helps to minimize the discard of WBU due to complications.

Acknowledgements

This work was supported by the Ministry of Health and Science and Technology of Brazil as well as by State University of Rio de Janeiro.

Resumo

Objetivo: Minimizar o descarte de sangue total na sala de coleta de doadores para aumentar as unidades de sangue total viáveis. **Métodos:** Os dados foram extraídos dos sistemas informatizados do Serviço de Hemoterapia do Instituto Nacional de Câncer de 2012 a 2015. A análise bivariada Excel® foi usada. **Resultados:** Foram coletadas 46.478 (100%) unidades de sangue total, das quais 44.686 (96,14%) foram utilizadas, 1.792 (3,86%) foram descartadas na sala de coleta do doador. Os indicadores de descarte foram: fluxo lento 576 (32,14%), acesso venoso difícil 438 (24,44%), fluxo interrompido 293 (16,35%), reação durante a coleta 198 (11,05%) e alto volume 142 (7,92%). Descartes de 2.722 insumos de bolsa de sangue e 14 complicações foram notados. **Conclusão:** Nas reações dos doadores, observamos fatores psicológicos e fisiológicos que devem ser considerados durante a punção. A pesquisa sugere que é possível minimizar o descarte e otimizar a qualidade do serviço com a implementação de um treinamento teórico/prático sobre complicações relacionadas a não conformidades, bem como a revisão e atualização de documentos. Uma equipe de coleta treinada, coesa e estável ajuda a minimizar o descarte de sangue total devido a complicações.

Palavras-chave

Serviço de Hemoterapia; doadores de sangue; segurança do sangue; boas práticas de manipulação

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 158, de 4 de fevereiro de 2016. Diário Oficial da União, nº 25 de 5 Fev. de 2016. Seção 1, pág. 37. Redefine o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos.
2. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada. Diário Oficial da União 16 junho 2014 - RDC nº 34, de 11 de Jun. de 2014. Dispõe sobre as Boas Práticas no Ciclo do Sangue.
3. Böhmer TH. Oferta e demanda de sangue em Sergipe. Dissertação (mestrado). Universidade Tiradentes, Aracaju. 2010.103p.
4. Lakum NR, Makwana H, Agnihotri. A. An analytical study of discarded units of whole blood and its components in a blood bank at a tertiary-care hospital in Zalawad region of Saurashtra. Int J Med Sci Public Health. 2016;5(2):318-321. doi: 10.5455/ijmsph.2016.06102015122.
5. Barbosa FP, Barbosa TC, Quaresma FRP, Maciel ES. Prevalência de Bolsas Lipêmicas na produção de plasmas em um hemocentro da região norte do Brasil. Revista Amazônia Science & Health. 2015;3(1):15-20.
6. Dantas-Coelho MJ, Brasil K, Alves PL, Torres KL, Cavalcante F. Descarte de hemocomponentes: perfil das intercorrências durante o processamento do sangue no laboratório de fracionamento da Fundação Hemoam, no período de 2006 a 2008. In: XXXII Congresso Brasileiro de Hematologia e Hemoterapia, 2009, Florianópolis. Rev Bras Hematol Hemoter. 2009;31:275.
7. Asta DD, Barbosa AP. Modelo Conceitual de Mensuração de Desperdícios em Hospitais Privados. Rev Gest Sist Saúde. 2014;3(1):40-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.5585/rgss.v3i1.103>.

8. Hosn CURCA. Análise do descarte de hemocomponentes no Hemocentro Regional de Araguaína - Goiânia. Dissertação (mestrado). Universidade Católica de Goiás. Universidade Estadual de Goiás. Centro Universitário de Anápolis. Goiânia. 2009. 95p.
9. Brasil, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 35, de 12 de Jun. de 2014. Dispõe sobre bolsas plásticas para coleta, armazenamento e transferência de sangue humano e seus componentes.
10. Bittar OJNV. Gestão de processos e certificação para qualidade em saúde. *Rev Assoc Med Bras*. 1999;45(4):357-63 (impressa). *Rev Assoc Med Bras*. [Internet]. 2000 Mar;46(1):70-76. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0104-4230200000100011>.
11. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde. Departamento de Gestão na Educação na Saúde. Técnico em Hemoterapia: Livro Texto. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2013;285-87.
12. Covas DT, Langui-Júnior DR, Bordin JO. Hemoterapia: Fundamentos e Prática. São Paulo: Atheneu, 2007. 632p.
13. Sekine L, Wirth LF, Faulhaber GAM, Seligman BGS. Análise do perfil de solicitações para transfusão de hemocomponentes no Hospital de Clínicas de Porto Alegre no ano de 2005. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. [Internet]. 2008;30(3): 208-212. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842008000300009>.
14. Gonzaga STG, Almeida M, Anjos MF. Artigo de revisão. Reflexão ética sobre o conceito de descarte subjetivo de sangue, sua utilização e problemas éticos gerados pelo seu uso, à luz da RDC n. 153/2004. Centro Universitário São Camilo, Revista Bioethikos. 2008;1:89-98.
15. Moscovici F. Equipes dão certo. 9ª ed. Editora José Olympio, 2002, 240p.
16. Pereira RSMR, Arruda MW, Reibnitz QS, Gelbcke FL. Projeto escola de Centro de Hemoterapia de Santa Catarina: uma estratégia de política pública. *Texto Contexto Enferm*. Florianópolis, 2007;16(3): 546-52.
17. Ferreira O, Martinez EZ, Mota CA, Silva AM. Avaliação do conhecimento sobre hemoterapia e segurança transfusional de profissionais de enfermagem. *Rev Bras Hematol Hemoter*. [Internet] 2007; 29(2):160-7. Available in: <https://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842007000200015>. Access in: Jan. 15, 2017.
18. Melo RR, Barszcz SH. Aplicação do item 7.6 controle de equipamentos de monitoramento e medição da ISO 9001:2008. Associação Brasileira de Normas Técnicas. Revista da União Latino-Americana de Tecnologia. Jaguariáiva, 2017;5:35-41.
19. ACC Metrologia - Engenharia de Medição. O que é calibração e sua importância no processo e na qualidade! Soluções em Instrumentação, Qualidade e Metrologia. Available in: <http://www.accpr.com.br/o-que-e-calibracao-e-sua-importancia-no-processo-e-na-qualidade/> Access in: Jan.6, 2017. <https://accmetrologia.com.br/>
20. Macedo JI, Ferreira MRMN, Betolini DA, Mendes AA, Takayanagui AMM. Gerenciamento de resíduos de serviços de saúde em um hemocentro do Estado do Paraná. *Rev Bras Ciênc Ambientais*. 2013;27:55-60. (Internet) Available from: http://www.rbciamb.com.br/images/online/Materia_5_artigos344.pdf.
21. McDonald CP, Lowe P, Roy A, Robbins S, Hartley S, Harrison JF, et al. Evaluation of donor arm disinfection techniques. *Vox Sang*. 2001;80(3):135-141. doi:10.1046/j.1423-0410.2001.00029.x.
22. Lee CK, Ho PL, Chan NK, Mak A, Hong J, Lin CK. Impact of donor arm skin disinfection on the bacterial contamination rate of platelet concentrates. *Vox Sang*. 2002;83(3):204-8. doi:10.1046/j.1423-0410.2002.00219.x.
23. Problemas na coleta de sangue. *Biomedicina Brasil*. Available in: <http://www.biomedicinabrasil.com/2012/04/problemas-na-coleta-de-sangue.html>. Access in Jan 5, 2017.
24. Galena HJ. Complications occurring from diagnostic venipuncture. *J Fam Pract*. 1992;34(5):582-84.
25. Sant'anna RP, Cañive LA, Ferrão MA, Premazzi MG, Cardoso SP, Parayso HB, Donadio LCG, Motta IJF. A descalibração de homogeneizadores de bolsa de sangue como fator de descarte de sangue total. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29,supl.3:284-85.
26. Silva KFN, Barichello E, Mattia AL, Barbosa MH. Conduitas de enfermagem adotadas diante dos eventos adversos à doação de sangue. *Texto & Contexto Enfermagem*. 2014;23(3):688-695. Available in: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=71432144017>. Access in: Dec 19, 2016.
27. Ogata H, Linuma N, Nagashima K, Akabane T. Vasovagal reactions in blood donors. *Transfusion*. 1980;20(6):679-683. Available in: doi:10.1046/j.1537-2995.1980.20681057157.
28. Thomson RA, Bethel J, LoAY, Ownby HE, Nass CC, Williams AE et al. Retention of "safe" blood donors. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *Transfusion*. Nov.1998;38(4):359-367. Available in: doi:10.1046/j.1537-2995.1998.38498257374.x.
29. Trevizan H, Cavada C. Uma abordagem situacional dos serviços de hemoterapia da cidade de Porto Alegre/RS. *Vigilância Sanitária Em Debate: Sociedade, Ciência e Tecnologia*, 4(2), 35-43. <https://doi.org/10.3395/2317-269x.00730>.
30. Ludwig ST, Rodrigues ACM. Doação de sangue: uma visão de marketing [Blood donation: a marketing perspective]. *Cad. Saúde Pública* [Internet]. 2005 June;21(3): 932-939. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2005000300028&lng=en.
31. Morish M, Ayob Y, Naim N, Salman H, Muhamad NA, Narazah MY. Quality indicators for discarding blood in the National Blood Center, Kuala Lumpur. *Asian J Transfus Sci*. 2012;6(1):19-23. doi:10.4103/0973-6247.95045.
32. de Almeida-Neto C, Liu J, Wright DJ, Mendrone-Junior A, Takecian PL, Sun Y, et al. Demographic characteristics and prevalence of serologic markers among blood donors who use confidential unit exclusion (CUE) in São Paulo, Brazil: implications for modification of CUE policies in Brazil. *Transfusion*. 2011;51(1):191-197. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2010.02799.x.

Correspondência

Erica Ripoll Hamer

*Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - INCA
Praça da Cruz Vermelha, 23 - Centro
20230-130 – Rio de Janeiro-RJ, Brasil*

Prevalência de doenças respiratórias e alérgicas em Caxias do Sul-RS

Prevalence of respiratory and allergic diseases in Caxias do Sul-RS

Shaiane Aline Cunico¹
Liziane Bertotti Grippa²
Cristian Roncada³

Resumo

Objetivo: Avaliar a prevalência de doenças respiratórias e atopia em duas amostras distintas de Caxias do Sul-RS. **Métodos:** Estudo de delineamento transversal descritivo e analítico em uma população caracterizada como urbana e outra como rural do município de Caxias do Sul-RS, no período de março a junho de 2018. Para caracterização da amostra e avaliação de doenças respiratórias, foi aplicada uma entrevista estruturada sobre o tema, juntamente com o teste de alergia cutânea imediata (*Skin Prick Test*), contendo nove dos principais reagentes desencadeantes de doenças alérgicas respiratórias. **Resultados:** Participaram do estudo 100 indivíduos, sendo 57% pertencentes à zona urbana e 43% pertencentes à zona rural. Do total, 71% dos avaliados eram do sexo feminino, com idade média de 43,3±15,7 anos. A prevalência de asma total foi de 10%, com maior frequência na população urbana (80%), além de maior índice de recorrência da doença (100%), visitas médicas (87,5%) e utilização de medicamentos (75%) nos últimos 12 meses. Na avaliação da atopia, houve positividade de 62% no quadro geral, não havendo diferença entre os grupos avaliados ($p=0,579$). Os índices de positividade foram maiores entre o grupo de ácaros da poeira domiciliar (*Dermatophagoide pteronyssinus*, 31%; *Dermatophagoide farinae*, 15%; *Blomia tropicalis*, 19%), seguido pelo epitélio de gato e mix de gramíneas (ambas 13%). **Conclusão:** A prevalência de asma possui maior frequência na zona urbana, mas sem diferenciação na prevalência de atopia. Entre os grupos, os ácaros da poeira domiciliar foram os reagentes mais prevalentes, seguidos de epitélio de gato e gramíneas.

Palavras-chave

Alergia; asma; rinite; ácaros

INTRODUÇÃO

As doenças respiratórias como rinite alérgica e asma vêm sendo consideradas as principais patologias do homem moderno.⁽¹⁾ Podem ocorrer em qualquer fase da vida, sendo mais comum durante a infância, onde sua prevalência vem aumentando em todo o mundo. A asma é uma inflamação das vias aéreas e possui sintomas como dispneia, tosse, opressão torácica, muco excessivo e chiados.⁽²⁾ Tais sintomas podem ser controlados por meio de tratamento profilático ou até mesmo serem reversíveis espontaneamente.⁽³⁾

A rinite alérgica é uma inflamação da mucosa nasal causada pela inalação de alérgenos como os ácaros da poeira domiciliar. Seus sintomas são obstrução nasal, coriza hialina ou mucoide e espirros que duram de dois a mais dias consecutivos. Além disso, cerca de 60% dos casos

de asma possuem diagnosticados conjunto de rinite alérgica.⁽⁴⁾ Sua incidência vem aumentando, e, apesar de não ser uma doença grave, ela afeta a qualidade de vida do paciente e dificulta o controle da asma.⁽⁵⁾ Alguns desses sintomas aparecem após a exposição do indivíduo a alérgenos como ácaros da poeira domiciliar, fungos, animais domésticos, pólenes, fumaça de tabaco, odores fortes, poluição e mudanças de temperatura e umidade.⁽⁶⁾

Essas doenças são causadas na maioria das vezes por alergia respiratória, que é uma reação de hipersensibilidade do sistema imunológico, mediadas por mecanismo imunológico IgE (imunoglobulina E).⁽⁷⁾ Ao indivíduo, ao entrar em contato com substâncias alérgicas, ocorre uma resposta inflamatória alérgica que acontece em duas fases, sendo a primeira fase imediata, na qual ocorre a ação dos mediadores liberados na degranulação de mastócitos e

¹Biomédica. Centro Universitário da Serra Gaúcha (FSG). Caxias do Sul-RS, Brasil.

²Bióloga. Mestre em Biologia com ênfase em Diversidade e Manejo de Vida Silvestre pela Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS). Professora do Centro Universitário da Serra Gaúcha (FSG). Caxias do Sul-RS, Brasil.

³Professor. Centro Universitário da Serra Gaúcha (FSG). Caxias do Sul-RS, Brasil.

Instituição: Centro Universitário da Serra Gaúcha (FSG). Caxias do Sul-RS, Brasil.

Recebido em 18/12/2018

Artigo aprovado em 24/03/2020

DOI: 10.21877/2448-3877.202000812

basófilos.⁽⁷⁾ Após quatro a oito horas acontece a fase tardia devido ao recrutamento por quimiotaxia de células como eosinófilos, neutrófilos e células T, que migram para o sítio inflamatório.⁽⁷⁾ As alergias respiratórias são causadas por fatores genéticos e ambientais como a poeira doméstica, ácaros, fungos e acometem 20% a 30% da população mundial.⁽⁸⁾

A atopia é uma doença inflamatória cutânea de caráter crônico e genético, com reações de hipersensibilidade mediadas por IgE em resposta a alérgenos, causando eczemas com pruridos e está associada com a asma e a rinite alérgica.⁽⁹⁾ Alguns fatores como pele seca, poeira, produtos de limpeza, roupas de lã, tecido sintético, baixa umidade do ar, frio intenso, calor e transpiração, infecções, estresse emocional e alguns alimentos ajudam a desencadear ou a piorar a dermatite atópica.⁽⁶⁾ É mais comum na infância e na adolescência, mas afeta também na fase adulta, e sua prevalência vem aumentando nos últimos anos devido à predisposição genética, poluição e exposição aos alérgenos.⁽¹⁰⁾

Para o diagnóstico dessas doenças respiratórias, primeiramente é feito um histórico clínico do paciente, avaliando-se sintomas, características físicas e o histórico familiar. Outros testes utilizados para a confirmação das alergias são o teste de imunoglobulina E (IgE) e o teste cutâneo. O teste cutâneo é o mais utilizado por ser considerado um teste padrão para diagnóstico de alergia já que é um método rápido, simples e muito acessível.⁽¹¹⁾ Esse teste é de hipersensibilidade imediata (TCHI) onde se evidenciam reações alérgicas por IgE, possuindo alta sensibilidade e especificidade. Ele deve ser executado com antígenos de relevância clínica do paciente e sob supervisão médica, assim determinando a sensibilização alérgica que serve para orientar a imunoterapia adequada para o tratamento e também medidas de higiene do ambiente.⁽¹²⁾

As alergias respiratórias não têm cura, portanto, algumas medidas como a higienização do ambiente de forma frequente ajudam a diminuir as manifestações clínicas.⁽¹³⁾ Vacinas de alérgenos também podem proporcionar uma melhora ao paciente com rinite alérgica e evitar o aparecimento da asma.⁽¹⁴⁾ Manter uma higiene no domicílio, lavar sempre lençóis e cortinas, usar capas antialérgicas para colchões e travesseiros, evitar plantas e animais de estimação dentro de casa são medidas que ajudam a melhorar a qualidade de vida.⁽¹⁵⁾ Mediante tais fatos, o objetivo do estudo é avaliar a prevalência de doenças respiratórias e atopia em duas amostras distintas de Caxias do Sul-RS.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo caracteriza-se por uma pesquisa de delineamento transversal descritivo analítico, sendo avaliada a prevalência de doenças respiratórias e atopia de duas po-

pulações distintas de Caxias do Sul-RS no período de março a junho de 2018. Como critério de inclusão, foram selecionadas residências dos distritos urbanos (grupo urbano) e rurais (grupo rural) do município. No total, foram selecionadas cem residências (cinquenta urbanas e cinquenta rurais), sendo aplicada uma randomização simples na avaliação da prevalência de doenças nas residências com mais de um morador. Como critérios de exclusão, foi aplicado aos participantes um quadro de atopia no momento da avaliação, com ou sem tratamento medicamentoso.

Para classificação da amostra foi aplicado um questionário em forma de entrevista, com duração média de cinco minutos, contendo perguntas sobre dados gerais da residência e de seus moradores. Para avaliação da classificação econômica, foi aplicado o questionário organizado e orientado pelo Critério Brasil de Classificação Econômica "CBCE", da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP),⁽¹⁶⁾ composto por uma pergunta sobre grau de escolaridade do chefe da família e utensílios domésticos na residência. A partir das respostas, o questionário foi categorizado nas faixas econômicas de A a E, onde A são as pessoas classificadas com maior poder aquisitivo e E abaixo dos níveis da pobreza.⁽¹⁶⁾ O CBCE foi aplicado em forma de entrevista, tendo dois minutos como tempo médio para sua aplicação. Para avaliação de doenças respiratórias foi aplicado um questionário contendo perguntas sobre asma, rinite e atopia, baseado na fase III do estudo internacional de doenças alérgicas ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*).⁽¹⁷⁾

Para fins da avaliação das alergias foi aplicado o teste cutâneo (*Skin Prick Test*) na superfície volar medial do antebraço dos indivíduos, onde foram aplicados os extratos de alérgenos (gota única), por conta-gotas, a uma distância de aproximadamente 2 cm, em sequência pré-determinada [1ª fila: Soro, Histamina 10 mL/mL, Barata MIX (5%), *D. pteronyssinus* (20%) e Epitélio de cão (5%) / 2ª fila: Epitélio de gato (5%), Gramíneas MIX (5%), *B. tropicalis* (20%), Fungos do ar (5%) e *D. farinae* (20%)]. Foi utilizado um Puntor® (dispositivo plástico que limita o grau de penetração na pele) para cada alérgeno. Após três minutos, foi retirado o excesso de extrato com papel toalha, evitando-se contaminar os testes vizinhos. A leitura foi realizada 15 minutos após a aplicação dos alérgenos. Para o diagnóstico de atopia, tanto histamina quanto outro diluente de extrato, exceto soro, com pápulas com diâmetro maior ou igual a 3 mm indicam positividade do teste.⁽¹⁸⁾

Para fins de cálculo amostral, considerando a população de Caxias do Sul-RS com 415.822 habitantes⁽¹⁹⁾ e um percentual médio de 10% de doenças alérgicas, assumindo um erro amostral de 5% e um nível de confiança de 95%, buscando uma diferença entre grupos rurais e urbanos de 10%, seriam necessários ao menos cinquenta indi-

vídios/residências caracterizados nos critérios de inclusão para cada grupo, totalizando uma amostra de cem domicílios visitados.

Para fins de análise estatística, aplicou-se o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, Nova York, Estados Unidos), versão 20.0. As variáveis quantitativas são apresentadas sob forma de média e desvio padrão e as nominais em forma de frequências absolutas e relativas. Para comparação entre os resultados, foi utilizado o teste t independente de Student, e para variáveis qualitativas foi utilizado o teste de qui-quadrado. A significância estatística estipulada foi de 5% ($p < 0,05$).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa (CEP) da instituição proponente, sob parecer substanciado nº 2.567.206/2018. Os responsáveis pelas residências foram convidados a ler e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), o qual contempla informações sobre a justificativa do estudo e os procedimentos que foram realizados nos domicílios.

RESULTADOS

Participaram do estudo cem indivíduos, sendo 57% pertencentes à zona urbana e 43% pertencentes à zona rural de Caxias do Sul-RS. Do total, 71% dos avaliados eram do sexo feminino, com idade média de $43,3 \pm 15,7$ anos, pertencentes às classes C (29%) e D (63%), como escolaridade predominante o ensino fundamental (41%) e médio (35%), raça caucasiana (72%) e ocupação no ramo industrial (32%). Na Tabela 1, os resultados de classificação amostral são demonstrados por grupos.

Na classificação entre a prevalência de doenças respiratórias (Tabela 2), os resultados demonstram haver maior

Tabela 1 - Classificação geral da amostra analisada, por grupo, pertencentes a Zona Urbana (N=57) e Zona Rural (n=43) de Caxias do Sul-RS

	Zona Urbana	Zona Rural	p-Valor
	N(%)	N(%)	*<0,05
Sexo (masculino)	16(28,1)	13(30,2)	0,814
Idade (em anos), M±DP	41,6±13,9	43,2±17,8	0,522
Classificação Econômica			
Classe A	0(0,0)	0(0,0)	
Classe B	1(1,8)	0(0,0)	
Classe C	15(26,3)	15(26,3)	0,835
Classe D	39(68,4)	24(55,8)	
Classe E	2(3,5)	5(11,6)	
Escolaridade Ensino básico	0(0,0)	2(4,6)	
Ensino fundamental	21(36,8)	20(46,5)	0,138
Ensino médio	22(38,6)	13(30,2)	
Ensino superior	14(24,6)	8(18,6)	
Raça			
Caucasiana	40(70,2)	32(74,4)	0,667
Negra	4(7,0)	2(4,7)	
Parda	13(22,8)	9(20,9)	
Ocupação			
Do lar	10(17,5)	6(14,0)	
Estudante	5(8,8)	9(20,9)	
Comerciário	5(8,8)	2(4,7)	0,770
Industriário	19(33,3)	13(30,2)	
Profissional liberal	11(19,3)	8(18,6)	
Aposentado	7(12,3)	5(11,6)	

N(%): Frequência absoluta e relativa; M±DP: Média e desvio padrão; Testes aplicados: Qui-quadrado e teste t de Student independente, com p-valor <0,05

ou número de moradores nas residências na zona rural ($p=0,036$), com maior número de autorrelato de doenças respiratórias ($p=0,008$), sendo confirmado o diagnóstico de asma em 10% no quadro geral (8% na zona urbana e 2% na zona rural; $p=0,023$), por meio dos critérios do estudo internacional *The International Study of Asthma*

Tabela 2 - Comparação entre a prevalência de doenças respiratórias, por grupo, pertencentes a Zona Urbana (N=57) e Zona Rural (n=43) de Caxias do Sul-RS

	Zona Urbana	Zona Rural	p-Valor
	N(%)	N(%)	*<0,05
Quantidade de moradores na residência			
Até duas pessoas	25(43,9)	12(27,9)	
De três a quatro pessoas	32(56,1)	27(62,8)	0,036*
Mais de quatro pessoas	15(26,3)	15(26,3)	
Diagnóstico de asma, atopia, rinite algum morador	37(64,9)	38(88,4)	0,008*
Diagnóstico de asma (ISAAC)	8(14,0)	2(4,7)	0,023*
Chiado no peito nos últimos 12 meses	8(100)	0(0,0)	<0,001*
Consulta médica por asma nos últimos 12 meses	7(87,5)	0(0,0)	<0,001*
Uso de medicação para asma nos últimos 12 meses	6(75,0)	0(0,0)	0,002*
Diagnóstico DPOC	0(0,0)	0(0,0)	1,000
Diagnóstico enfisema pulmonar	0(0,0)	0(0,0)	1,000
Possui outra doença crônica	18(31,6)	19(44,2)	0,198
Faz uso de medicamento para esta outra doença	18(100,0)	16(84,2)	0,558
Possui animal de estimação	36(63,2)	23(53,5)	0,333
Fumante	2(3,5)	1(2,3)	0,716

N(%): Frequência absoluta e relativa; ISAAC: *The International Study of Asthma and Allergies in Childhood*; DPOC: Doença pulmonar obstrutiva crônica; Teste aplicado: Qui-quadrado, com p-valor <0,05

and Allergies in Childhood, com relatos de remissão da doença nos últimos 12 meses ($p < 0,001$), consultas médicas ($p < 0,001$) e utilização de medicamentos ($p = 0,002$) para o grupo zona urbana.

Para diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica e enfisema pulmonar não houve casos entre os dois grupos, além de possuírem valores semelhantes no autorrelato de outras doenças crônicas ($p = 0,198$), possuírem animais domésticos ($p = 0,333$) ou prevalência de tabagismo ($p = 0,716$).

Por fim, na avaliação da atopia, por meio do teste cutâneo imediato (*Skin Prick Test*), houve uma positividade de 62% no quadro geral, não havendo diferença entre os grupos avaliados ($p = 0,579$), conforme Tabela 3 e Figura 1. Os índices de positividade foram maiores entre o grupo de ácaros da poeira domiciliar (*Dermatophagoide pteronyssinus*, 31%; *Dermatophagoide farinae*, 15%; *Blomia tropicalis*, 19%), seguido pelo epitélio de gato e mix de gramíneas (ambas 13%).

Tabela 3 - Comparação entre a prevalência de atopia, por grupo, pertencentes a Zona Urbana (N=57) e Zona Rural (n=43) de Caxias do Sul-RS

	Zona Urbana	Zona Rural	p-Valor
	N(%)	N(%)	* < 0,05
Teste negativo (Soro)	0(0,0)	0(0,0)	1,000
Teste positivo (Histamina 10%)	57(100,0)	43(100,0)	1,000
<i>Dermatophagoide pteronyssinus</i> (20%)	15(26,3)	16(37,2)	0,246
<i>Dermatophagoide farinae</i> (20%)	9(15,8)	6(14,0)	0,800
<i>Blomia tropicalis</i> (20%)	14(24,6)	5(11,6)	0,104
Barata (5%)	3(5,3)	4(9,3)	0,436
Epitélio de cão (5%)	2(3,5)	5(11,6)	0,117
Epitélio de gato (5%)	6(10,5)	7(16,3)	0,399
Gramíneas (5%)	7(12,3)	6(14,0)	0,806
<i>Aspergillus</i> (5%)	2(3,5)	4(9,3)	0,229
Fungos do ar (5%)	2(3,5)	2(4,7)	0,774
Diagnóstico de atopia	34(59,6)	28(65,1)	0,579

N(%): Frequência absoluta e relativa; Teste aplicado: Qui-quadrado, * p-valor < 0,05

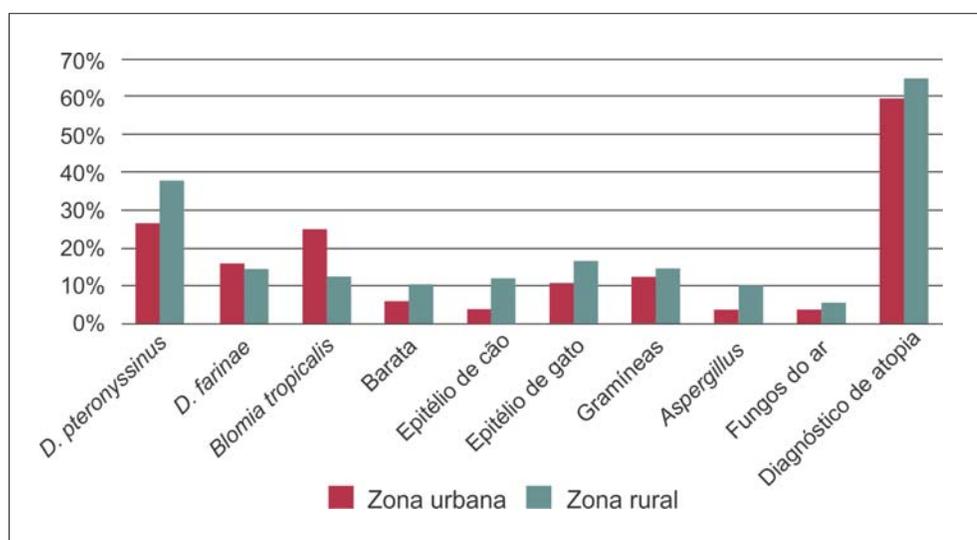


Figura 1. Prevalência de atopia, por grupo, pertencentes à Zona Urbana (N=57) e à Zona Rural (n=43) de Caxias do Sul-RS.

DISCUSSÃO

Doenças respiratórias crônicas possuem elevada prevalência no Brasil.⁽²⁰⁾ Uma das justificativas deve-se ao fato de estarem relacionadas aos fatores genéticos e ambientais. Dentre estes fatores, a alergia tem um papel fundamental para o desencadeamento destas doenças, principalmente para indivíduos portadores de rinite alérgica ou asma. Outra relação para estas doenças deve-se ao local de moradia destas populações, possuindo maior frequência nas zonas urbanas.⁽²⁰⁾ No presente estudo, o diagnóstico de asma se mostrou significan-

temente maior na população urbana, com histórico de remissão da doença nos últimos 12 meses. Em relação à atopia, mesmo sendo evidenciado um diagnóstico elevado entre os dois grupos, não houve diferença entre os reagentes testados, tendo o grupo de ácaros da poeira domiciliar como responsável pela taxa de positividade de atopia.

Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) caracteriza-se por limitar o fluxo aéreo, proveniente de uma resposta inflamatória anormal dos pulmões. Pode ser desenvolvida tanto por fatores genéticos quanto por fatores ambientais. Geralmente está associada à hiper-reativi-

dade brônquica, enfisema pulmonar e bronquite crônica. Ainda como demonstra o estudo de Neves et al.,⁽²¹⁾ existem evidências de que a DPOC poderia ter relação com a atopia, uma vez que a asma, bronquite crônica e enfisema pulmonar são doenças de mesma base genética, com alterações pelo meio ambiente.⁽²²⁾ Ao contrário do estudo em comparação, este estudo em questão não demonstrou relação entre DPOC e portadores de atopia como indica a Tabela 2.

A poluição atmosférica está 50% a 60% diretamente associada a doenças respiratórias agudas e crônicas como a asma e a rinite alérgica. Vianna et al.⁽²³⁾ relatam que regiões urbanas são mais afetadas que as rurais já que a urbana possui mais frota veicular e indústrias, e esses fatores acabam colaborando para uma maior prevalência de doenças respiratórias como a asma, rinite alérgica e as alergias. Podemos observar na Tabela 2 do presente estudo que houve uma maior prevalência de asma e sua remissão na zona urbana da cidade de Caxias do Sul, e essa maior prevalência pode estar associada à poluição ambiental.

Sabe-se que a asma está associada a fatores genéticos e ambientais, sendo que a localização geográfica e a poluição ambiental colaboram para o desenvolvimento da doença.⁽²⁴⁾ Neste estudo, a prevalência de asma apresentou-se mais alta em regiões urbanas (10%) com remissão da doença e utilização de medicamentos para o tratamento; a região rural apresentou apenas 2% de asma conforme a Tabela 2. Animais de estimação e fumo não apresentaram relação significativa ao desenvolvimento da asma. Nunes et al.⁽²⁵⁾ apontam que fatores ambientais como poluição e exposição ao fumo afetam no agravamento da asma em indivíduos portadores da patologia, mas não estão diretamente associados ao surgimento da doença.

Ferreira⁽²⁶⁾ e Soldara⁽¹¹⁾ pontam que os alérgenos mais frequentes em pacientes alérgicos e em pacientes com asma e rinite alérgica são o *Dermatophagoides pteronyssinus*, epitélio de gato e cão. Também relatam que as alergias aos ácaros são a alergia mais prevalente no Brasil, já que as condições climáticas favorecem o seu crescimento e proliferação na poeira doméstica. O que podemos observar no presente estudo é que os alérgenos de maior prevalência nos moradores tanto da zona urbana quanto da zona rural foram os ácaros da poeira domiciliar (*Dermatophagoide pteronyssinus*, 31%; *Dermatophagoide farinae*, 15%; *Blomia tropicalis*, 19%), seguido pelo epitélio de gato e mix de gramíneas (ambas 13%).

Dutra⁽⁶⁾ relata que alergias respiratórias por hipersensibilidade aos ácaros estimulam uma inflamação crônica ao indivíduo que está diariamente exposto a esses e outros alérgenos. Essa hipersensibilidade é um fator de risco ao desenvolvimento de doenças respirató-

rias, principalmente a asma.⁽²⁴⁾ O presente estudo demonstra que os principais alérgenos que demonstraram maior prevalência foram os ácaros *D. pteronyssinus*, *B. tropicalis* e *D. farinae* conforme observamos na Figura 1. O estudo apresentou uma não relação da asma com a atopia aos oito tipos de alérgenos testados, já que podemos observar que a prevalência da asma foi maior na região urbana e a prevalência atópica não teve diferença entre as duas regiões, conforme observamos na Tabela 3.

Como principal limitação ao estudo, citamos a inexistência de ácaros após análise de classificação das espécies de ácaros coletadas nas residências no momento do teste cutâneo. Tal inexistência, possivelmente seja devido ao método de armazenamento da poeira domiciliar, resultando na degradação das espécies ácaros.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As doenças respiratórias vêm aumentando em consequência da poluição ambiental e fatores genéticos, juntamente com as alergias que ajudam a desencadear doenças como asma e rinite alérgica. Os resultados do estudo apresentam que há uma maior prevalência de asma na região urbana, onde os fatores ambientais estão mais presentes. Apesar de os ácaros da poeira doméstica serem desencadeadores da asma, os dados de atopia a ácaros não demonstraram distinção entre a região urbana e rural.

Abstract

Objective: To evaluate the prevalence of respiratory diseases and atopy in two distinct samples of Caxias do Sul-RS. **Methods:** A descriptive-analytical cross-sectional study was carried out in a population characterized as urban and rural in the municipality of Caxias do Sul, RS, from March to June 2018. For characterization of the sample and evaluation of respiratory diseases, a structured interview on the subject, along with the Skin Prick Test, containing nine of the leading triggers for allergic respiratory diseases. **Results:** 100 individuals participated in the study, 57% belonging to the urban area and 43% belonging to the rural area. Of the total, 71% of the evaluated women are female, with a mean age of 43.3±15.7 years. The prevalence of total asthma was 10%, with a higher frequency in the urban population (80%), and a higher recurrence rate (100%), medical visits (87.5%) and medication use (75%) in the last 12 months. In the evaluation of atopy, there was a positive 62% in the general setting, and there was no difference between the groups evaluated ($p=0.579$). The positivity indexes were higher among the house dust mite group (*Dermatophagoide pteronyssinus*, 31%, *Dermatophagoide farinae*, 15%, *Blomia tropicalis*, 19%), followed by cat epithelium and grass mix (both 13%). **Conclusion:** The prevalence of asthma has a higher frequency in the urban zone, but without differentiation in the prevalence of atopy. Among the groups, house dust mites are the most prevalent reagents, followed by cat and grass epithelium.

Keywords

Allergy; asthma; rhinitis; mites

REFERÊNCIAS

- Magro IOFD, Galli A, Castelli TL. Avaliação respiratória de crianças com e sem diagnóstico de asma. *Revista FisiSenectus*. 2013;1(2):47-55. <http://dx.doi.org/10.22298/rfs.2013.v1.n2.1550>.
- Bimestral P. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma-2012. *J Bras Pneumol*. 2012; 38, Suplemento 1, p. S1-S46.
- do Amaral LM, Palma PV, Leite ICG. Evolução das políticas públicas e programas de controle da asma no Brasil sob a perspectiva dos consensos. *J Bras Pneumol*. 2012;38(4):518-25. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132012000400015&lng=en.
- Fernandes Sde S, Andrade CR, Caminhas AP, Camargos PA, Ibiapina Cda C. Prevalence of self-reported smoking experimentation in adolescents with asthma or allergic rhinitis. *J Bras Pneumol*. 2016 Apr;42(2):84-7. doi: 10.1590/S1806-37562015000000296.
- Souza DS, Noblat LdACB, de Moura Santos P. Factors associated with quality of life in patients with severe asthma: the impact of pharmacotherapy. *J Bras Pneumol*. 2015;41(6):496-501. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562015000004545>. Correction in: *J Bras Pneumol*. 2017;43(1): 80.
- Dutra MS, Roncada C, da Silva GL, Ferla NJ, Pitrez PM. Mite Fauna Assessment in Houses of Two distinct Socioeconomic Groups From Southern Brazil. *J Med Entomol*. 2018;55(3):620-625. doi:10.1093/jme/tjx239.
- Guedes JF, Pinheiro RB, Alves FA, Utagawa CY. Participação da Imunogenética no Tratamento da Asma Brônquica: a vacina de Anti-IgE. *Cadernos UniFOA*. 2017;3(6):73-9.
- Sousa RB, Medeiros D, Sarinho E, Rizzo JÁ, Silva AR, Bianca ACD. Risk factors for recurrent wheezing in infants: a case-control study. *Rev. Saúde Pública [Internet]*. 2016;50:15. <https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2016050005100>.
- Cabral AL, Sousa AW, Mendes FA, Carvalho CR. Phenotypes of asthma in low-income children and adolescents: cluster analysis. *J Bras Pneumol*. Jan-Feb 2017;43(1):44-50. doi: 10.1590/S1806-37562016000000039. [Article in English, Portuguese].
- Roncada C, de Oliveira SG, Cidade SF, Sarria EE, Mattiello R, Ojeda BS, et al. Burden of asthma among inner-city children from Southern Brazil. *J Asthma*. 2016;53(5):498-504. doi:10.3109/02770903.2015.1108438.
- Soldera K, Bugança BM, Oliveira AS, Dias CP, Pitrez PM, Roncada C. Teste cutâneo em doenças alérgicas: uma revisão sistemática. *Sci. med*; 2015;25(1):78-87. DOI: <http://dx.doi.org/10.15448/1980-6108.2015.1.19791>.
- Damasceno E, Costa-Carvalho BT, Solé D, Wandalsen GF. Custos diretos e indiretos da asma: revisão de literatura. *Rev. bras. alerg. imunopatol*. 2012;35(6):234-40.
- Solé D, Rosário Filho NA, Sarinho ES, Camelo-Nunes IC, Barreto BAP, Medeiros ML, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: nine-year follow-up study (2003-2012). *J. Pediatr. (Rio J.) [Internet]*. 2015;91(1):30-35. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572015000100030&lng=en.
- Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC. Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Rev Paul Pediatr*. 2014;32(1):114-125. doi:10.1590/s0103-05822014000100018.
- Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK; ISAAC - Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(5):341-346. doi: 10.2223/JPED.1521 [artigo em português e Inglês].
- Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Critério de classificação econômica Brasil (CCEB). Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). 2013.
- Asher M, Keil U, Anderson H, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995 Mar;8(3):483-91. doi: 10.1183/09031936.95.08030483.
- Godinho R, Lanza M, Godinho A, Rodrigues A, Assiz T. Frequência de positividade em teste cutâneo para aeroalérgenos. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2003;69(6):824-8. <https://doi.org/10.1590/S0034-72992003000600016>.
- IBGE. Coordenação de Trabalho e Rendimento. Pesquisa nacional por amostra de domicílios: Síntese de Indicadores 2009. Rio de Janeiro: IBGE. 2010, 288p.
- Malta DC, Moraes Neto OL, Silva Junior JB. Apresentação do plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil, 2011 a 2022. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2011;20(4):425-438. <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742011000400002>.
- Neves MCLC, Neves YCS, Mendes CMC, Bastos MN, Camelier AA, Queiroz CF, et al. Avaliação de atopia em portadores de DPOC. *J Bras Pneumol*. 2013;39(3):296-305.
- Roberto J, Jardim B, Rufino R. I Consenso Brasileiro de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). *J Pneumol*. 2000;26(Supl 1):1.
- Vianna NA, Andrade LR, Souza-Machado A, Saldiva PH. Uma proposta de intersetorialidade para investigar poluição atmosférica e alergias respiratórias. *Gazeta Médica da Bahia*. 2008;78(2):86-92.
- Roncada C, Oliveira SG, Cidade SF, Rafael JG, Ojeda BS, Santos BRL, et al. Asthma treatment in children and adolescents in an urban area in southern Brazil: popular myths and features. *J Bras Pneumol*. 2016;42(2):136-142.
- Nunes A, Ladeira F. Asma alérgica: etiologia, imunopatologia e tratamento. Monografia apresentada à Universidade Fernando Pessoa-Faculdade de Ciências e Saúde Porto. 2011.
- Ferreira MB. Imunoterapia com ácaros. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*. 2015;23(2):79-87. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0871-97212015000200003&lng=pt.

Correspondência

Shaiane Aline Cunico

Rua Os Dezoito do Forte, 2366 - São Pelegrino
95020-472 - Caxias do Sul - RS
Fone: (54) 2101-6000

Proposta de escala colorimétrica para inspeção visual do grau de hemólise em bolsas de concentrado de hemácias

Colorimetric scale proposal for visual inspection of the hemolysis degree in red cells concentrate bags

Adriana Guimarães Estácio¹
Thais Bezerra de Figueiredo²
Jeovaci Moreira de Souza³
Neidiane Farias Ramos³
Lacy Cardoso de Brito Junior⁴

Resumo

Objetivo: Os concentrados de hemácias não estão livres de lesões de estoque, sendo a mais comum a lise das hemácias. Criar uma escala colorimétrica para inspeção visual do grau de hemólise de concentrados de hemácias. **Métodos:** Foram utilizadas 102 bolsas de concentrados de hemácias (n=36), concentrados de hemácias pobres em leucócitos (n=36) ou de concentrados de hemácias desleucotizadas (n=36), com até 28 dias da produção, em condições padrões de armazenamento e da rotina da Fundação Hemopa. Os valores de hemoglobina e hematócrito foram lidos em contador automatizado. O grau de hemólise foi realizado em amostras de 5 mL do segmento das bolsas, com leitura em espectrofotômetro. O teste de hemólise foi realizado com três gotas de amostras do segmento das bolsas, em tubo seco, adição de 4 mL de solução fisiológica, centrifugação e inspeção visual do sobrenadante (estudo duplo-cego). Para a confecção da escala colorimétrica foram utilizados os resultados de grau de hemólise e teste de hemólise (n=36) e registro fotográfico dos vários níveis de grau de hemólise das bolsas. Para a validação da escala colorimétrica foram realizados grau de hemólise e teste de hemólise para as bolsas restantes (n=66), e os resultados comparados com a escala proposta (estudo duplo-cego). **Resultados:** Apenas 7,5% (5/66) das bolsas testadas foram negativas para o teste de hemólise clássico (visual), e positivas quando reavaliadas na escala colorimétrica proposta. **Conclusão:** A escala colorimétrica proposta mostrou-se simples e reproduzível para definição de teste de hemólise e o grau de hemólise para concentrados de hemácias.

Palavras-chave

Hemólise; Serviço de Hemoterapia; transfusão de eritrócitos

INTRODUÇÃO

A transfusão de hemocomponentes hoje é um método bastante seguro, contudo não é livre de eventos adversos.⁽¹⁻⁵⁾ Para que um hemocomponente chegue adequado e seguro ao seu destino final, o sangue percorre várias etapas submetidas a rígido controle, que vão desde a captação de doadores, triagem clínica e sorológica, coleta do sangue, processamento, controle de qualidade, armazenamento, distribuição e, por fim, a hemotransfusão. É o chamado ciclo do sangue.⁽⁶⁻¹⁰⁾

O processamento das bolsas de sangue total e o armazenamento dos concentrados de hemácias (CH) mui-

tas vezes podem ocasionar lesões celulares em hemácias (hemólise) decorrentes de traumas físicos do processamento (centrifugação e separação dos hemocomponentes) ou do próprio armazenamento destes produtos (tempo de estocagem e temperaturas inadequadas) e que, em muitos casos, são imperceptíveis ao exame de olho desarmado.^(8,10-15)

Visando minimizar estes efeitos indesejáveis, a legislação brasileira, por meio da Portaria nº 158/201616, estabeleceu que 1% do total de bolsas de CH deve passar por rigorosos testes colorimétricos para verificar o grau de hemólise do produto no setor de controle de qualidade dos hemocentros. Contudo, como nem sempre estes produtos

¹ Biomédica. Mestre pelo Programa de Pós-graduação Mestrado Profissional em Análise Clínicas pela Universidade Federal do Pará (UFPA), Gerente do Controle de Qualidade da Fundação Hemopa. Belém-PA, Brasil.

² Enfermeira. Especialista em Hematologia e Imunologia pela Universidade Federal do Pará (UFPA), Servidora da Fundação Hemopa. Belém-PA, Brasil.

³ Biomédico(a). Especialista em Hematologia e Imunologia pela Universidade Federal do Pará (UFPA), Servidor da Fundação Hemopa. Belém-PA, Brasil.

⁴ Doutor / Universidade Federal do Pará (UFPA). Belém-PA, Brasil. (Professor / Pesquisador).

Instituição: Universidade Federal do Pará (UFPA). Belém-PA, Brasil.

Recebido em 20/01/2019

Artigo aprovado em 24/03/2020

DOI: 10.21877/2448-3877.202000816

são utilizados de imediato, torna-se necessária a retestagem dos mesmos (teste de hemólise) após o armazenamento sob refrigeração do produto.^(11,12,14)

Esta retestagem, teste de hemólise, é feita normalmente após o descongelamento de bolsas de CH no serviço de distribuição de um hemocentro antes de sua liberação para transfusão, ou em situações de reintegração do produto por falta de uso ao estoque do hemocentro.^(11,15) Em todos estes casos, o teste de hemólise tem caráter qualitativo, baseando-se unicamente na inspeção visual empírica, a olho desarmado, da coloração do plasma proveniente da bolsa após centrifugação e diluição da amostra em soro fisiológico, tendo alto risco de falsos positivos ou falsos negativos dependentes da experiência do observador.^(11,14)

Assim, diante do caráter empírico do teste de hemólise e o risco de presença de hemólise, este estudo propôs a criação de uma escala colorimétrica de inspeção visual que correlacione o teste de hemólise com grau de hemólise em bolsas de CH.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostras

Para a criação da escala colorimétrica que associasse o grau de hemólise com o teste de hemólise foi utilizado um total de 102 bolsas de concentrados de hemácias (n=36), concentrados de hemácias pobres em leucócitos (n=36) ou de concentrados de hemácias desleucotizados (n=36) com até 28 dias da sua produção, mantidas em condições padrões de armazenamento e oriundas da rotina para grau de hemólise da Gerência de Controle de Qualidade (GECOQ) do Hemocentro Coordenador da Fundação Hemopa, no período de setembro a outubro de 2015.

Teste de Grau de Hemólise

Para a determinação do grau de hemólise foram utilizadas 12 amostras de cada tipo de bolsa de concentrados de hemácias (n=36), sempre em duplicata, das quais foram obtidos 2 mL de amostras de segmentos das bolsas de concentrados de hemácias (CH), concentrados de hemácias pobres em leucócitos (CHPL), ou de concentrados de hemácias desleucotizados (CHD), para a realização da leitura da hemoglobina total e hematócrito em contador hematológico automatizado Sysmex Modelo KX 21N (Roche, Long Grove, USA).

Em seguida foram coletados 10 mL de amostras do segmento das bolsas de CH, CHPL ou CHD que, posteriormente, foram centrifugados a 2.500 RPM por 15 minutos para obtenção do sobrenadante. Seguiram-se diluições do sobrenadante em água destilada na proporção de 1/10 para a determinação da hemoglobina livre no plasma por análise fotocolorimétrica em filtros de 370, 415, 510 e 600 nm,

em espectrofotômetro Spectronic™ 20 MV (Thermo Fisher Scientific, Madison, USA), e posterior cálculo do grau de hemólise em planilha do *software* Bioestat 5.3 (2012), para obtenção do resultado final em porcentagem. Foram tomados como valores aceitáveis < 0,6% para as amostras negativas para o grau de hemólise e ≥ 0,6% para as amostras positivas, conforme padronizado pela gerência de controle de qualidade da Fundação Hemopa.

Teste de Hemólise

Para a determinação do teste de hemólise foram utilizadas as mesmas 12 amostras de cada tipo de bolsa de concentrados de hemácias (n=36), sempre em duplicata, das quais foram obtidas três gotas (150 µL) de amostras do segmento das bolsas de CH, CHPL ou CHD em tubo seco, com a adição posterior de 4 mL de solução fisiológica a 0,9%, homogeneização e centrifugação a 3.000 rpm por dez minutos para posterior inspeção do sobrenadante a olho desarmado (método padrão), para verificação de hemólise e/ou sedimentação de hemácias, por dois observadores em estudo duplo-cego.

Confecção da escala colorimétrica de correlação entre o grau de hemólise e o teste de hemólise

Para a determinação da escala colorimétrica entre o grau de hemólise e o teste de hemólise foram utilizadas primeiramente 12 amostras de cada tipo de bolsa de concentrados de hemácias (n=36), sempre em duplicata, para a determinação do padrão do grau de hemólise e teste de hemólise.

Em seguida foi realizado o registro fotográfico dos vários tubos contendo amostras com os vários níveis de grau de hemólise das bolsas de CH, CHPL ou CHD, usando-se máquina digital Sony G3 (Sony Corporation, USA), sem uso de filtros ou correção de imagem.

A escala colorimétrica, em si, foi confeccionada utilizando-se duas ferramentas do MacBook Air (Appel, USA). A primeira ferramenta foi a "Fromatting Palette", opção Colors, Welghts, and Fills com as subopções "Color - More Colors Dosador"; em seguida, a ferramenta utilizada foi o "Medidor de Cor Digital" opção "Exibir Valores Nativos", para a definição de diagramação de cores para (R) Red - Vermelho; (G) Green - Verde; (B) Blue - Azul.

Validação da escala colorimétrica de correlação entre testes de grau de hemólise e teste de hemólise

Para a validação da escala colorimétrica foram realizados testes de grau de hemólise e teste de hemólise para as bolsas de CH, CHPL ou CHD restantes (n=66), conforme descrito anteriormente, porém, com os resultados das leituras sendo comparados com a escala colorimétrica proposta, também em estudo do tipo duplo-cego.

Ética

Este estudo, por não envolver diretamente seres humanos, dados pessoais ou clínicos não foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa, apenas foi solicitada autorização para a realização do mesmo junto à Fundação Hemopa e assinatura de termo de compromisso sigilo de dados pelos autores.

RESULTADOS

Foi criada uma escala colorimétrica para a correlação entre teste de hemólise com seu respectivo correspondente do percentual (%) para o grau de hemólise, considerando-se como positivo os tubos com teste de hemólise de colorações correspondentes aos valores de grau de hemólise iguais ou superiores a 0,6% da massa eritrocitária (Figura 1).

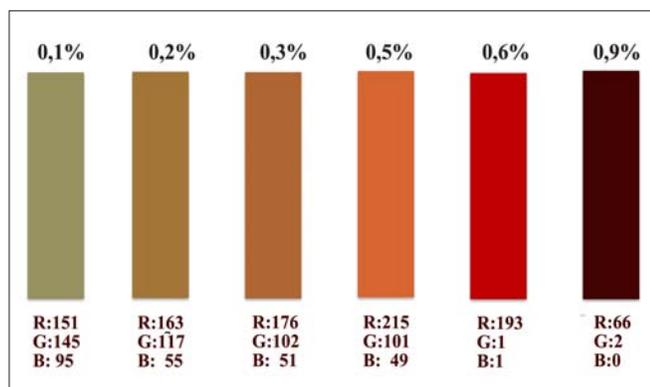


Figura 1. Escala colorimétrica para correlação entre o teste de hemólise e o seu percentual correspondente de grau de hemólise para inspeção visual de bolsas de concentrados de hemácias, concentrado de hemácias pobre em leucócitos e concentrados de hemácias desleucotizados: Diagramação de cores para o teste de hemólise: (R) Red - Vermelho, (G) Green - Verde, (B) Blue - Azul).

O total de bolsas de CH, CHD ou CHPL (n=64) testadas por método convencional, e concomitantemente por comparação com a escala colorimétrica proposta, através de estudo duplo-cego para os testes de grau de hemólise e teste de hemólise, mostrou que apenas 7,5% (5/66) dos concentrados de hemácias testados apresentavam resultados negativos para o teste de hemólise clássico (visual), porém, quando estas mesmas amostras foram reavaliadas com o uso da escala colorimétrica, os mesmos apresentaram grau de hemólise com leitura $\geq 0,6\%$ da massa eritrocitária, devendo então ser descartados se considerada a escala colorimétrica proposta.

DISCUSSÃO

No Brasil, nas últimas quatro décadas, muito foi investido em tecnologia, treinamentos e programas de quali-

dade para os centros de hemoterapia. Contudo, embora os avanços tecnológicos para a segurança transfusional do paciente tenham sido grandiosos, como, por exemplo, com a criação dos NATs, ainda hoje existem procedimentos simples, não menos importantes, como o teste de hemólise, necessário para a liberação de bolsas de hemocomponentes, que é totalmente empírico e impreciso, gerando assim risco à saúde do paciente por possibilitar o surgimento de reações transfusionais imediatas caso o produto liberado esteja hemolisado.^(4,8-10,13,17,18)

Nestes casos de transfusão de bolsas de CH hemolisados, a reação transfusional é do tipo imediata, de caráter não imune, com ocorrência em até 24 horas após iniciado o procedimento transfusional,^(2,6-10,13,14) com a patogênese da hemólise nas bolsas de CH normalmente associada a condições inadequadas de armazenamento, que geram lesões de estocagem das hemácias (bioquímicas ou morfológicas) e/ou associadas a trauma físico, isto é, transporte incorreto das hemácias, ou circulação extracorporal.^(2,6,8,10,12)

Para alguns autores, porém, a hemólise normalmente observada em bolsas de CH, CHD ou CHPL e a consequente reação transfusional hemolítica não imune não acarretam danos severos ao organismo humano, mas apenas alteração na coloração do plasma e urina do paciente.^(7,12-15)

Para Carvalho et al.,⁽¹²⁾ por sua vez, a presença de hemoglobina livre em uma destas bolsas de hemocomponentes transfundidos pode gerar efeitos adversos em relação aos sistemas renal (nefrotoxicidade) e cardiovascular (efeito vasomotor).

Independente da opinião de diferentes autores, porém, segundo a Portaria nº 158,⁽¹⁶⁾ cerca de 1% do total de bolsas de concentrados de hemácias a ser dispensado para transfusão deve ser submetido a um teste específico (quantitativo) no setor de controle de qualidade dos hemocentros para verificar o grau de hemólise deste produto. Contudo, a mesma portaria deixa para o setor de distribuição de cada hemocentro a responsabilidade de testar os outros 99% de bolsas de CH a serem transfundidas.

Entretanto, esta última checagem para a presença de hemólise em bolsas de CH, o teste de hemólise, ainda hoje é realizado, de modo geral, por método empírico e impreciso, que avalia a presença de hemólise apenas de forma visual (olho desarmado) e totalmente dependente da experiência do observador. Neste sentido, diversos modelos de escala colorimétrica têm sido apresentados, contudo, a única recomendada é a escala colorimétrica apresentada pela Cruz Vermelha Americana.⁽²⁰⁾ Ainda assim, a mesma apresenta como principal limitação a sua própria apresentação e capacidade de reprodução gráfica (cópias).

Neste sentido, a escala colorimétrica proposta por nós apresenta como grande vantagem sobre as demais a capacidade de poder ser reproduzida fielmente graças à definição precisa das cores gráficas da mesma. E, ainda, por manter uma relação numérica entre o percentual do grau de hemólise com o resultado da inspeção visual do teste de hemólise, melhorando assim a segurança transfusional ao paciente.

Makroo et al.,⁽²¹⁾ porém, apresentaram em seus estudos os resultados de hemólise de hemácias em bolsas de CH por método automatizado (HemoCue) de forma mais precisa e com alta reprodutibilidade. No mesmo estudo, os autores mostraram ainda que a hemólise, nestes casos, é dependente do tempo de armazenamento das bolsas de CH, independente do conservante utilizado. Mostraram ainda que, mesmo assim, a hemólise máxima observada não excedia os limites permitidos pelas agências reguladoras americanas e europeias.

Janatpour et al.,⁽²²⁾ por sua vez, mostraram em seus estudos que a avaliação visual de hemólise em bolsas de CH, pelos métodos tradicionais, pode resultar em desperdício desnecessário de hemocomponente por ser um método muito impreciso. E que a utilização de métodos automatizados, como o HemoCue, oferece técnicas mais objetivas para avaliar a quantidade de hemoglobina plasmática e para definir o grau de hemólise na rotina de controle de qualidade dos hemocentros.

Estes métodos automatizados, contudo, são também bastante dispendiosos e difíceis de serem implantados para uso na rotina de muitos hemocentros e agências transfusionais do Brasil.

CONCLUSÃO

A proposição de uma escala colorimétrica para correlação entre o teste de hemólise com o percentual do grau de hemólise para bolsas de CH, CHPL e CHD mostrou-se um método simples, reproduzível, barato e rápido para a verificação do teste de hemólise, além de sua grande aplicabilidade na rotina de hemocentros e agências transfusionais em todo o Brasil.

Abstract

Objective: Red blood cell (RBC) concentrates are not free of stock lesions, the most common of which is lysis of RBC. Create a colorimetric scale for visual inspection of the degree of hemolysis of bag red blood cells. **Methods:** Eighty-two bags of RBC concentrates ($n = 36$), RBC concentrates poor in leukocytes ($n = 36$) or RBC concentrates desleucotizadas ($n = 36$) were used with up to 28 days of production, under standard storage conditions of the Hemopa Foundation routine. Hemoglobin and hematocrit values were read in automated counter. The degree of hemolysis performed in 5ml samples from the bag segment, with spectrophotometer reading. The hemolysis test was performed with three drops of bag segment samples, in a dry tube, addition of 4 mL of physiological solution, centrifugation and

visual inspection of the supernatant (double-blind study). To prepare the colorimetric scale used was the degree of hemolysis and hemolysis test results ($n = 36$) and photographic records of multiple levels of degree of hemolysis of bags. For the validation of the Colorimetric scale, hemolysis degree and hemolysis test were performed for the remaining bags ($n = 66$), and the results were compared with the proposed scale (double-blind study). **Results:** Only 7.5% (5/66) of the tested bags were negative for the classical (visual) hemolysis test, and positive when reevaluated on the proposed colorimetric scale. **Conclusion:** The proposed colorimetric scale was simple and reproducible for the definition of hemolysis test and the degree of hemolysis for RBC concentrates.

Keywords

Hemolysis; Hemotherapy Service; erythrocyte transfusion

REFERÊNCIAS

1. Bihl F, Castelli D, Marincola F, Dodd RY, Brander C. Transfusion-transmitted infections. *J Transl Med.* 2007 Jun 6;5:25. doi: 10.1186/1479-5876-5-25.
2. Callera F, Silva ACO, Moura AF, Melo DB, Melo CMT. Descriptions of acute transfusion reactions in a Brazilian transfusion service. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2004;26(2):78-83. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842004000200003>.
3. Carrazone CFV, Brito AM, Gomes YM. Importância da avaliação sorológica pré-transfusional em receptores de sangue. *Rev Bras. Hematol. Hemoter.* 2004;26(2):93-98. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842004000200005>.
4. Chiattoni CS, Pereira JPM, Langhi Junior DM, Rugani MA, Souza CA, Saraiva JCP, et al. Urgência na introdução do NAT: é fundamental não cometer os erros do passado. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2009;31(2):113-114. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842009000200015>.
5. Keller-Stanislawski B, Lohmann A, Gunay S, Heiden M, Funk MB. The german haemovigilance system - reports of serious adverse transfusion between 1997 and 2007. *Transfus Med.* 2009 Dec;19(6):340-9. doi: 10.1111/j.1365-3148.2009.00947.x.
6. Pedrosa AKKV, Pinto FJM, Lins LDB, Deus GM. Blood transfusion reactions in children: associated factors. *J. Pediatría.* 2013;89(4):400-406. doi:10.1016/j.jpmed.2012.12.009.
7. Macedo ED, Silveira VMJ, Athayde LA. Índice de reação transfusional em pacientes submetidos a transfusão em um hemocentro do Norte de Minas Gerais. *RBPcS.* 2015;2(2): 54-59.
8. Sousa Neto AL, Barbosa ML. Incidentes Transfusionalis imediatos: revisão integrativa da literatura. *Acta Paul Enferm.* 2012; 25(1):146-150. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002012000100025>.
9. Squires JE. Risk of transfusion. *South Med J.* 2011;104(11):762-169. doi:10.1097/SMJ.0b013e31823213b6.
10. Tinegate H, Birchall J, Gray A, Haggas R, Massey E, Norfolk D, et al. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions. Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force. *Br J Haematol.* 2012;159(2):143-153. doi:10.1111/bjh.12017.
11. Almac E, Ince C. The impact of storage on red cell function in blood transfusion. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007;21(2):195-208. doi: 10.1016/j.bpa.2007.01.004.
12. Carvalho EB, Borges EL, Carlos LMB, Silva MAM, Magalhães SMM, Gomes FVBAF, et al. Efeito da bomba de infusão de soluções sobre o grau de hemólise em concentrados de hemácias. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [Internet]. 2007 June; 29(2):149-152. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842007000200013&lng=en.
13. Bittencourt R, Costa J, Lobo JE, Aguiar FC. Consciously transfusion of blood products. Systematic review of indicative factors for blood components infusion's trigger. *Rev Bras Anesthesiol.* 2012;62(3):402-410. doi:10.1016/S0034-7094(12)70140-X.

14. Proietti ABFC, Cioffi JGM. Hemovigilância: verificação final da qualidade da transfusão. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2008;30(3): 173-74.
15. Regan F, Taylor C. Blood transfusion medicine. *BMJ.* 2002;325(7356):143-147. doi:10.1136/bmj.325.7356.143.
16. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria nº 158, de 04 de fevereiro de 2016. Redefine o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos. Brasília, Publicada em DOU, seção 3, p. 17, 05 de fevereiro de 2016.
17. Alter HJ, Klein HG. The hazards of blood transfusion in historical perspective. *Blood.* 2008 Oct 1;112(7):2617-26. doi: 10.1182/blood-2008-07-077370.
18. Junqueira PC, Rosenblit J, Hamerschlak N. História da Hemoterapia no Brasil. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2005;27(3):201-07. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext &pid=S1516-84842005000300013&lng=en.
19. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 34. Dispõe sobre as boas práticas do ciclo do sangue. Brasília, Publicada em DOU nº 113, 16 de junho de 2014.
20. American Red Cross Biomedical Services. Visual Inspection Reference Guide. Hemolysis. Red Cell and Whole Blood. The American Red Cross. Page 20. 21.4ja024 v-1.0. 2006.
21. Makroo RN, Raina V, Bhatia A, Gupta R, Majid A, Thakur UK, Rosamma NL. Evaluation of the red cell hemolysis in packed red cells during processing and storage. *Asian J Transfus Sci.* 2011 Jan;5(1):15-7. doi:10.4103/0973-6247.75970.
22. Janatpour KA, Paglieroni TG, Crocker VL, DuBois DJ, Holland PV. Visual assessment of hemolysis in red cell units and segments can be deceptive. *Transfusion.* 2004;44:984-989. doi:10.1111/j.1537-2995.2004.03315.x.

Correspondência

Lacy Cardoso de Brito Junior

Universidade Federal do Pará

Instituto de Ciências Biológicas

Laboratório de Patologia Geral Imunopatologia e Citologia (sala 303)

Av. Augusto Corrêa nº1 – Bairro Guamá

66075900 – Belém-PA, Brasil

Tel.: 55 91 3201 71 02

Fundação Hemopa

Prevalência de sífilis em pacientes atendidos no Laboratório de Análises Clínicas da Pontifícia Universidade Católica de Goiás em 2018

Prevalence of syphilis in patients attended at the Laboratory of Clinical Analysis of the Pontifical Catholic University of Goiás in 2018

Aline Leandro Silva¹
Fernanda Mota Rodrigues¹
Frank Sousa Castro²

Resumo

Objetivo: Apesar de o tratamento ser de fácil acesso e também eficaz, a sífilis permanece em nosso meio e por isso foi realizado um levantamento de dados sobre os casos de sífilis em pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) atendidos no Laboratório de Análises Clínicas da PUC-GO (LAC) no período de janeiro a dezembro de 2018. **Métodos:** Trata-se de um estudo quantitativo e retrospectivo. **Resultados:** Foi constatado um aumento de 3,6% do número total de casos em relação ao ano de 2014 e um maior índice de prevalência no sexo masculino (16,6%). Além disso, verificou-se que 51,1% dos casos de VDRL reagente do LAC- PUC em 2018 eram de pacientes em idade fértil com faixa etária entre 21 e 40 anos. **Conclusão:** Isso demonstra a necessidade de uma mudança mais profunda, não somente nas políticas de Saúde Pública, mas também na conscientização social sobre os riscos da mesma.

Palavras-chave

Sífilis congênita; *Treponema pallidum*; Prevalência

INTRODUÇÃO

A sífilis é uma infecção de caráter sistêmico e evolução crônica. Tem como agente etiológico a bactéria *Treponema pallidum*, que pode ser transmitida principalmente por contato sexual, mas também via transplacentária ou pelo canal do parto, caso a mãe possua alguma lesão genital, além de casos mais raros como acidentes de trabalho e transfusões. Dentro desse contexto, estudos demonstraram a porcentagem de 16% a 30% de infecção para indivíduos que tiveram contato sexual no período de trinta dias com uma pessoa portadora da doença.^(1,2)

Durante o quadro de evolução da sífilis e de acordo com sua forma de transmissão (adquirida ou congênita), ela apresenta diferentes sinais e sintomas. A sífilis adquirida se divide em primária, secundária e terciária, além das fases de latência, que podem ser recentes, em casos onde o tempo de diagnóstico da infecção é inferior a um ano, ou tardias, para quadros infecciosos com mais de um ano de existência.⁽³⁾

A sífilis primária apresenta como sinal clínico específico o cancro duro ou protossífiloma, presente no local da inoculação, em média três semanas após o contato com o agente. Já a sífilis secundária ocorre em um período médio de seis a oito semanas de latência, apresentando sintomas inespecíficos, como lesões mucocutâneas por todo o corpo, principalmente em regiões palmo-plantares e cavidade oral; já os sintomas gerais são incharacterísticos, como febre e anorexia. Por último, a fase terciária da doença, que se manifesta de forma mais agressiva ao organismo, incluindo lesões em forma de granuloma destrutivos (gomas) na pele e mucosa, alterações no sistema cardiovascular e nervoso, ossos, músculos e fígado.⁽³⁾

Dentre os sinais e sintomas da transmissão vertical da sífilis estão: anomalias congênitas, problemas de desenvolvimento neurológico, surdez, baixo peso, podendo levar inclusive ao parto prematuro e à morte fetal, sendo causa de 305 mil mortes perinatais anualmente no mundo todo.⁽⁴⁾

Vários métodos são adotados para o diagnóstico. As provas diretas são mais eficientes na fase inicial da doen-

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

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

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

Recebido em 29/05/2019

Artigo aprovado em 24/03/2020

DOI: 10.21877/2448-3877.20200855

ça, sendo demonstrada a presença do antígeno *Treponema pallidum*. São chamadas de provas diretas: microscopia em campo escuro, imunofluorescência direta e pesquisa em material corado. Já as provas indiretas são utilizadas nos demais estágios da doença e buscam detectar sorologicamente os anticorpos produzidos contra o *Treponema pallidum*. Os métodos não treponêmicos são utilizados para triagem e consistem em: *Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)* e *Rapid Plasma Reagin Test (RPR)*. Os testes treponêmicos são confirmatórios e, dentre eles, estão: *Fluorescent Treponema Antibody Absorbed (FTA-Abs)*, Teste de micro-hemaglutinação contra *Treponema pallidum* (TPHA), ELISA, Western Blot. Além disso, existem os testes rápidos por imunocromatografia, que são utilizados na triagem por serem um método qualitativo.⁽¹⁾

Em relação à conduta com o paciente infectado, desde 1943 a penicilina vem sendo usada no tratamento da sífilis, sendo a única droga considerada eficaz no tratamento de mulheres grávidas. A quantidade da medicação empregada no tratamento depende do estágio da infecção. Drogas como a ceftriaxona e azitromicina são consideradas de segunda linha para tratamento.⁽³⁾

Apesar da facilidade e eficácia do tratamento, a sífilis ainda desafia a saúde pública quanto ao seu controle e erradicação. Para a Organização Mundial da Saúde (OMS), as infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) atingem cerca de 340 milhões de indivíduos com faixa etária de 15 a 49 anos, sendo que a sífilis é mais comum nos países em desenvolvimento, atingindo cerca de 12 milhões de novos casos ao ano. O número de notificações no Brasil, em 2016, foi de 87.593 casos de sífilis adquirida, 37.436 casos em mulheres grávidas e 20.474 casos de sífilis congênita, dentre eles 185 casos de morte pela doença.^(1,5) Diante desse quadro foram notificados 506 casos de sífilis em Goiás no ano de 2005, sendo grande parte na faixa etária de 15 a 49 anos e do sexo feminino. Em 2006, esse número subiu para 544 casos e mostrou prevalência no mesmo grupo populacional.⁽⁶⁾

Esses dados confirmam a necessidade de um maior controle epidemiológico da doença. No Brasil, a sífilis congênita, por exemplo, se tornou doença de notificação compulsória somente em 1986 através da Portaria Ministerial nº 542. Antes disso, alguns estados adotavam apenas a política de notificar os casos de natimortos por sífilis congênita.⁽⁷⁾

Além disso, ainda existe um estigma sociocultural em relação às ISTs, pois estão moralmente associadas a grupos de risco como usuários de drogas e homossexuais. Essa mudança de comportamento é decorrente de um processo de transformação social no século XX, surgindo como uma forma de protesto contra o cenário político da época. O uso de drogas ilícitas e a liberalização sexual, por exemplo, agravou ainda mais o quadro epidemiológico da sífilis.⁽⁸⁾

Por isso, o número crescente de casos causa impacto nas ações do governo, gerando políticas de controle e tratamento para a doença. Como exemplo do impacto socioeconômico da sífilis está o Pacto pela Saúde, criado em 2006 e aprovado pelo Conselho Nacional de Saúde, que possui como uma de suas vertentes o Pacto pela Vida. Este, por sua vez, busca reduzir a transmissão vertical de sífilis e HIV, reduzindo consequentemente a mortalidade materno-infantil. Dentre outras políticas adotadas pelo governo estão atividades de educação permanente, controle das ações voltadas aos serviços de saúde, publicações e seminários a respeito do tema, entre outras.^(9,10)

Devido à sífilis ser um problema de saúde pública e ainda ser bastante negligenciada pela população, o presente estudo tem como finalidade realizar um levantamento de dados sobre a prevalência de casos de sífilis no ano de 2018 através de testes para diagnóstico realizados no Laboratório de Análises Clínicas da PUC-GO (LAC), buscando compreender, por meio de cálculos estatísticos, qual o perfil de maior incidência da doença no período estudado, além de analisar o perfil agudo ou crônico da doença entre os pacientes com sorologia positiva.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo de prevalência, retrospectivo, com dados coletados do programa PCLab online, onde foram analisados 1.482 prontuários de pacientes que realizaram os exames de VDRL e/ou FTA-Abs entre janeiro e dezembro do ano de 2018. Os resultados foram agrupados em uma planilha Excel de acordo com o sexo, faixa etária e sorologia dos pacientes. Os dados estatísticos foram calculados com o *software* BioEstat Versão 5.4 e todos os resultados obtidos foram relacionados com a literatura já existente sobre o tema proposto, utilizando como base de dados o SciELO, Google Acadêmico e Ministério da Saúde.

Ética

Esta pesquisa quantitativa faz parte do projeto de levantamento de dados sobre doenças transmissíveis e não transmissíveis de pacientes atendidos no laboratório clínico do curso de Biomedicina da PUC Goiás e outros laboratórios colaboradores. A pesquisa está resguardada pelo trabalho submetido à Plataforma Brasil, ao CEP da PUC Goiás sob o parecer de número 608.207 de 24/03/2014 e atende as exigências da Regulação 466/12.

RESULTADOS

A partir dos 1.482 registros colhidos, foram constatadas 182 amostras positivas (12,3%), com uma

prevalência de infecção de 16,6% para o sexo masculino (113/680) e de 8,6% para o sexo feminino (69/802), mostrando uma significância estatística em relação ao sexo masculino ($p < 0,001$). (Tabela 1)

Tabela 1 - Distribuição dos resultados de VDRL reagente e não reagente de acordo com o sexo

Sexo	VDRL + n %	VDRL - n %	Total n	p*
masculino	113 16,6%	567 83,4%	680	< 0,001
feminino	69 8,6%	733 91,4 %	802	

*Teste Qui-quadrado

Foram analisados pacientes de 0 a 93 anos, entre os quais a faixa etária de maior prevalência era de 21 a 40 anos, média de 28,7 (DP=16), correspondendo a 51,1% do total de casos positivos (93/182). (Gráfico 1)

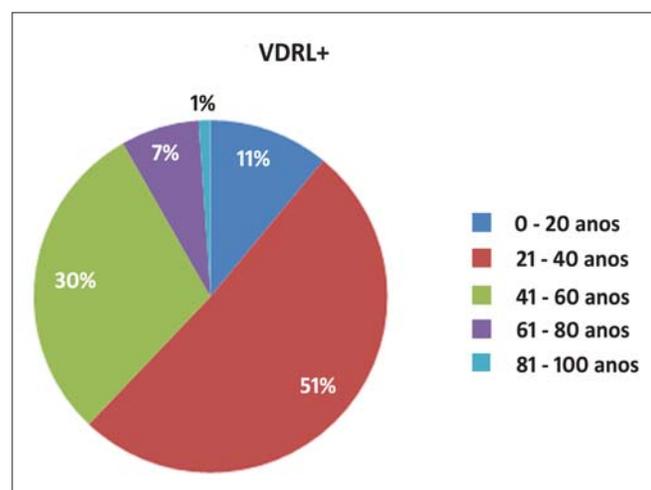


Gráfico 1. Porcentagem dos casos de VDRL positivo de acordo com as faixas etárias.

Verificou-se uma média de idade para sorologia positiva no sexo masculino de 36 (DP=16), sendo mais prevalente o número de casos em homens de idade entre 61 e 80 anos, conforme Gráfico 2. Já as mulheres do presente estudo com VDRL positivo possuíam média de idade de 38 anos (DP=16). (Tabela 2)

Tabela 2 - Número de casos de VDRL positivo de acordo com as faixas etárias

Faixa etária	VDRL +	Idade média
0- 20 anos	20	17,1 anos
21- 40 anos	93	28,7 anos
41- 60 anos	54	49,6 anos
61- 80 anos	13	66,5 anos
81- 100 anos	2	82 anos
Total	182	

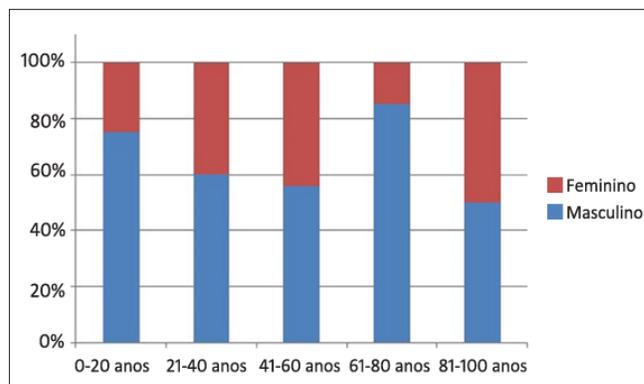


Gráfico 2. Sexo de maior prevalência por faixa etária (VDRL reagente).

Em relação à realização do FTA-Abs, dentre os 182 casos de VDRL positivos, 48 realizaram o teste confirmatório por solicitação médica. Paralelamente, dentre os 1.300 casos negativos para VDRL, 41 realizaram FTA-Abs. Dentre os 89 exames de FTA-Abs realizados diretamente, 21,3% desses pacientes estavam na fase aguda da doença, apresentando apenas anticorpos da classe IgM.

DISCUSSÃO

As ISTs são consideradas um problema de saúde pública mundial, e nesse contexto a reincidência dos casos de sífilis adquirida e congênita no século XXI se tornaram alarmantes. No Brasil, há uma estimativa de mais de 900 mil casos por ano, dentre os quais, 2,6% em gestantes.⁽¹¹⁾

De acordo com o Ministério da Saúde, no período de 2010 a 2018 foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) 479.730 casos de sífilis adquirida, com um aumento de dois casos por 100 mil habitantes em 2010 para 58,1 casos por 100 mil habitantes em 2017. Já em relação à sífilis congênita foi notificado um aumento de 3,6 vezes para o mesmo período.⁽¹²⁾

Corroborando com esse quadro foi constatada na presente pesquisa uma prevalência de 12,3% de casos positivos através do teste de triagem (VDRL) para pacientes atendidos no LAC-PUC em 2018, demonstrando um aumento do número de casos se comparado com o mesmo levantamento realizado durante o período de 2010 a 2014, no qual havia uma prevalência de 9,90% (2012), 8,14% (2013) e 8,70% (2014).⁽¹³⁾

Sobre a faixa etária, segundo o Ministério da Saúde, em 2017 houve uma prevalência de 35,3% de sífilis adquirida em indivíduos entre 20 e 29 anos e de 21,7% entre 30 e 39 anos.⁽¹²⁾ Já em relação ao estudo realizado, a faixa etária de maior prevalência permaneceu entre 21 e 40 anos, correspondendo a 51,1% dos casos de VDRL reagente do LAC- PUC em 2018.

Além disso, verificou-se que a infecção permanece com maior índice de prevalência no sexo masculino, passando de 9,79% entre os anos de 2010 e 2014 para 16,6% no ano de 2018. No entanto, esses números podem estar subestimados, visto que o número de homens que costumam procurar os serviços de saúde ainda é inferior ao de mulheres.⁽¹³⁾

Isso pode ser atribuído ao valor moral ainda existente sobre a doença, pois o preconceito é um dos fatores que levam à subnotificação dos casos. Sendo assim, as diferenças entre a saúde sexual feminina e masculina evidenciam marcas históricas e culturais sobre as ISTs e consequentemente dificultam o diagnóstico e tratamento.⁽¹⁴⁾

Vale ressaltar que, nos últimos anos, houve uma mudança de perspectiva sobre a gravidade das ISTs, além de mudanças comportamentais, como o uso de drogas e a liberalização sexual, por exemplo. Os avanços na terapêutica da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) aumentaram a perspectiva de vida dos infectados e geraram uma menor preocupação em relação à prevenção da doença, o que, consequentemente, contribuiu para a elevação dos casos de sífilis e demais doenças transmitidas através do sexo.⁽¹⁵⁾

Outros fatores que dificultam o controle dos índices de sífilis são: o baixo nível socioeconômico, falta de informação e acesso aos cuidados de saúde, não tratamento do parceiro infectado, prática sexual desprotegida, notificação incompleta dos casos e atraso na entrega de relatórios epidemiológicos.^(11,16)

No que concerne ao teste FTA-Abs, cujo método é a imunofluorescência indireta, destaca-se seu caráter confirmatório, pois o VDRL pode sofrer interferências em sua leitura, como o fenômeno de prozona e infecções cruzadas. No entanto, a titulação pelo teste não treponêmico (VDRL) possui papel importante, pois oferece informações sobre o curso e tratamento da infecção, indicando uma fase aguda ou crônica da doença.⁽¹⁷⁾

Desse modo, na presente pesquisa foi verificado que todos os 182 pacientes triados pelo teste de VDRL reagente tiveram diagnóstico confirmado por FTA-Abs, sendo 48 o número dos que realizaram o teste confirmatório por solicitação médica, os demais foram realizados para garantir maior segurança na liberação do laudo.

Por outro lado, 41 pacientes realizaram FTA-Abs tendo o teste de triagem (VDRL) não reagente. Portanto, foram realizados diretamente 89 testes treponêmicos (FTA-Abs), dos quais 21,3% desses pacientes apresentaram a fase aguda da doença (sífilis recente), com anticorpos apenas da classe IgM, e os demais possuíam anticorpos IgG ou de ambas as classes.

Embora seja uma doença de fácil prevenção e tratamento, a sífilis permanece como uma IST de difícil controle epidemiológico, quadro confirmado com os valores aqui

representados, com um aumento de 3,6% em um intervalo de quatro anos.

CONCLUSÃO

Após a análise desses resultados, constata-se que, após quase 80 anos da descoberta da Penicilina, ainda são necessárias novas estratégias de controle da sífilis não apenas nas políticas de Saúde Pública que incluam novos procedimentos para o pré-natal, acompanhamento dos parceiros e precisão na notificação dos casos, mas também na conscientização social sobre os riscos da mesma.^(11,13)

Enfatiza-se também a importância do tratamento do parceiro como forma de interromper a cadeia de transmissão, principalmente em relação à transmissão vertical da doença. Medidas que busquem a captação desses parceiros e uma extensão da assistência do pré-natal, por exemplo, visam a uma melhora desse quadro, visto que existe a possibilidade de reinfeção caso o tratamento não seja efetuado em conjunto.⁽¹⁸⁾

Além disso, vale ressaltar os altos índices de coinfeção entre sífilis e demais IST, principalmente sua associação com a infecção pelo HIV, o que agrava ainda mais esse quadro epidemiológico.⁽¹⁹⁾

Portanto, torna-se necessário uma ação conjunta entre governo e profissionais da saúde para melhores estratégias de rastreamento e acompanhamento da doença por meio de campanhas de conscientização que destaquem a importância da precaução individual e os riscos oferecidos por essa infecção, visando mudanças no atual contexto epidemiológico da sífilis.⁽²⁰⁾

Abstract

Objective: Although the treatment is easy to access and also effective, syphilis remains in our country, so a data collection was carried out on syphilis cases in patients from the Unified Health System (SUS) attended at the Laboratory of Clinical Analysis of PUC-GO (LAC) from January to December 2018. **Methods:** This is a quantitative and retrospective study. **Results:** There was a 3.6% increase in the number of cases in relation to 2014 and a higher prevalence rate in males (16.6%). In addition, it was found that 51.1% of the cases of reactive VLDL of the LAC-PUC in 2018 are of patients of fertile age, with age between 21 and 40 years. **Conclusion:** This demonstrates the need for a more profound change, not only in Public Health policies, but also in social awareness about the risks of the same.

Keywords

Congenital syphilis; Treponema pallidum; Prevalence

REFERÊNCIAS

- Garcia FLB. Prevalência de sífilis em adolescentes e jovens do sexo feminino no estado de Goiás. [dissertação]. Goiás: Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública. Universidade Federal de Goiás; 2009.
- Lafond RE, Lukehart SA. Biological basis for syphilis. Clin Microbiol Rev. 2006;19(1):29-49. doi:10.1128/CMR.19.1.29-49.2006

3. Avelleira JCR, Bottino G. Sífilis: Diagnóstico, tratamento e controle. An. Bras. Dermatol. [Internet]. 2006 Mar;81(2):111-126. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962006000200002&lng=en.
4. Cerqueira LRP, Monteiro DLM, Taquette SR, Rodrigues NCP, Trajano AJB, Souza FM, et al. The magnitude of syphilis: From prevalence to vertical transmission. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2017;59:e78. doi:10.1590/S1678-9946201759078.
5. Brasil, Ministério da Saúde 2017. Boletim Epidemiológico: Sífilis. Secretaria de Vigilância em Saúde, 48(36):5-20.
6. Macedo Filho JV. Prevalência de sífilis em gestantes no estado de Goiás triadas pelo programa de proteção a gestante Janeiro de 2005 a Dezembro de 2007. 2008. 52 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade de Brasília, Brasília, 2008. Acessível em: <https://repositorio.unb.br/handle/10482/4890>.
7. Tayra A, Matida LH, Saraceni V, Paz LC, Ramos Jr AN. Duas décadas de vigilância epidemiológica da sífilis congênita no Brasil: a propósito das definições de caso. DST – J bras Doenças Sex Transm. 2007;19(3-4):111-119.
8. Griebeler APD. A concepção social da Sífilis no Brasil: Uma releitura sobre o surgimento e a atualidade. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do certificado de Especialização em Saúde Pública. Repositório Digital 2009; 3-71. Acessível em: <http://hdl.handle.net/10183/17934>.
9. Magalhães DMS, Kawaguchi IAL, Dias A, Calderon IMP. Sífilis materna e congênita: ainda um desafio. Cad. Saúde Pública [online]. 2013;29(6):1109-1120. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2013000600008>.
10. Nasser MA, Nemes MIB, Andrade MC, Prado RRD, Castanheira ERL. Assessment in the primary care of the State of São Paulo, Brazil: incipient actions in sexual and reproductive health. Rev Saude Publica. 2017 Aug 17;51:77. doi: 10.11606/S1518-8787.2017051006711.
11. Pires A, Oliveira D, Rocha G, Santos A. Ocorrência de sífilis congênita e os principais fatores relacionados aos índices de transmissão da doença no Brasil da atualidade - Revisão da literatura. Rev Uningá Review. 2014;19(1):58-64. Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1522>.
12. Brasil, Ministério da Saúde 2018. Boletim Epidemiológico: Sífilis. Secretaria de Vigilância em Saúde, 49(45):12.
13. Rizzo IRC, Miranda COP, Dos Santos TR. Panorama da sífilis em Goiânia segundo levantamento realizado no laboratório clínico da PUC Goiás entre 2010 e 2014. Revista EVS - Revista de Ciências Ambientais e Saúde, Goiânia, v. 45, p. 66-70, jun. 2018. Disponível em: <http://seer.pucgoias.edu.br/index.php/estudos/article/view/5260>.
14. Costa NCCS. Análise da Representação Social do processo saúde-doença da Sífilis adquirida em mulheres em idade fértil. 2018. 67 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Amazonas - Universidade do Estado do Pará, Manaus, 2018. Acessível em: <https://tede.ufam.edu.br/handle/tede/6416>.
15. Ferreira O, Lisboa C, Ramos FM, Azevedo F. Sífilis numa consulta de infecções sexualmente transmissíveis - Análise de 880 doentes. Rev. SPDV. 2012;70(1):90-104.
16. Carvalho GP. Sífilis: a importância investigatória e sua cadeia de transmissão. Relato de experiência em estratégia de saúde da família. 2015. 62 f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Saúde Comportamento) - Universidade Católica de Pelotas, Pelotas.
17. Ferreira LJM. 2013. Infecção por *Treponema pallidum*: análise sorológica e pesquisa de DNA. Dissertação de Mestrado, Universidade Nova de Lisboa. 20-21 p.
18. Oliveira DR, Figueiredo MSN. Abordagem conceitual sobre a sífilis na gestação e o tratamento de parceiros sexuais. Enfermagem em Foco, [S.l.], v. 2, n. 2, p. 108-111, maio 2011. Disponível em: <http://revista.cofen.gov.br/index.php/enfermagem/article/view/106>.
19. Luppi CG, Gomes SEC, Silva RJC, Ueno AM, Santos AMK, Tayra Â. Fatores associados à coinfeção por HIV em casos de sífilis adquirida notificados em um Centro de Referência de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids no município de São Paulo, 2014. Epidemiol. Serv. Saúde [Internet]. 2018;27(1): e20171678. <https://doi.org/10.5123/s1679-49742018000100008>.
20. Ramos LMQC, Alves GP, Martins FSS, Faria EF, Arruda AC, Correa Neto DF. Cancro de Rollet - a reemergência da sífilis e sua associação com outras IST. Rev Med Minas Gerais 2016;26 (Supl 5): S145-S148.

Correspondência

Frank Sousa Castro

Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Av. Universitária 1.440, Setor Universitário
4605-010 – Goiânia-GO, Brasil
Fone: +55 62 3946-1000

Ocorrência de anemia em idosos atendidos na Estratégia da Saúde da Família em Aparecida de Goiânia, Goiás

Occurrence of anemia in elderly serverd by the Family Health Strategy in Aparecida de Goiânia, Goiás

Patrícia Nunes da Silva¹
Ana Cláudia Alves dos Santos¹
Sarah Ribeiro de Oliveira¹
Hanstter Hallison Alves Rezende²
Murilo Barros Silveira³
Flávia Martins Nascente⁴
Sérgio Henrique Nascente Costa⁴
Juliana Boaventura Avelar⁶

Resumo

Objetivo: Avaliar a ocorrência de anemia e presença de enteroparasitos relacionados a condições socioeconômicas e demográficas em idosos atendidos na Estratégia Saúde da Família (ESF) no município de Aparecida de Goiânia, Goiás, Brasil. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal, realizado com idosos atendidos na ESF do município de Aparecida de Goiânia. Foram coletadas fezes frescas e recém-eliminadas, as quais foram processadas pela técnica de Hoffman, Pons e Janer de 24 horas e coletadas amostras de sangue analisadas no aparelho automatizado Pentra 60®. Realizou-se análise estatística pelo programa BioEstat® versão 5.1 com medidas de associação *odds ratio* entre a presença de parasitos com a anemia, e as variáveis pesquisadas com o intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e nível de significância de 5% ($p < 0,05$). **Resultados:** Foram avaliados os materiais biológicos de 101 idosos, e, destes, 15 (14,8%) apresentaram anemia. O estado civil, sexo, renda familiar, número de pessoas em casa, ocupação, consumo de frutas, verduras e legumes e hábitos comportamentais não apresentaram significância em relação à anemia. As variáveis com associação significativa ($p < 0,005$) foram: nível baixo de escolaridade ($p=0,05$) e sedentarismo com consumo de álcool e/ou tabaco ($p=0,05$). Na análise das fezes encontrou-se positividade em uma amostra com presença de ovo de *Ascaris lumbricoides*. **Conclusão:** Os dados sobre a ocorrência de anemia podem variar bastante, dependendo da região e população estudada. O presente estudo demonstrou os fatores socioeconômicos e geográficos associados e baixa ocorrência de anemia e associação com parasitoses. A anemia não deve ser uma condição negligenciada durante o envelhecimento, portanto merece atenção e tratamento adequado.

Palavras-chave

Anemia; idoso; Saúde Pública

INTRODUÇÃO

O envelhecimento constitui um processo variável e complexo que engloba alterações morfológicas, fisiológicas, sociodemográficas e psicológicas. O idoso pode apresentar um aumento na suscetibilidade ao desenvolvimento de câncer, doenças autoimunes e infecciosas. Em comparação a indivíduos jovens, os idosos apresentam diversos eventos que os predispõem a infecções, condições que aumentam a morbidade e mortalidade. Essa alta suscetibilidade dos idosos está associada à

diminuição das funções do sistema imunológico, onde a população de linfócitos T é alterada devido à idade. Assim, a eficiência das células de defesa são prejudicadas.⁽¹⁾

Os enteroparasitos podem acometer idosos comprometendo o seu estado nutricional.⁽²⁾ Dentre os helmintos são os *Ascaris lumbricoides*, *ancilostomideos*, *Trichuris trichiura* e *Strongyloides stercoralis*, e os protozoários são *Entamoeba histolytica* e *Giardia intestinalis*, sendo estes prevalentes em áreas tropicais e subtropicais e em locais com falha no sistema de saneamento básico.⁽³⁻⁵⁾

¹Biomédica. Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUCGoiás. Goiânia-GO, Brasil.

²Biomédico. Docente do Curso de Biomedicina da Universidade Federal de Goiás, Campus Jataí. Jataí-GO, Brasil..

³Biomédico. Universidade Federal de Goiás. Goiânia-GO, Brasil.

⁴Docente do Curso de Biomedicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia-GO, Brasil.

⁵Pesquisadora do Departamento de Imunologia, Microbiologia, Parasitologia e Patologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, da Universidade Federal de Goiás (UFG). Goiânia-GO, Brasil.

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

Conflito de Interesses: Não há conflito de interesses.

Recebido em 19/06/2019

Artigo aprovado em 18/09/2019

DOI: 10.21877/2448-3877.201900872

Os idosos geralmente realizam diversas atividades domésticas no seu dia a dia, como a limpeza do quintal, o cultivo de hortas, o que pode favorecer a infecção parasitária. Os parasitos intestinais podem causar diversas patologias como obstrução intestinal, desnutrição, anemia ferropriva, diarreia e má absorção.⁽⁶⁾ A transmissão dos parasitos intestinais normalmente ocorre pela contaminação oral por cistos e ovos, pela água e pelos alimentos, e por mãos contaminadas com resíduos fecais de humanos e/ou de animais.⁽⁷⁻⁹⁾

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a anemia é uma condição na qual o conteúdo de hemoglobina do sangue está abaixo dos valores considerados normais para o sexo, idade, altitude e estado fisiológico.⁽⁹⁻¹¹⁾

A associação entre anemia e parasitoses intestinais constitui um tema de crescente interesse no âmbito da Saúde Pública, principalmente em crianças e idosos. As regiões de baixo nível socioeconômico e precárias condições de saneamento básico têm elevada prevalência de enteroparasitoses.^(12,13) Portanto, o objetivo do presente estudo é avaliar a ocorrência de anemia e de enteroparasitos relacionados a condições socioeconômicas e demográficas em idosos atendidos na ESF no município de Aparecida de Goiânia, Goiás, Brasil.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal com amostras de 101 idosos do município de Aparecida de Goiânia, Goiás, Brasil. Os idosos eram atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), por meio do Programa de Saúde da Família (PSF) nas Unidades Básicas de Saúde Santa Luzia, Jardim Olímpico e na Casa de Idosos das Acácias, entre janeiro de 2016 e dezembro de 2016.

A seleção dos idosos ocorreu de forma aleatória. Após esclarecimento e o consentimento em participar da pesquisa, todos os idosos foram convidados a assinar o TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) contendo os dados da pesquisa. Após a assinatura do TCLE, foi aplicado um questionário socioeconômico para avaliação dos hábitos alimentares, fatores demográficos e comportamentais. Em relação ao critério de inclusão, os idosos deveriam possuir 60 anos de idade ou mais, e foram excluídos os indivíduos com menos de 60 anos de idade.

Foram coletados uma amostra de fezes frescas e recém-eliminadas com o coletor estéril e 5 mL de sangue com anticoagulante EDTA de cada paciente. As amostras biológicas foram analisadas no Laboratório Clínico (LAC) da Pontifícia Universidade Católica de Goiás. As amostras de fezes foram processadas pela técnica parasitológica de Hoffman, Pons e Janer, de 24 horas, cujo princípio é a sedimentação espontânea em água destilada para pesquisa de cistos, ovos e larvas de parasitos.⁽¹⁴⁾ As amostras de

sangue foram homogeneizadas e analisadas no aparelho automatizado Pentra 60®, cujo princípio é a impedância. Os parâmetros avaliados foram a Hemoglobina, Volume Corpuscular Médio (VCM), Hemoglobina Corpuscular Média (HCM), Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média (CHCM) e amplitude de distribuição da série vermelha (RDW). Para identificar anemia foram analisados a série vermelha do hemograma em especial e o valor da hemoglobina cujos valores de referência sugeridos pelo fabricante do aparelho são: para homens adultos, de 13,0 g/dL e, para mulheres, de 12,0 g/dL. VCM: 80 fL a 100 fL, HCM: 27,00 pg a 34,00 pg, CHCM: 31,00 g/dL a 35,00 g/dL e RDW até 15%.⁽⁹⁾

As análises estatísticas foram realizadas no programa BioEstat® versão 5.1, sendo a relação entre a prevalência dos pacientes com anemias, que apresentavam ou não parasitos intestinais, efetuada por meio de análise descritiva e exploratória. A análise foi realizada por meio da medida de associação OR (*odds ratio*) entre a presença de parasitos com a presença de anemia, e as variáveis pesquisadas com o intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Com vistas ao cumprimento dos aspectos éticos e legais para pesquisa envolvendo seres humanos, preconizados pela Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (Brasil, 2013), o projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Rio Verde, tendo sido aprovado por meio do Parecer número 1.121.012.

RESULTADOS

Foram avaliados 101 idosos, sendo que 61,4% (n=62) eram do sexo feminino e 38,6% (n=39) do sexo masculino, com idade variando entre 60 e 85 anos. A prevalência de anemia foi constatada em 14,8% (n= 15) dos idosos, sendo 9,6% do sexo feminino e 23,0% do sexo masculino (Tabela 1).

Em relação aos dados socioeconômicos, níveis baixos de escolaridade foram associados à maior prevalência de anemia, correspondendo a 29,1% dos idosos, e em relação ao estado civil, renda mensal e profissão não apresentaram valores estatisticamente significativos ($p > 0,05$) (Tabela 1).

Na análise da prevalência de anemia em pacientes que declararam que já foram infectados por algum tipo de parasito, 60% apresentaram anemia ($p < 0,001$). A presença de anemia com os hábitos alimentares não teve significância estatística ($p > 0,05$) (Tabela 2). No total de 101 amostras analisadas, os resultados apontaram que 1,0% desses pacientes apresentaram infecção por *Ascaris lumbricoides*. Na avaliação da prevalência de idosos que são fumantes e fazem consumo de álcool, 35,7% (n=5, $p = 0,05$) apresentaram anemia (Tabela 3).

Tabela 1 - Análise da ocorrência de anemia em 101 idosos relacionados com fatores socioeconômicos e demográficos no município de Aparecida de Goiânia, Goiás, Brasil, 2016

		N Anêmico/total	%	OR	IC 95%	Valor p
Sexo	Feminino	6/62	9,6	-	-	-
	Masculino	9/39	23,0	-	-	-
	Total	15/101	14,8			
Estado Civil	Casado	7/42	16,6	0,9	0,3-2,8	0,816
	Solteiro	5/23	21,7	1,9	0,5-6,2	0,469
	Divorciado	3/16	18,7	1,4	0,3-5,6	0,924
	Viúvo	0/20	0	-	-	-
Escolaridade	Fundamental	5/60	8,3	0,2	0,1-0,8	0,05
	Médio	2/12	16,6	1,1	0,2-5,9	0,807
	Superior	1/5	20,0	1,4	0,1-14,0	0,754
	Não alfabetizado	7/24	29,1	3,6	1,1-11,0	0,05*
Renda familiar	< 1 SM	0/8	0	-	-	-
	1-3 SM	14/89	15,7	2,0	0,2-17,1	0,807
	= 4 SM	1/4	25,0	1,9	0,1-20,0	0,892
Ocupação atual	Aposentado	15/82	18,3	4,2	0,5-34	0,261
	Comerciante	0/4	0	-	-	-
	Limpeza	0/11	0	-	-	-
	Artesanato	0/3	0	-	-	-
	Segurança	0/1	0	-	-	-
Pessoas em casa	Sozinho	4/59	6,7	0,2	0,1-0,6	0,100
	2 pessoas	7/34	11,7	0,6	0,1-2,3	0,744
	> 3 pessoas	7/8	87,5	-	-	-

* significamente estatístico; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; valor estatístico (valor p)

Tabela 2 - Análise da ocorrência de anemia em 101 idosos relacionados com hábitos saudáveis no município de Aparecida de Goiânia, Goiás, Brasil, 2016

		N Anêmico total	%	OR	IC 95%	Valor p
Parasitoses anteriores		6/10	60,0	13,6	3,2-52,7	< 0,001*
Frutas	Frequentemente	12/68	17,6	2,1	0,5-8,1	0,403
	Ocasionalmente	5/32	15,6	1,1	0,3-3,5	0,879
	Não consome	0/1	0	-	-	-
Legumes e verduras	Frequentemente	7/55	12,7	0,7	0,2-2,0	0,707
	Ocasionalmente	5/35	14,3	0,9	0,2-2,9	0,859
	Não consome	3/11	27,2	2,4	0,5-10,4	0,436
Laticínios	Consome	14/86	16,2	2,7	0,3-22,4	0,566
	Não consome	1/15	6,6	0,3	0,1-3,0	0,566

* significamente estatístico; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; valor estatístico (valor p)

Tabela 3 - Análise da ocorrência de anemia em 101 idosos relacionados com hábitos comportamentais no município de Aparecida de Goiânia, Goiás, Brasil, 2016

	N Anêmico total	%	OR	IC 95%	Valor p
Sedentário sem consumo de álcool e/ou tabaco	6/39	15,4	1,1	0,3-3,2	0,866
Exercícios regulares sem consumo de álcool e/ou tabaco	1/24	4,1	0,2	0,1-1,5	0,174
Sedentário com consumo de álcool e/ou tabaco	5/14	35,7	4,3	1,2-15	0,05*
Exercícios regulares com consumo de álcool e/ou tabaco	3/24	12,5	0,8	0,2-3,0	0,966

* significamente estatístico; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confiança; valor estatístico (valor p)

DISCUSSÃO

Os idosos apresentam uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento de doenças comparados a indivíduos jovens. A anemia na população idosa pode ser resultado de uma má alimentação, baixa absorção de ferro, uso de medicação, doenças crônicas e infecção por enteroparasitos, além de que dados referentes à prevalência de anemia podem ser diferentes em regiões geográficas e estar relacionados às condições socioeconômicas.^(11,12)

No presente estudo, a prevalência de anemia ocorreu em 9,6% das idosas e 23% dos idosos, demonstrando uma maior prevalência em idosos do sexo masculino, o que corrobora com a literatura, que mostra aumento da anemia na população de idosos em ambos os sexos, sendo este aumento mais acentuado nos homens em comparação às mulheres.⁽¹¹⁾ Em um estudo descrito nos Estados Unidos em relação à anemia em idosos, foi demonstrada a prevalência de anemia de 11% em homens e 10,2% em mulheres. Em São Paulo (SP) foram encontrados 7,3% em homens e 7,9% em mulheres; em Porto Alegre (RS), 10,1% em homens e 8,1% em mulheres.⁽¹⁵⁻¹⁸⁾ A elevação da prevalência de anemia em idosos pode estar associada ao processo do envelhecimento, no qual a capacidade de produção hormonal dos rins está diminuída, não produzindo a eritropoietina adequadamente para estimulação da produção dos glóbulos vermelhos na medula óssea, levando ao decréscimo da produção de células sanguíneas.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

A desigualdade social associada ao grau de alfabetização destaca-se pela falta de conhecimento em relação à saúde, falta de higienização pessoal e moradia sem saneamento básico, onde esses indivíduos encontram maiores dificuldades na procura por serviços de saúde. No presente estudo, o baixo nível de escolaridade de 29,1% dos idosos foi associado à maior prevalência de anemia ($p=0,05$), um aumento em relação ao estudo realizado em Porto Alegre (RS), em que a prevalência de anemia em idosos com baixo nível de escolaridade foi de 9,7%.

Em relação ao estado civil, renda mensal e profissão não houve significância estatística com relação à presença de anemia, porém, em um estudo de Porto Alegre (RS), a significância estatística foi de $p > 0,6$. Esses dados reforçam que fatores socioeconômicos como o baixo nível de escolaridade, padrão de vida, higiene ambiental, renda mensal, prática alimentar e educação sanitária inadequada e deficiente são associados como fator na ocorrência dessa deficiência.^(17,19,20)

A escassez e má distribuição dos serviços que determinam práticas alimentares inadequadas e infecções parasitárias estão associadas ao baixo nível de escolaridade e poder aquisitivo da população.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ No exame parasito-

lógico, a positividade das amostras foi de 1,0%, sendo inferior à encontrada em Porto Alegre (RS) com 4,0%, e no Rio Grande do Sul (RS) com 19,3%. A presença de *Ascaris lumbricoides* neste estudo foi baixa em relação aos demais estudos, como o da cidade de Caldas Novas (GO).^(12,21,22) A anemia causada por helmintos, principalmente pelo *Ascaris lumbricoides*, é explicada pela ação espoliadora do parasito, podendo levar a uma hemorragia intestinal e à utilização de alguns nutrientes pelo parasito. Em adultos, as baixas taxas podem ser explicadas pelas mudanças dos hábitos de higiene e pelo desenvolvimento imunológico progressivo de longa duração contra os parasitos, porém, em idosos, como já descrito, o sistema imunológico não consegue realizar todas as suas funções adequadamente.^(23,24)

Ao se avaliar a presença de anemia em relação aos hábitos alimentares, não houve significância estatística, visto que a anemia mais comum em idosos é anemia por insuficiência de ferro, a qual pode estar associada a uma baixa ingestão de vitamina C presente em frutas e vegetais, sendo este o nutriente responsável pelo aumento da absorção do ferro dietético. Os hábitos alimentares são um fator de extrema importância para que o corpo consiga condições de manter a homeostasia, evitando a limitação de suas reservas e o enfraquecimento.⁽²⁵⁻²⁷⁾

Os resultados apontaram que 35,7% dos idosos fumam e fazem uso de álcool, apresentando anemia superior ao encontrado em outros estudos.^(17,22) O uso de álcool pode levar a alterações na medula óssea, afetando as linhagens de eritroides, que podem estar relacionados à diminuição de folato, causado por aumento da excreção urinária, menor absorção intestinal e menor captação a nível hepático, provocando anemia. Outra causa seria a diminuição da biodisponibilidade de ácido fólico e de vitamina B12. Quanto ao tabagismo e sua relação no consumo alimentar, tem sido avaliado em estudos experimentais que a nicotina e a exposição à fumaça do cigarro podem levar à perda de peso e à falta de apetite.^(3,28,29)

CONCLUSÃO

Os dados sobre a ocorrência de anemia podem variar bastante, dependendo da região e população estudada. O presente estudo demonstrou uma baixa ocorrência de anemia e enteroparasitos em idosos de Aparecida de Goiânia. Foi possível observar que os fatores associados à anemia neste grupo foi o baixo nível de escolaridade, o sedentarismo e o consumo de álcool e/ou tabaco. Estudos de prevalência são necessários para se avaliar a possível associação de parasitoses com a anemia em idosos. A anemia não deve ser uma condição negligenciada durante o envelhecimento, portanto, merece atenção clínica e tratamento adequado.

Agradecimentos

Agradecemos à Pontifícia Universidade Católica de Goiás e ao Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública pela disponibilização dos laboratórios para realização dos exames.

A Deus e aos nossos pais pelo apoio e paciência durante a realização do estudo.

Às Unidades Básicas de Saúde Santa Luzia, Casa dos Idosos de Acácias e Jardim Olímpico, por permitirem a coleta e dados, e aos idosos que aceitaram voluntariamente a participar da pesquisa.

Abstract

Objective: To evaluate the occurrence of anemia and presence of enteroparasites related to socioeconomic and demographic conditions in the elderly attending the Family Health Strategy (FHS) in the municipality of Aparecida de Goiânia, Goiás, Brazil. **Methods:** This is a cross-sectional study, conducted with elderly people attended at the FHS of Aparecida de Goiânia. Fresh, newly disposed stools were collected and processed by the 24-hour Hoffman, Pons, and Janer technique and blood samples were collected on the Pentra 60® automated device. Statistical analysis was performed using the BioEstat® version 5.1 program, with odds ratios, between the presence of parasites with the anemia and variables surveyed with the 95% confidence interval (95% CI) and level. significance level of 5% ($p < 0.05$). **Results:** The biological materials of 101 elderly individuals were evaluated, of which 15 (14.8%) presented anemia. Marital status, gender, family income, number of people at home, occupation, consumption of fruits, vegetables and behavioral habits were not significant in relation to anemia. The variables with significant association ($p < 0.005$) were: low level of education ($p = 0.05$) and physical inactivity with alcohol and / or tobacco consumption ($p = 0.05$). In the analysis of feces was found positivity in one sample, presence of egg *Ascaris lumbricoides*. **Conclusion:** Data on the occurrence of anemia may vary widely, depending on the region and population studied. We demonstrated the associated socioeconomic and geographic factors and low occurrence of anemia and association with parasites. Anemia should not be a neglected condition during aging, so it deserves proper attention and treatment.

Keywords

Anemia; Public Health; elderly nutrition

REFERÊNCIAS

1. Veras R. Envelhecimento populacional contemporâneo: demandas, desafios e inovações. *Rev Saúde Pública* 2009;43(3):548-54.
2. Hurtado-Guerrero AF, Alencar FH, Hurtado-Guerrero JC. Ocorrência de enteroparasitas na população geronte de Nova Olinda do Norte Amazonas, Brasil. *Acta Amaz.* [online]. 2005, vol.35, n.4, pp.487-490. Acessível em: <https://doi.org/10.1590/S0044-59672005000400013>.
3. Ely LS, Engroff P, Lopes GT, Werlang M, Gomes I, De Carli GA. Prevalência de enteroparasitos em idosos. *Rev. bras. geriatr. gerontol.* 2011;2(2015):637-46. Acessível em: <https://doi.org/10.1590/S1809-98232011000400004>.
4. Matos AS, Barros RCS, Gomes KVG, Nery AA, Casotti CA. Prevalência de parasitoses intestinais por Helmintos e Protozoários em idosos. *Rev. bras. geriatr. gerontol.* 2005;9(10):1-11. Acessível em: <https://doi.org/10.1590/1981-22562017020.160137>.
5. Ziegelbauer K, Speich B, Muezahl D, Bos R, Keiser J, Utzinger J. Effect of sanitation on soil-transmitted helminth infection: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2012 Jan;9(1):e1001162. doi: 10.1371/journal.pmed.1001162.
6. World Health Organization. World Health Statistics, 2009. Disponível em: <https://www.who.int/whosis/whostat/2009/en/>.
7. Aw D, Silva AB, Palmer DB. Immunosenescence: Emerging challenges for an ageing population. *Immunology.* 2007;120(4):435-46. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2007.02555.x.
8. Schuster H, Chiodini PL. Parasitic infections of the intestine. *Curr Opin Infect Dis.* 2001;14(5):587-91.
9. Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. Worldwide prevalence of anaemia 1993 - 2005. World Health Organization. 2008;1-40.
10. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr.* 2009 Apr;12(4):444-54. doi: 10.1017/S1368980008002401.
11. Tettamanti M, Lucca U, Gandini F, Recchia A, Mosconi P, Apolone G, et al. Prevalence, incidence and types of mild anemia in the elderly: The "Health and Anemia" population-based study. *Haematologica.* 2010;95(11):1849-56. doi: 10.3324/haematol.2010.023101.
12. Santos CS, Souza PS, Frizzo MN, Mallet EK, Pedrosa D. Prevalência de enteroparasitoses e sua relação com eosinofilia e anemia em pacientes do município de Santo Ângelo, Rio Grande do Sul, Brasil. *Revista Saúde Integrada.* 2010:294-07.
13. Roberto J, Almeida S. Plano diretor de Esgotamento Sanitário. *RBRH.* 2014;16(1):118-24.
14. Neves DP, Melo AL, Linardi PM, Vitor RWA. *Parasitologia Humana.* Atheneu, 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2011.
15. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood.* 2004 Oct 15;104(8):2263-8.
16. Corona LP, Duarte YA, Lebrão ML. Prevalence of anemia and associated factors in older adults: evidence from the SABE Study. *Rev Saude Publica.* 2014 Oct;48(5):723-431. <https://doi.org/10.1590/S0034-8910.2014048005039>.
17. Buffon PL, Sgnaolin V, Engroff P, Viegas K, De Carli GA. Prevalência e caracterização da anemia em idosos atendidos pela Estratégia Saúde da Família. *Rev. bras. geriatr. gerontol.*, Rio de Janeiro, v. 18, n. 2, p. 373-384, June 2015. <https://doi.org/10.1590/1809-9823.2015.14033>.
18. Mykaelly A, Sousa N de, Soares MDS, Diana E, Fernanda M, Mendonça A, et al. Anemia em idosos não institucionalizados residentes na zona oeste de Manaus. *Repositório do Inpa.* 2012;2-5.
19. Noronha KV, Andrade MV. Social inequality in health and the utilization of health services among the elderly in Latin America. *Rev Panam Salud Publica.* 2005 May-Jun;17(5-6):410-8. [Article in Portuguese]
20. Dotti E, Engroff P, Gomes I. Prevalência de Anemia em amostra de base populacional em idosos de Porto Alegre. *X Salão de Iniciação Científica - PUCRS.* 2009;(2):813-6.
21. Larré AB, Bürgie CD, Engroff P, De Carli GA. Prevalência de Parasitoses em Idosos residentes e trabalhadores de Instituições de Longa Permanência na Região Metropolitana de Porto Alegre e na Região Serrana do Rio Grande do Sul. *O Mundo da Saúde, São Paulo - 2015;*39(1):84-91.
22. Santana TP, Duarte LCP, Martins MO, Rezende HHA, Avelar JB. Prevalência de enteroparasitos e anemia em crianças atendidas no laboratório clínico da Puc Goiás. *Estudos.* 2014 out-dez;41(4):881-8.
23. Ludwig KM, Frei F, Alvares Filho F, Ribeiro-Paes JT. Correlação entre condições de saneamento básico e parasitoses intestinais na população de Assis, Estado de São Paulo. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1999;32(5):547-55. <https://doi.org/10.1590/S0037-86821999000500013>.
24. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasil. *Doenças infecciosas e parasitárias.* 2010.
25. Nunes A de C, Oliveira LC de, Wagner R. Identificação de Anemia por Carência de Ferro em Idosos residentes em instituições de amparo de Curitiba e Região Metropolitana. *Cad da Esc Saúde.* 2014;1(1):1-5.

26. Coussirat C. Prevalência de deficiência de vitamina B12 e Ácido fólico e sua associação com anemia em idosos atendidos em um hospital universitário. Dissertação [Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica] - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2010. 60p.
27. Hunt JR, Mullen LM, Lykken GI, Gallagher SK, Nielsen FH. Ascorbic acid: effect on ongoing iron absorption and status in iron-depleted young women. *Am J Clin Nutr.* 1990 Apr;51(4):649-55.
28. Ferreira TS, Almeida BS, Barros TP, Morelato RL. Anemia: frequência e risco de mortalidade em idosos institucionalizados. *Geriatr Gerontol Aging.* 2012;6(2):177-182
29. Maio R, Dichi JB, Burini RC. Implicações do alcoolismo e da doença Hepática Crônica sobre o metabolismo de micronutrientes. *Arq. Gastroenterol.* [Internet]. 2000;37(2):120-124. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032000000200009&lng=en.

Correspondência

Patricia Nunes da Silva
Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Av, Universitária 1.440, Setor Universitário
74605-010 – Goiânia-GO, Brasil
Fone: +55 62 3946-1000

Frequência e resistência de uroculturas provenientes de pacientes internados na unidade de terapia intensiva do hospital municipal de Santarém-PA

Frequency and resistance of urocultures from patients interned in the Santarém-PA municipal hospital

Keyla Pereira Tiago¹

Thais Lopes Trindade²

Alexandro de Almeida Soares³

Dayane Oliveira de Assunção⁴

Olívia de Jesus Branches⁴

Rayssa de Oliveira Viana³

Luana Borges dos Santos³

Esther Larissa Sousa de Mello²

Ana Paula da Silva Cruz²

Lohana Frota Nogueira Costa³

Apoena Katrine Gomes de Vasconcelos Macedo²

Resumo

Objetivo: Avaliar a frequência e a resistência dos principais microrganismos encontrados na urina de pacientes internados no hospital municipal de Santarém, Pará, nos meses de janeiro a junho de 2018. **Métodos:** Apresentando um estudo documental retrospectivo, descritivo, quantitativo, contrapondo as revisões bibliográficas de artigos bem esclarecidos e sucintos a respeito do tema abordado, indexadas em bases de pesquisa de artigos científicos e bibliotecas virtuais SciELO, PubMed, Lilacs e Google Acadêmico. **Resultados:** Dos 153 pacientes analisados, 59,6% eram mulheres, 40,4% eram homens e todos utilizavam cateter. Em relação aos uropatógenos, os mais frequentes foram os Gram-positivos: *Escherichia coli* com 53,8 %, *Proteus mirabilis* com 13,5%, juntamente com *Klebsiella pneumoniae* com 9,6%, *Pseudomonas aeruginosa* com 9,6% e *Staphylococcus epidermidis* com 5,8%. Foi encontrada uma prevalência de *Escherichia coli* de acordo com a faixa etária. Ampicilina e ciprofloxacino apresentaram respectivamente menor e maior poder inibitório contra enterobactérias. Porém, *Klebsiella pneumoniae* apresentou 100% de resistência às fluoroquinolonas de 1ª e 2ª geração, além de apresentar padrão de resistência mais amplo. As taxas de resistência às cefalosporinas sugerem produção ESBL. **Conclusão:** O estudo demonstrou que o perfil dos pacientes acometidos com ITU nas UTI's era do sexo feminino (59,6%) e a bactéria mais frequente foi a *Escherichia coli* (53,8%). A faixa etária mais acometida foi acima de 60 anos, com 53,8% do total. Esses dados corroboram os encontrados na literatura em geral.

Palavras-chave

Bacteriemia; septicemia hemorrágica; infecção hospitalar

INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) é umas das patologias corriqueiras no âmbito hospitalar, ficando atrás apenas das infecções respiratórias.⁽¹⁾ A infecção urinária é caracterizada pela patogenicidade de algumas bactérias que se instalam, multiplicam-se e colonizam o epitélio do sistema urinário até os rins.⁽²⁾ Esta infecção acomete ambos os sexos, sendo mais comum em mulheres, crianças, idosos e imunodeprimidos. As mulheres compõem o grupo que mais procura atendimento médico devido a quadros de ITU.⁽³⁾

A classificação das infecções urinárias é realizada conforme a sua localização e gravidade. A infecção pode

ser dividida em não complicada e complicada, e em infecção baixa (ascendente) e alta (hematogênica). A infecção baixa é a mais frequente, limita-se à uretra e à bexiga, causando cistite, prostatite e uretrite. A ITU alta (hematogênica) é causada pela disseminação do patógeno através da circulação sanguínea, que pode atingir os rins, causando a pielonefrite. São condições que predispõem à recidiva da infecção diversas condições metabólicas, estenose, tumores, cateteres e tempo de internação.^(1,3,4)

A Infecção urinária nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) está relacionada principalmente à realização de procedimentos invasivos como sondas uretrais, uso de imunossuppressores, período de internação prolongado, uso

¹Biomédica. Especialista em Microbiologia. Instituto Esperança de Ensino Superior. Santarém-PA, Brasil.

²Acadêmica de Biomedicina. Instituto Esperança de Ensino Superior. Santarém-PA, Brasil.

³Farmacêutico(a). Instituto Esperança de Ensino Superior. Santarém-PA, Brasil.

⁴Biomédica. Instituto Esperança de Ensino Superior. Santarém-PA, Brasil.

Instituição: Instituto Esperança de Ensino Superior. Santarém-PA, Brasil.

Recebido em 18/09/2019

Artigo aprovado em 24/03/2020

DOI: 10.21877/2448-3877.202000912

de antimicrobianos de forma empírica e a colonização por microrganismos do próprio ambiente hospitalar.⁽⁵⁾

As ITU são diagnosticadas laboratorialmente através de testes rápidos de fita reativa, microscópicos e exame de urocultura, que é considerado o padrão-ouro para fechar diagnóstico. A cultura é considerada positiva quando o crescimento bacteriano semeado com alça calibrada de 0,01 mL for igual ou maior que 100 unidades formadoras de colônia (UFC) por mL de urina. Assim, realizando-se a identificação do agente etiológico causador da infecção, pode-se realizar também o antibiograma para se avaliar a sensibilidade do microrganismo isolado aos antimicrobianos, conduzindo a terapia medicamentosa.^(1,2,6)

Entretanto, o tratamento antibioticoterápico irracional, empírico e muitas vezes desnecessário e de forma inadequada, principalmente contra infecções recorrentes sem a identificação do microrganismo, é a principal fonte que contribui para o avanço da resistência bacteriana.⁽⁷⁾

A respeito disso, a prevalência de resistência bacteriana aos antibióticos (ATB's) nas infecções comunitárias vem crescendo, mas ao contrário das infecções nosocomiais há poucos trabalhos publicados que levantam essa questão. O crescente aumento de bactérias multirresistentes a antibióticos representa um desafio no tratamento das ITU, necessitando, portanto, de revisões e análises periódicas.

Em virtude disso, este trabalho teve como objetivo avaliar a frequência e a resistência dos principais microrganismos encontrados na urina de pacientes internados no hospital municipal de Santarém, Pará, nos meses de janeiro a junho de 2018, por meio dos objetivos específicos: descrever os patógenos mais frequentes isolados nas infecções urinárias; evidenciar o gênero e a idade dos pacientes com maior vulnerabilidade às infecções urinárias; analisar a resistência aos antimicrobianos dos patógenos encontrados.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de uma pesquisa de campo documental retrospectivo, descritivo, quantitativo a partir da análise de prontuários de pacientes internados nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Municipal de Santarém, Pará.

Primeiramente foi efetivada uma pesquisa bibliográfica, para dar subsídios aos fatos relatados, indexadas em bases de pesquisa de artigos científicos e bibliotecas virtuais SciELO, PubMed, Lilacs e Google Acadêmico.

O estudo foi realizado no Hospital Municipal de Santarém, Pará, que atende ao Sistema Único de Saúde (SUS), oferece atendimento em diversas especialidades médicas e conta com 14 leitos de UTI's adultas.

A pesquisa foi realizada com prontuários de 153 pacientes internados diagnosticados com ITU no Hospital Municipal de Santarém, Pará, por meio de formulário utilizando-se o programa Excel 2013 para a tabulação dos resultados coletados no período entre janeiro e junho de 2018, período no qual foram internados

Os dados foram coletados durante dois dias da semana: terça-feira e quarta-feira, no horário das 14 h às 17h, seguindo os critérios SOFA (Avaliação Sequencial de Falência Orgânica), ferramenta para avaliação de gravidade, da morbidade e predição da mortalidade de um grande quantitativo de pacientes de UTI. Fizeram parte da pesquisa três pesquisadores que manusearam os prontuários, e coletaram informações como descritas no formulário de coleta de dados.

Na pesquisa foram incluídos prontuários de pacientes de ambos os sexos internados na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Municipal de Santarém, admitidos entre janeiro e junho de 2018 e que tiveram uroculturas positivas. Foram excluídos da pesquisa pacientes que apresentaram sintomas de infecção antes de se completarem 72 horas de internação e menores de 18 anos de idade.

Quanto aos aspectos éticos foram solicitados os termos obrigatórios do Conselho Nacional de Saúde, Resolução nº 466/2012:TCUD (Termo de Consentimento de Utilização de Dados) emitido à Secretaria Municipal de Saúde de Santarém (SEMSA) e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Esperança de Ensino Superior (IESPES) obtendo parecer favorável, de acordo com o nº 3.310.056.

REFERENCIAL TEÓRICO

Internações hospitalares e suas complicações

As infecções associadas às internações hospitalares, também conhecidas como infecções nosocomiais, são apontadas como um problema de saúde em todo o mundo, devido à gravidade do estado de saúde dos pacientes e também por conta do período que permanecem internados nos hospitais, ocasionando uma elevada taxa de morbimortalidade.^(8,9)

Tortora, Funke e Case⁽¹⁰⁾ fomentam que a resistência bacteriana aos ATB's representa um alto custo em vários aspectos, além daqueles aparentemente visíveis nos casos de altos índices de doença e mortalidade, aumentando o custo do internamento em mais de três vezes.

Gomes et al.⁽¹¹⁾ sustentam que as infecções podem se manifestar no período da internação ou mesmo após a alta, abrangendo também infecções direcionadas a procedimentos ambulatoriais, no decorrer da atenção domiciliar, e nas doenças típicas adquiridas pelos profissionais de saúde.

Entretanto, Basso et al.⁽¹²⁾ apontam que, entre os setores hospitalares, a UTI é o local que apresenta um elevado índice de infecções, principalmente por ser um setor que atende pacientes que apresentam condições de saúde graves, utilizam dispositivos evasivos para realização dos procedimentos clínicos, além de ser um local onde o período de permanência do paciente é demorado e o ambiente propiciar a seleção natural de microrganismo e a colonização de germes multirresistentes.

Resistência bacteriana e padrão de resistência

A resistência bacteriana é a capacidade de microrganismos se multiplicarem mesmo na presença de concentrações relativamente altas de ATB's. Essa resistência expressou-se desde a descoberta, por Alexander Fleming, no ano de 1928, do primeiro antibiótico patenteado como penicilina, vastamente utilizado no controle de diversas infecções durante a Segunda Guerra Mundial. A resistência foi descrita quase instantaneamente em cepas de *Staphylococcus aureus*, as quais não respondiam mais à dose terapêutica em virtude de enzimas degradadoras desta substância chamada *penicilinase*.⁽¹³⁾

Franco discorre acerca da resistência antimicrobiana, asseverando que a mesma se encontra relacionada com a produção de enzimas que fazem parte do grupo diversificado das betalactamases cromossomais ou plasmidiais, com capacidade das bactérias diminuírem a ação dos agentes antimicrobianos utilizados no tratamento de infecções graves. O autor complementa que, em vários estudos direcionados às principais bactérias envolvidas com perfil multirresistente a diversos antimicrobianos, destacam-se as enterobactérias *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*.⁽¹⁴⁾

No estudo de Santos et al., o padrão das ITU é causado pelos principais agentes etiológicos resistentes, os quais representaram mais de 75% dos casos: *Pseudomonas aeruginosa*, 21,9%; *Staphylococcus aureus*, 14,7%; *Klebsiella pneumoniae*, 11% e *Escherichia coli*, 7,8%.⁽¹⁵⁾

Segundo Rodrigues e Barroso, os microrganismos envolvidos nas infecções urinárias observados por sexo, predominam no sexo masculino a *Escherichia coli*, com 50%, *Pseudomonas aeruginosa* com 43,8% e *Proteus mirabilis* com 6,2%. No sexo feminino, a prevalência de 67,9% pela *Escherichia coli*, com 13,1% pela *Klebsiella pneumoniae*, 9,4% pela *Staphylococcus aureus*, 4,8% pela *Proteus mirabilis* e 1,2% pelo *Enterococcus faecalis*.⁽¹⁶⁾

Contudo, mostra-se preocupante o aumento de infecções por bactérias com alto perfil de resistência, nas UTI's, como as enterobactérias produtoras de betalactamase de espectro estendido (ESBL), que oferecem resistência às penicilinas, cefalosporinas de 3ª e 4ª geração, e monobactâmicos, porém não fornecem resistência às cefamicinas e aos carbapenêmicos, dos quais se identificaram como

os principais gêneros produtores de ESBLs, - a *Escherichia coli*, a *Klebsiella pneumoniae*, o *Proteus* sp. e a *Serratia* sp.^(11,17,18)

Uso indiscriminado de antibióticos

A marginalização dos antimicrobianos acelera o processo natural de resistência bacteriana, pelo fato de que no ambiente natural esses antimicrobianos são produzidos por populações microbianas como ferramenta de competição por recursos nutricionais, dentro do micro-habitat.⁽¹⁹⁾

Santos et al. complementam argumentando que o uso demasiado de antimicrobianos fora e dentro do ambiente hospitalar torna a seleção natural favorável ao desenvolvimento de bactérias resistentes, inclusive multirresistentes.⁽²⁰⁾

Embora a assistência hospitalar exerça grande impacto sobre o aumento da resistência bacteriana, a literatura traz indícios de que a assistência prestada na Atenção Primária pode acarretar e promover uma distribuição irracional de antimicrobianos, aumentando gastos e favorecendo o aumento da resistência.⁽²¹⁾

Costa e Junior⁽¹⁹⁾ salientam que o uso indiscriminado de antimicrobianos não se limita apenas aos médicos, pois há vários produtos com agentes microbianos disponíveis no mercado que favorecem a seleção natural dessas bactérias resistentes. Por outro lado, a melhor forma de minimizar o surgimento de microrganismos resistentes nos serviços de saúde é o conhecimento do fenômeno da resistência bacteriana por parte dos profissionais e adoção de métodos preventivos a fim de minimizar a seleção de cepas resistentes.

Etiologia

As espécies mais frequentes causadoras de ITU adquirida no ambiente hospitalar em UTI's são, em ordem de frequência, as enterobactérias, com a predominância da *Escherichia coli*, em observar-se uma redução e aumento de *Proteus* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Enterococcus faecalis* e de fungos, com destaque para *Candida* sp.⁽¹⁾

Ramos et al.⁽³⁾ destacam a *Escherichia coli* como o principal agente causador das ITU, além dos microrganismos *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* sp., *Citrobacter freundii*, *S. aureus*. Semelhante ao estudo de Rodrigues e Barroso,⁽¹⁴⁾ ressaltam que 265 uroculturas foram positivas, onde 90,5% foram positivas para *Escherichia coli* e 60,1% apresentaram resistências para algum antimicrobiano, 9,4% pacientes apresentaram resistência para as bactérias *Proteus mirabilis* (4,5%), *Klebsiella pneumoniae* (0,7%), *Staphylococcus aureus* (1,1%).

No estudo conduzido por Araújo e Queiroz,⁽²⁾ nas bactérias isoladas predominaram a *Escherichia coli* (58,8%) e *Klebsiella pneumoniae* (8,1%), seguidas da *Proteus vulgaris* e *Proteus mirabilis* correspondendo a 5,6% dos

casos cada uma. Silveira et al. complementam que a *Escherichia coli* é a mais frequente e a principal bactéria nas ITU, de maneira geral, as bactérias Gram-negativas são responsáveis por cerca de 80% das ITU hospitalares. *Escherichia coli* é apontada em diversos estudos como sendo a mais prevalente. Além disso, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* são frequentes em ITU nas UTI's.

RESULTADOS

Na presente pesquisa, avaliaram-se retrospectivamente, no período compreendido entre os meses de janeiro a junho de 2018, os exames de uroculturas e antibiograma provenientes da Unidade de Terapia Intensiva no Hospital Municipal de Santarém, por onde passou um total de 153 pacientes.

No período do estudo, observou-se que foram 82 (53,6%) os pacientes que realizaram exame de urocultura e antibiograma, dos quais 30 (36,6%) resultaram negativos para infecção urinária e 52 (63,4%) positivos. Neste estudo, observaram-se índices de urocultura positivos de 63,4% e índices de uroculturas negativas de 36,6%.

Quando observada a idade dos pacientes acometidos com infecções do trato urinário, uma ocorrência muito importante apresentada no presente trabalho, do total de pacientes com infecção urinária, 30 (57,7%) corresponderam a pacientes com mais de 60 anos, enquanto que 22 (42,3%) possuíam menos de 60 anos (Tabela 1). Sabe-se que idosos são mais susceptíveis a complicações quando são submetidos a internação de duração prolongada.

Valores equivalentes aos encontrados na literatura, este estudo mostrou que nas infecções urinárias de UTI o sexo feminino com mais de 60 anos é o predominante.⁽²⁾

Os dados analisados mostraram que houve uma grande prevalência de bactérias Gram-negativas como agentes causadores das infecções do trato urinário isolados de UTI, como pode se observar nos estudos de Silveira et al.⁽⁴⁾ e Franco.⁽¹⁴⁾ Além de Gram-negativas, as mais frequentes em infecções urinárias são aquelas que residem na microbiota intestinal.

Das 52 uroculturas positivas provenientes da UTI foram isolados os seguintes microrganismos: *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii*, *Serratia sp.*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* (Tabela 1).

As bactérias de coloração Gram-negativa, de acordo com os argumentos de Ramos et al.,⁽³⁾ são as mais frequentes em UTI. Tal fato pode ser observado em decorrência do resultado obtido na presente pesquisa, uma vez que os microrganismos Gram-negativos foram os que mais se destacaram.

Tabela 1 - Frequência e prevalência dos principais uropatógenos isolados de pacientes internados no período entre janeiro e junho de 2018

Bactérias	30 a 45 anos		46 a 60 anos		Mais de 60 anos		Total	%
	F	M	F	M	F	M		
<i>Escherichia coli</i>	2	3	5	5	11	2	28	53,8%
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1	2	1	2	0	7	13,5%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0	1	0	1	3	5	9,6%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0	0	3	2	5	9,6%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	2	0	0	1	0	3	5,8%
<i>Serratia sp.</i>	0	0	0	0	1	0	1	1,9%
<i>Citrobacter freundii</i>	0	0	1	0	0	0	1	1,9%
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	0	0	0	1	1	1,9%
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	0	0	0	0	0	1	1	1,9%
Total	3	6	9	6	19	9	52	100%

Fonte: Prontuários dos pacientes internado na UTI adulto no hospital Municipal de Santarém no período de janeiro a junho de 2018

De acordo com a Tabela 1, os microrganismos que tiveram maior prevalência nas uroculturas positivas foram *Escherichia coli* com 53,8% (28 uroculturas), *Proteus mirabilis* com 13,5% (sete), juntamente *Klebsiella pneumoniae* com 9,6% (cinco), juntamente com *Pseudomonas aeruginosa* com 9,6% (cinco) e Gram-positiva *Staphylococcus epidermidis* com 5,8% (três uroculturas).

O resultado apresentado assemelha-se aos estudos realizados por Rodrigues e Barroso,⁽¹⁶⁾ que constataram a presença de *Escherichia coli* (60,1%), *Proteus mirabilis* (4,5%), *Klebsiella pneumoniae* (0,7%), e *Staphylococcus aureus* (1,1%). Basso et al. também constataram a presença das bactérias *Pseudomonas aeruginosa* (17), *Escherichia coli* (17) e *Klebsiella pneumoniae* (13) em seus achados realizados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) de três hospitais da região de Porto Alegre-RS.⁽¹²⁾

Portanto, pode-se afirmar, mediante os resultados obtidos, que houve a prevalência dos microrganismos *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*, corroborando com os achados de Rodrigues e Barroso e Basso et al.^(16,12) Destaca-se aqui que a bactéria *Escherichia coli* esteve presente em 28 uroculturas, sendo 10 pacientes do sexo masculino e 18 do sexo feminino.

A *Escherichia coli* teve a maior incidência entre os pacientes da UTI e isto pode ser explicado por se tratar de uma bactéria Gram-negativa e possuir fatores de virulência que incluem adesinas, toxinas, polissacarídeos, invasinas e proteases que tornam a bactéria capaz de ligar-se

e lesar células e tecidos do hospedeiro fora do trato intestinal, transmitida por falta de higienização e pacientes com o uso de cateter urinário. Após isolamento dos microrganismos, as quatro espécies bacterianas mais frequentes na população de pacientes positivos passaram por um teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA), também conhecido como antibiograma.

Em consonância com outros estudos é possível observar que o *Escherichia coli*, bactéria que apresentou um dos maiores índices de prevalência nessa pesquisa (28%), continua sendo o microrganismo que mais se faz presente no episódio de infecção hospitalar de UTI, sendo responsável por cerca de 80% das infecções do trato urinário, apresentando resistência elevada a inúmeros antimicrobianos.^(11,12,22)

Conforme a Tabela 2, a bactéria *Escherichia coli*, além de sua incidência também demonstrou uma grande resistência aos antimicrobianos testados, onde a ampicilina, o imipenem, a ampicilina e o sulfametoxazol + trimetoprima apresentaram resistência a todas as cepas testadas. O restante dos ATB's testados tiveram taxas elevadas de resistência: amoxicilina + clavulanato (35,7%), ciprofloxacino (46,4%) e ácido nalidíxico (46,4%). A resistência da *Escherichia coli* a vários grupos de ATB's a torna muito importante e predominante, com isso se caracteriza como microrganismo típico de infecções hospitalares.

Entretanto, a *Klebsiella pneumoniae* é considerada um importante agente causador de infecções hospitalares, principalmente em UTIs.⁽¹⁵⁾ O alto índice de resistência apresentado pela bactéria Gram-negativa *Klebsiella*

pneumoniae no presente estudo precisa de devida atenção, pois, de acordo com Franco,⁽¹⁴⁾ a *Klebsiella pneumoniae* possui grande relevância clínica por apresentar alta prevalência de resistência a antimicrobianos, principalmente pela presença da enzima betalactamase de espectro ampliado (ESBL).

A produção de β-lactamase é um mecanismo de resistência desenvolvido pelas enterobactérias que torna inviável o tratamento com qualquer cefalosporina, penicilina e aztreonam, mesmo quando o resultado do antibiograma indique sensibilidade. Isso se deve ao fato de que muitas ESBLs somente são expressas fenotipicamente de forma induzível. Dos microrganismos isolados, três pacientes foram produtores da enzima β-lactamase.

Logo, em conformidade com o resultado da presente pesquisa, observou-se que a enterobactéria *Klebsiella pneumoniae* também teve índices elevados de resistência a ATB's, mostrando total resistência a amoxicilina + clavulanato, ampicilina, cefalosporinas, floquinolonas, gentamicina, nitrofurantoína e sulfazotrim (100% resistência); a *Pseudomonas aeruginosa*, Gram-negativa, porém não fermentadora de glicose, apresentou resistência a levofloxacina (20%). O aparecimento de múltipla resistência de *Klebsiella pneumoniae* aos ATB's tem causado grande preocupação, pois ocasiona surtos de infecção hospitalar em unidades de terapia intensiva.

Este resultado apresenta contrariedade quando o mesmo se encontra relacionado aos antibióticos, gentamicina e nitrofurantoína, uma vez que aponta sensibilidade de 0%, resistência de 100% e, nos estudos de Araújo e

Tabela 2 - Prevalência e padrão de resistência dos principais microrganismos Gram-negativos frente aos antibióticos

Bactérias	<i>Escherichia coli</i> (n=28) 53,8%		Proteus mirabilis (n=7) 13,5%		<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=5) 9,6%		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=5) 9,6%	
	N	%	N	%	N	%	N	%
AMC	10	35,7%	0	0%	5	100%	NT	
AMP	28	100%	7	100%	5	100%	N	
AMI	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
NAL	13	46,4%	5	71,4%	5	100%	NT	
CFO	9	32,1%	0	0%	5	100%	NT	
CRO	9	32,1%	0	0%	5	100%	NT	
CFL	9	32,1%	3	42,9%	5	100%	NT	
IMP	0	0%	0	0%	0	0%	NT	
CIP	13	46,4%	5	71,4%	5	100%	NT	
GEN	8	28,6%	0	0%	5	100%	NT	
NIT	8	28,6%	7	100%	5	100%	NT	
SUT	27	96,4%	7	100%	5	100%	NT	
POL	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
OFL	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
LEV	0	0%	0	0%	0	0%	1	20%
TOB	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%

NT (não testado); AMC (amoxicilina + clavulanato); AMP (ampicilina); AMI (amicacina); NAL (ácido nalidíxico) CFO (cefotaxima); CRO ceftriaxona; CFL (cefalotina); IMP (imipenem); CIP (ciprofloxacino); GEN (gentamicina); NIT (nitrofurantoína); SUT: sulfametoxazol + trimetoprima; POL (polimixina B); OFL (ofloxacino); LEV (levofloxacino); TOB (tobramicina)

Fonte: Prontuários dos pacientes internados na UTI adulto no hospital municipal de Santarém no período de janeiro a junho de 2018

Queiroz,⁽²⁾ apresenta resistência de 36% e sensibilidade de 64%. Fato este que também pode ser observado com relação aos antibióticos nitrofurantoína e cefotaxima, que apresentam resistência, no referido estudo, de 46%, índice bem superior ao resultado aqui encontrado, que foi apenas de 100%.

A análise do perfil de resistência revelou que as amostras de *Proteus mirabilis* (13,5%) apresentaram perfil de resistência aos ATB's ampicilina e sulfametoxazol + trimetoprima e nitrofurantoína de 100%. Os carbapenêmicos (imipenem e meropenem) mostraram-se sensíveis para todas as cepas, inclusive as produtoras de β -lactamase de espectro estendido (ESBL).

Resultados obtidos em achados de Basso et al.⁽¹²⁾ em infecções bacterianas em pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva também constataram resistência a ampicilina e sulfametoxazol + trimetoprima e nitrofurantoína.

Com relação aos microrganismos Gram-positivos apresentados na Tabela 3, *Staphylococcus epidermidis* apresentou baixa prevalência de resistência aos antimicrobianos, enquanto que o dado referente a *Staphylococcus aureus* indica preocupante patamar de resistência para os antimicrobianos ciprofloxacina e levofloxacina, e resistência induzível à clindamicina. Essas taxas de resistência são semelhantes às encontradas em outros estudos.

A bactéria *Staphylococcus aureus*, de acordo com a literatura existente, apresenta uma alta taxa de prevalência em UTI's segundo o resultado do estudo realizado por Carvalho et al.⁽²³⁾ sobre a incidência de bactérias multirresistentes em uma unidade de terapia intensiva. Porém, esse fato contrapõe ao resultado obtido na presente pesquisa, cujo índice de prevalência foi de apenas 1,9%.

Tabela 3 - Prevalência e padrão de resistência dos principais microrganismos Gram-positivos frente aos antibióticos

Bactérias	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n=3) 5,8%		<i>Staphylococcus aureus</i> (n=1) 1,9%	
	N	%	N	%
AMC	1	33,3%	0	0%
CIP	0	0%	1	100%
CLO	0	0%	0	0%
ERI	0	0%	1	100%
CLI	0	0%	0	0%
GEN	0	0%	0	0%
OXA	0	0%	0	0%
TEI	0	0%	0	0%
LEV	0	0%	1	100%
NIT	1	33,3%	1	100%

AMC (amoxicilina + clavulanato); CIP (ciprofloxacino); CLO (clorafenicol); ERI (eritromicina) CLI (clindamicina) GEN (gentamicina); OXA (oxacilina); TEI (teclopamina); LEV (levofloxacino); NIT (nitrofurantoína)

Fonte: Prontuários dos pacientes internados na UTI adulto no hospital municipal de Santarém no período de janeiro a junho de 2018

DISCUSSÃO

Estudos como este são relevantes em virtude do monitoramento das taxas de resistência em hospitais. A interação com a comissão de controle de infecção hospitalar deve ser íntima para a entidade de tratamento.

O estudo demonstrou que o perfil dos pacientes acometidos com ITU nas UTI's é do sexo feminino (59,6%) e a bactéria mais frequente foi a *Escherichia coli* (53,8%). A faixa etária mais acometida foi acima de 60 anos, com 53,8% do total. Esses dados corroboram os encontrados na literatura em geral.

Os microrganismos que mais causaram infecção hospitalar multirresistentes foram *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella pneumoniae*, sendo esses resistentes à ampicilina e sulfametoxazol + trimetoprima, com um percentual de 100%, evidenciando os ATB's com mais resistência nos antibiogramas.

Com relação ao *Staphylococcus aureus*, foi possível notificar a resistência de 100% às fluoquinolonas, clindamicina, eritromicina e nitrofurantoína e sensibilidade aos beta-lactâmicos, cloranfenicol, gentamicina, oxacilina, ticlopidina.

CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que as bactérias resistentes são uma grande preocupação mundial, principalmente as produtoras de ESBL, os MRSA e a produção de carbapenemase. Estes dois últimos tipos de resistência não foram encontrados nesse estudo. A análise dos dados oriundos desta pesquisa mostrou etiologia e perfis de sensibilidade compatíveis com os apresentados na literatura recente, e corrobora a preocupação em relação às altas taxas de resistência aos antimicrobianos encontrados em amostras hospitalares.

Como limitações da pesquisa, ressaltamos a falta de acesso aos dados clínicos dos pacientes avaliados, pois não foi possível avaliar a eficácia do tratamento e os casos reincidentes. Estudos futuros sobre o referido tema são necessários fazendo um paralelo entre os dados coletados dos resultados de urocultura e os dados clínicos dos pacientes, tornando o estudo mais amplo.

Abstract

Objective: To evaluate the frequency and resistance of major microorganisms found in the urine of patients admitted to the municipal hospital of Santarém Pará, from January to June 2018. **Methods:** Presenting a retrospective, descriptive and quantitative documentary study, contrasting the bibliographic reviews of well-informed and succinct articles about the theme, indexed in scientific articles and virtual libraries research databases SciELO, PubMed, LILACS and Google Scholar. **Results:** Of the 153 patients analyzed, 59.6% were women and 40.4% were men, all using catheters. Gram-positive uropathogens were *Escherichia coli* 53.8%, *Proteus mirabilis* 13.5%,

Klebsiella pneumoniae 9.6%, *Pseudomonas aeruginosa* 9.6% and Gram-positive *Staphylococcus epidermidis* with 5.8%. A prevalence of *Escherichia coli* was found according to age group. Ampicillin and ciprofloxacin showed respectively lower and higher inhibitory power against enterobacteria. However, *Klebsiella pneumoniae* presented 100% resistance to 1st and 2nd generation fluoroquinolones, besides presenting a broader resistance pattern. Cephalosporin resistance rates suggest ESBL production. **Conclusion:** The study showed that the profile of patients with UTI in the ICU is female (59.6%) and the most common bacterium was *Escherichia coli* (53.8%). The most affected age group was over 60 years old, with 53.8% of the total. These data corroborate those found in the general literature.

Keywords

Bacteremia; bacterial infections; infection

REFERÊNCIAS

- Braoios A, Turatti TF, Meredija LCS, Campos TRS, Denadai FHM. Infecções do trato urinário em pacientes não hospitalizados: etiologia e padrão de resistência aos antimicrobianos. *J Bras Patol Med Lab* v. 45, n. 6, p. 449-456, dezembro 2009.
- Araujo KL, Queiroz AC. Análise do perfil dos agentes causadores de infecção do trato urinário e dos pacientes portadores, atendidos no Hospital e Maternidade Metropolitana-SP. *J Health Sci Inst*. 2012; 30(1):7-12.
- Ramos TP, Silva VCB, Matias LP, Arantes VP. Perfil de sensibilidade de microrganismos isolados em uroculturas de pacientes com infecção do trato urinário na cidade de Paranavaí-PR. *Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR*. 2010;14(2):111-116.
- Silveira SA, Araújo MC, Fonseca FM, Okura MH, Oliveira ACS. Prevalência e suscetibilidade bacteriana em infecções do trato urinário de pacientes atendidos no Hospital Universitário de Uberaba. *Rev. bras. anal. clin.*;42(3):157-160, 2010.
- Sousa AFL, Oliveira LB, Moura MEB. Perfil epidemiológico das infecções hospitalares causadas por procedimentos invasivos em unidade de terapia intensiva. *Rev. Infec e Saúde*. 2016;2(1-2):11-7.
- Dias IOV, Coelho AM, Dorigon I. Infecção do trato urinário em pacientes ambulatoriais: prevalência e perfil de sensibilidade aos antimicrobianos em estudo realizado de 2009 a 2012. *Saúde (Santa Maria)*, v. 41, n. 1, p. 209-218, 2015.
- Silva AS, Hartmann A, Staudt J, Alves IA. Identificação e prevalência de bactérias causadoras de infecções urinárias em nível ambulatorial. *Rev Bras Pesq Saúde*. 2017;19(3):69-75. doi: 10.21722/rbps.v19i3.19569.
- Padrão MC, Monteiro ML, Maciel NR, Viana FFCF, Freitas NA. Prevalência de infecções hospitalares em unidade de terapia intensiva. *Rev Bras Clin Med* 2010;8(2):125-8.
- Perry AG, Potter PA, Elkin MK. Procedimentos e intervenções de enfermagem. 5ª ed. Tradução Sílvia Mariangel Spada. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.
- Tortora GJ, Funke BR, Case CL. Drogas Antimicrobianas. In: _____. *Microbiologia*. 10ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.
- Gomes AC, Carvalho PO, Lima ETA, Gomes ET, Valença MP, Cavalcanti ATA. Caracterização das infecções relacionadas à assistência à saúde em unidade de terapia intensiva. *Rev enferm UFPE online*. 2014; 8(6):1577-85. Disponível em: <http://www.revista.ufpe.br/revistaenfermagem/index.php/revista/article/view/5618> DOI: <https://doi.org/10.5205/1981-8963-v8i6a9848p1577-1585-2014>.
- Basso ME, Pulcinelli RSR, Aquino ARC, Santos KF. Prevalência de infecções bacterianas em pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI). *Rev. bras. anal. clin.* 2016;48(4):383-8.
- Worthington RJ, Melander C. Overcoming resistance to β -lactam antibiotics. *J Org Chem*. 2013;78(9):4207-4213. doi:10.1021/jo400236f.
- Franco MMB. Etiologia e resistência bacteriana em unidades de terapia intensiva através de culturas de vigilância. 2017. 97f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) - Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2017.
- Santos AV, Silva MRP, Carvalho MM, Carvalho LRB, Moura MEB, Landim CAP. Perfil das infecções hospitalares nas unidades de terapia intensiva de um hospital de urgência. *Rev enferm UFPE on line.*, Recife, 10(Supl. 1):194-201, jan., 2016. DOI: 10.5205/reuol.7901-80479-1-SP.1001sup201601.
- Rodrigues FJ, Barroso AP. Etiologia e sensibilidade bacteriana em infecções do trato urinário. *Rev Port Saúde Pública*. 2011; 29(2):123-131.
- Lago A, Fuentefria SR, Fuentefria DB. Enterobactérias produtoras de ESBL em Passo Fundo, estado do Rio Grande do Sul, Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [Internet]. 2010 Aug;43(4): 430-434 <https://doi.org/10.1590/S0037-86822010000400019>.
- Mação P, Lopes JC, Oliveira H, Oliveira G, Rodrigues F. Bactérias Multirresistentes Associadas aos Cuidados de Saúde num Hospital Pediátrico: Experiência de Cinco Anos. *Acta Med Port* 2013 Jul-Aug;26(4):385-391.
- Costa ALP, Silva Junior ACS. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. *Estação Científica (UNIFAP)*, v. 7, n. 2, p. 45-57, ago 2017. Disponível em: <https://periodicos.unifap.br/index.php/estacao/article/view/2555>. DOI: <http://dx.doi.org/10.18468/estcien.2017v7n2.p45-57>.
- Santos SLF, Pessoa CV, Alves HHS, Borges RN, Barros KBNT. Papel do farmacêutico no uso racional de antibióticos. *RSC online*, 2017;6(1): p.79 - 88. DOI: 10.35572/rsc.v6i1.393.
- Brandão CMR, Guerra Júnior AA, Cherchiglia ML, Andrade EIG, Almeida AM, Silva GD, et al. Gastos do Ministério da Saúde do Brasil com medicamentos de alto custo: uma análise centrada no paciente. *Value health*; 14(5,supl.1): S71-S77, Jul.-Aug. 2011.
- Carvalho MM, Moura MEB, Nunes MRCM, Araújo TME, Monteiro CFS, Carvalho LRB. Infecções hospitalares nas Unidades de Terapia Intensiva em um hospital público. *Revista Interdisciplinar UNINOVAFAP*, Teresina, v. 4, n. 4, p. 42-48, 2011.
- Carvalho MR, Moreira ICC. Amorim Neta FL, Guimarães MSO, Viana VGF, Oliveira FW. Incidência de bactérias multirresistentes em uma unidade de terapia intensiva. *Revista Interdisciplinar UNINOVAFAP*, v. 8, n. 2, p. 75-85, 2015.

Correspondência

Keyla Pereira Tiago

Instituto Esperança de Ensino Superior
Rua Coaracy Nunes, 3315 – Caranazal
68040-100 – Santarém-PA, Brasil

Análise de microalbuminúria em praticantes de atividade física sob suplementação proteica

Microalbuminuria analysis in physical activity practitioners under protein supplementation

Mirella Kitadani Moraes Rosa Ribeira¹

Beatriz Gulli Bidoia²

Sandro Rostelato Ferreira³

Resumo

Objetivo: Este trabalho teve como objetivo analisar se há uma elevada concentração de microalbuminúria causada pelo consumo excessivo de suplementos e/ou alimentos à base de proteínas. **Métodos:** Foram avaliados indivíduos do sexo masculino que praticam atividade física regularmente e, por buscarem um melhor rendimento esportivo, fazem uso de algum tipo de suplementação proteica além do consumo diário de proteína através da alimentação. Esses indivíduos foram entrevistados, responderam um questionário alimentar e disponibilizaram para o estudo uma amostra de urina aleatória para determinação de microalbuminúria. **Resultados:** Os resultados da dosagem de microalbuminúria se apresentaram dentro dos valores de referência. **Conclusão:** Pode-se concluir que a taxa de microalbuminúria aumenta proporcionalmente, ainda que dentro dos padrões de normalidade, em indivíduos que possuem uma ingestão maior de proteínas diárias oriundas tanto da suplementação artificial quanto da alimentação.

Palavras-chave

Albuminúria; suplementos nutricionais; exercício

INTRODUÇÃO

Atualmente, cresce cada vez mais o número de pessoas que procuram a prática da atividade física visando melhor qualidade de vida. A prática por exercícios físicos é procurada por diversos fatores, como a busca pela saúde, estética, socialização, melhora da condição física e bem-estar. Muitos praticam exercícios de diversas modalidades por lazer, enquanto que outros optam por melhorar seu rendimento, monitorando as modificações do metabolismo.^(1,2) Esses indivíduos se submetem a um acompanhamento multiprofissional, entre eles a análise de parâmetros que possibilitem visualizar adaptações fisiológicas decorrentes do treinamento, que, além de extrair o máximo rendimento, também evita situações deletérias como, por exemplo, o *overtraining* (excesso de treinamento) e, consequentemente, as lesões musculares.⁽³⁾

Além disso, praticantes de atividades físicas têm por objetivo aumentar a resistência e a composição corporal, pensando na melhora do rendimento e estética e, para isso, combinam um treino de musculação com dieta nutricional

à base de alimentos ricos em proteínas.⁽⁴⁾ Entretanto, como mudanças significativas geralmente levam longos períodos para acontecer, os indivíduos comumente usam suplementos alimentares na tentativa de tornar o desempenho mais eficiente. Por isso, em busca de resultados em curto prazo, muitas vezes a estratégia alimentar não é levada em consideração e o uso de suplementos alimentares torna-se indiscriminado.⁽⁵⁾

De acordo com a Sociedade Brasileira de Medicina do Exercício e do Esporte (SBME), as necessidades proteicas de atletas têm recebido atenção especial nas últimas décadas por fazerem parte essencial no reparo de microlesões musculares decorrentes da prática esportiva. Essas necessidades aumentam com o tipo de exercício praticado, sua intensidade, duração e frequência. Os exercícios de força exigem maior consumo de proteínas quando comparadas com as demandas exigidas pelos trabalhos de resistência. Para aqueles que têm por objetivo aumento de massa muscular, sugere-se a ingestão de 1,6 a 1,7 gramas por quilo de peso (g/kg), por dia. Para os esportes em que o predomínio é a resistência, as proteínas têm um

¹Biomédica. Universidade Paulista, Campus Sorocaba. Sorocaba-SP, Brasil.

²Professor Titular. Universidade Paulista, Campus Sorocaba. Sorocaba-SP, Brasil.

³Universidade Paulista, Campus Sorocaba. Sorocaba-SP, Brasil.

Instituição: Universidade Paulista, Campus Sorocaba. Sorocaba-SP, Brasil.

Recebido em 03/09/2019

Artigo aprovado em 24/03/2020

DOI: 10.21877/2448-3877.202000902

papel auxiliar no fornecimento de energia para a atividade, calculando-se ser de 1,2 a 1,6 g/kg de peso a necessidade de seu consumo diário. Os atletas devem ser conscientizados de que o aumento do consumo proteico na dieta além dos níveis recomendados não leva aumento adicional da massa magra. Há um limite para o acúmulo de proteínas nos diversos tecidos.⁽⁶⁾

A intervenção precoce da albuminúria pode evitar a progressão do comprometimento renal, e o diagnóstico precoce de problemas renais é indicado pela presença de microalbuminúria, onde pequenas quantidades de albumina serão encontradas na urina. A microalbuminúria foi inicialmente revelada em pacientes com *Diabetes Mellitus* do tipo 1 (DM1) e foi classificada como a excreção urinária de pequenas quantidades de albumina, a qual se encontra abaixo dos limites de sensibilidade dos métodos tradicionais de dosagens de proteínas. Isso pode auxiliar em um diagnóstico mais precoce de problemas renais, como a nefropatia diabética.⁽⁷⁾

A microalbuminúria pode estar presente por vários anos antes do desenvolvimento de danos renais significativos, e quando o dano significativo ocorre há macroalbuminúria. O exame mais utilizado para avaliação da microalbuminúria é a análise da urina aleatória, pois requer apenas uma amostra de urina e sem preparação, a qual, após análise, é corrigida usando-se o valor de creatinina, levando a um resultado conhecido como relação microalbumina/creatinina.⁽⁷⁾ Valores superiores a 30 mg/g de creatinina ou a 3,4 mg/mmol de creatinina levam a crer que a excreção de albumina nas 24 horas deve estar ultrapassando 30 mg/dia e, portanto, são indicativas de microalbuminúria.⁽⁸⁾

Desse modo, o objetivo do presente trabalho foi analisar a concentração de proteína na urina de praticantes de atividades físicas, por meio da análise de microalbuminúria.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostra

Foram utilizados, como critério de inclusão, indivíduos saudáveis, do sexo masculino, que praticam atividade física regularmente e que fazem uso de suplementos proteicos por pelo menos um ano, além de manter uma dieta nutricional com o objetivo de melhorar o rendimento atlético. Foram escolhidos também indivíduos que não fazem uso de suplemento e não têm uma dieta rica em proteína, mas que possuem os mesmos rendimentos atléticos que os demais, os quais terão seus resultados comparados com os outros indivíduos.

Coleta de dados

Todos os indivíduos foram submetidos a uma entrevista aplicada em um questionário para investigação do consumo alimentar, uso de suplementação e frequência de

exercícios físicos. Este questionário foi elaborado a partir de modelos de questionário de frequência alimentar (QFA) aplicado por médicos e nutricionistas para elaboração de dietas personalizadas.

A coleta destes dados foi realizada na cidade de Sorocaba-SP, de junho a setembro de 2017, os voluntários foram recrutados através de divulgação do projeto de pesquisa na Universidade, academias de musculação e em estúdios de treinamentos, e todos os voluntários participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Paulista - UNIP, sob o Parecer Consubstanciado nº 2.118.421.

Coleta e análise da urina

Os indivíduos receberam instruções de coleta e então disponibilizaram uma amostra aleatória de urina, que foi colhida após três horas da última micção e, em seguida, encaminhadas para dosagem em um laboratório da cidade de Sorocaba. Os reagentes utilizados na análise das amostras foram da marca Beckman Coulter®, pelo método turbidimétrico, cuja reação ocorre quando os anticorpos de albumina de soro anti-humano combinam com a albumina da amostra para formar imunocomplexos que dispersam a luz proporcionalmente ao respectivo tamanho, forma e concentração. A absorbância destes agregados é proporcional à concentração de albumina na amostra e é medida a 380 nm com subtração de um comprimento de onda de referência a 800 nm. A leitura de creatinina e albumina foi feita pelo analisador AU5400 da Beckman Coulter®, devidamente calibrados.

Para evitar a necessidade de cronometrar a coleta de urina, utiliza-se a Relação Microalbuminúria/Creatinina, onde os resultados estão reportados em miligrama de albumina por grama de creatinina (mg/g):

- Microalbumina (mg/g) = Albumina urinária (mg/L) x100
- Creatinina urinária (g/L)

Os dados obtidos estão representados em Tabela, de forma individual, e a média de valores intragrupos representados pelos gráficos obtidos pelo programa Excel.

RESULTADOS

Primeiramente, 28 voluntários demonstraram interesse em participar do estudo, dos quais quatro foram excluídos por não cumprirem os critérios de inclusão (n=2) ou por não comparecerem na data da coleta da amostra de urina (n=2). Portanto, 24 voluntários foram submetidos ao questionário alimentar, e quatro deles declararam não utilizar qualquer tipo de suplementação e não seguir regra para alimentação proteica; vinte voluntários declararam consumir suplementos diversos, todos à base de proteínas, e, deste grupo, oito declararam obedecer uma

dieta rica em proteínas, enquanto que 12 indivíduos não seguem essa regra. Um único indivíduo se declarou atleta de alta performance, participante de competições de Fisiculturismo, sendo então seu consumo de proteínas excessivamente alto.

Os resultados obtidos nas análises foram expressos em tabelas para melhor visualização. Na Tabela 1 estão expressos os resultados de albuminúria e creatinina, obtendo-se a relação albuminúria/creatinina para o resultado de microalbuminúria, mostrando as análises de creatinina e albumina realizadas isoladamente.

Os usuários de suplemento estão representados por ordem alfabética de A - T, e os que não fazem uso estão apresentados numericamente de 1 a 4.

Podem-se observar na relação da Tabela 2, em ordem decrescente, os valores de microalbuminúria obtidos, os quais mostram os valores de proteínas consumidas através de suplementação e alimentação de cada voluntário. Esse resultado foi obtido através do questionário respondido individualmente pelos voluntários. O cálculo para obtenção da taxa de microalbuminúria foi realizado manualmente.

Tabela 1 - Resultados obtidos nas análises urinárias

Voluntários	Albumina (mg/L)	Creatinina (g/L)
A	199,81	173
B	25,15	192
C	26,27	211
D	17,70	193
E	15,57	220
F	3,03	58
G	5,64	114
H	8,98	187
I	3,08	71
J	7,64	179
K	4,97	119
L	7,82	188
M	9,37	251
N	1,90	53
O	7,24	214
P	6,26	195
Q	1,97	64
R	6,32	209
S	8,93	310
T	4,89	176
1	3,07	141
2	3,78	181
3	2,20	165
4	5,10	214

Além dos resultados da microalbuminúria, a Tabela 2 mostra a quantidade total de proteínas consumidas diariamente. Os valores foram obtidos através do questionário respondido individualmente pelos voluntários e o cálculo realizado a partir das respostas, levando em conta o tipo de suplementação e alimentos de base proteica.

Os voluntários que não seguem uma regra para alimentação proteica, relataram no questionário "alimentação comum", a partir dessa informação, levou-se em conta, um valor de aproximadamente 300 a 400g de proteína diária, o que se pôde confirmar através de entrevista individual.

Na Tabela 3, é possível visualizar os Valores de Referência para microalbuminúria, de acordo com a bula do fabricante dos reagentes utilizados

A Figura 1, mostra que a taxa de microalbuminúria também é maior naqueles que possuem uma média de alimentação igual, mas que consomem suplementos. E ainda é possível observar que essa taxa chega a ser 4 vezes maior naqueles indivíduos que consomem diariamente, uma maior quantidade de proteína.

Tabela 2 - Comparação entre os resultados das análises de microalbuminúria em atletas com e sem uso de suplementação/ frequência alimentar proteica

Voluntários	Suplementos (gramas/dia)	Alimentação (gramas/dia)	Microalbuminuria (mg/g de creatinina)
A	810	1.820	115,4
B	84	920	13,09
C	59	850	12,45
D	430	570	9,17
E	378	710	7,07
F	410	580	5,22
G	300	620	4,94
H	240	300	4,80
I	410	420	4,33
J	188	350	4,26
K	310	510	4,17
L	80	250	4,15
M	295	410	3,73
N	310	300	3,58
O	420	380	3,38
P	390	300	3,21
Q	120	400	3,07
R	128	210	3,02
S	110	350	2,88
T	90	300	2,77
1	-	350	2,17
2	-	400	2,08
3	-	340	1,33
4	-	380	2,38

Tabela 3 - Valores de referência para microalbuminúria em amostra de urina isolada, através da relação albumina/creatinina (mg/g de creatinina)

Normoalbuminúria	<30
Microalbuminúria	30-299
Macroalbuminúria	≥300

Fonte: Bula de reagentes Beckman Coulter®

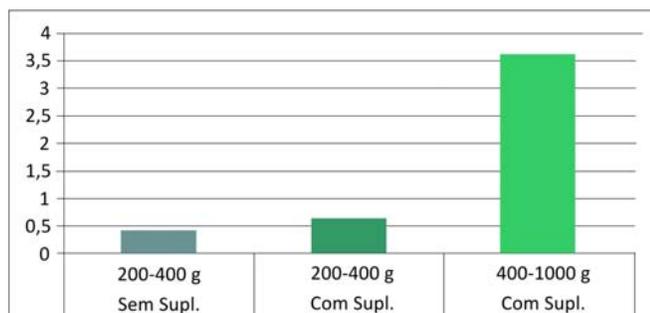


Figura 1. Relação da taxa de microalbuminúria (g) entre as classes de indivíduos com e sem suplementação, através da média dos valores obtidos

DISCUSSÃO

A microalbuminúria foi inicialmente observada em pacientes diabéticos insulino-dependentes e definida como sendo a excreção urinária de pequenas quantidades de albumina, insuficientes para serem detectadas pelos métodos habituais de dosagem de proteínas, ou seja, uma elevação subclínica da excreção urinária de albumina.⁽⁹⁾ Este estudo buscou por alterações renais causadas por consumo excessivo de proteínas, dosando a taxa de microalbuminúria, uma vez que já se evidenciou que a determinação da excreção urinária de proteínas totais e, em especial, da fração albumina constitui-se no exame mais sensível e aplicável, no dia a dia, para detecção precoce de doença renal crônica (DRC), condição cuja prevalência vem aumentando de forma muito rápida atualmente.^(10,11)

Um maior conhecimento sobre suplementos está associado a uma maior utilização, sugerindo que estes produtos estão sendo consumidos de forma racional. No ponto de vista clínico, isso seria interessante, uma vez que a suplementação pode beneficiar atletas com deficiências nutricionais pré-existentes. No entanto, há de se considerar que 10% a 15% dos suplementos contêm substâncias proibidas e apresentam considerável risco de doping acidental ou involuntário, além de causar possíveis danos hepáticos e renais. Portanto, mesmo sob bom nível de esclarecimento, o acompanhamento da dieta dos atletas por profissional especializado permanece desejável.⁽¹²⁾ Kantikas⁽¹³⁾ demonstrou que o consumo de suplementos nutricionais é preocupante, visto que este segmento tem crescido no mercado e as informações são veiculadas

rapidamente, porém, muitas vezes os usuários destes produtos não recorrem à informação especializada, aceitam a indicação mais próxima e passam a utilizá-los. Por isso, por meio deste estudo, observamos que a maioria dos voluntários (55%) acredita ter conhecimento suficiente sobre os suplementos e, por isso, os utilizam por conta própria (Figura 2), mas muitos deles consomem quantidades muito elevadas de proteínas, pois associam esses suplementos com dietas ricas em proteínas, pois o maior objetivo é hipertrofia muscular e força, mesmo que, agora, evidências científicas defendam que as proteínas também auxiliam a perda de peso e recuperação de exercícios ou lesões intensas.⁽¹²⁾ A ingestão prolongada de uma grande quantidade de proteína tem sido associada a perigos potenciais, tais como perda mineral óssea e danos nos rins, e, mesmo que em indivíduos de outra forma saudáveis haja pouca evidência de que a alta ingestão proteica seja perigosa, o dano renal pode ser um problema para indivíduos com disfunção renal já existente.⁽¹⁴⁾

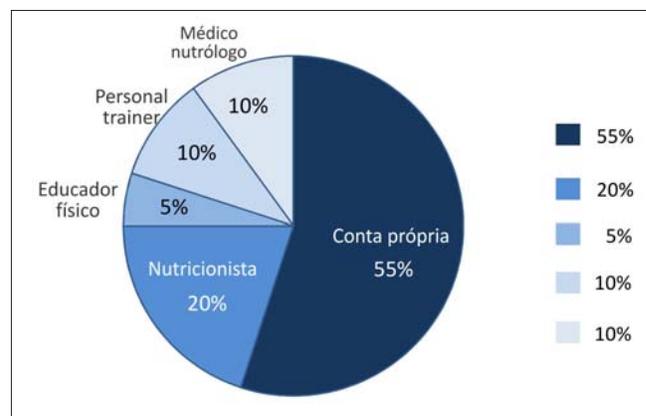


Figura 2. Percentual da prescrição de suplementos relatados pelos voluntários (n=20).

O aumento da ingestão de proteínas significa necessariamente que o consumo global de energia deve aumentar ou o consumo de carboidratos e gorduras deve diminuir. Em conclusão, a ingestão de proteínas elevadas pode ser apropriada para alguns atletas, mas existem potenciais consequências negativas que devem ser cuidadosamente consideradas antes de se adotar tal dieta. Em particular, deve-se ter cuidado para garantir que haja ingestão suficiente de outros nutrientes para suportar a carga de treinamento.^(11,12,14)

De acordo com os estudos citados anteriormente, o principal objetivo do uso de suplementos alimentares era a busca pelo aumento de massa muscular e, possivelmente, isto ocorra devido à orientação errônea informada por profissionais não especializados em nutrição esportiva, ou pelo fato de praticantes de musculação acreditarem que a ingestão de grandes quantidades de proteína leva

ao aumento da massa muscular, o que não é correto, pois para que esse aumento realmente ocorra é necessário ingerir quantidades adequadas de proteína e suprir a necessidade energética do organismo. A Sociedade Brasileira de Medicina do Exercício e do Esporte, estabelece que o uso de suplementos alimentares proteicos é benéfico para atletas de alto rendimento. Já a recomendação para os praticantes de exercícios físicos, sem maiores preocupações com o desempenho, é que as necessidades proteicas sejam repostas através da alimentação, salientando que o consumo adicional não determina ganho de massa muscular, nem promove o aumento do desempenho.⁽⁶⁾

Praticantes de musculação costumam ter alimentação rica em proteína, muitas vezes acima das recomendações, devido a modismos, falta de informação e/ou orientação adequada, por isso observamos que as taxas de ingestão de suplementos e alimentos proteicos (Tabela 2) variam de um indivíduo para outro, independentemente de seu objetivo final. Para Philips,⁽¹⁵⁾ não há evidência alguma sugerindo que suplementos proteicos sejam necessários para a otimização do crescimento muscular ou ganho de força, pois as quantidades recomendadas para os praticantes de exercícios físicos podem ser facilmente obtidas a partir de uma dieta equilibrada, evidenciando que, neste estudo, os atletas com maiores taxas de microalbuminúria mantêm uma dieta proteica e ainda utilizam suplementos, ultrapassando suas necessidades diárias.

Houve relação significativa entre o uso de suplementos alimentares e o consumo de proteína acima do percentual recomendado, a qual foi demonstrada por Moreira e Rodrigues⁽¹⁶⁾ com uma população de sessenta indivíduos, com o mesmo perfil demonstrado neste estudo.

Apesar das evidências demonstradas de que a taxa de microalbumina na urina aumenta de acordo com o consumo proteico, os voluntários mostraram-se resistentes às regras de coleta e grande parte obteve uma amostra bastante diluída para a análise, o que não é ideal para dosar este analito. Outro ponto importante foi com relação ao indivíduo que se denomina atleta de alta performance, que foi o único que apresentou taxa de microalbuminúria acima do valor de referência e com alta discrepância em relação aos demais, enquanto que os quatro indivíduos controle, que nunca utilizaram suplementos e não seguem uma regra proteica com relação à alimentação, apresentaram as menores taxas de microalbumina nos resultados.

A limitação do estudo se refere à dificuldade para o cumprimento das regras de coleta e a exatidão na proporção de proteínas ingeridas diariamente, o que poderia identificar uma melhor relação e um aumento significativo da taxa de microalbumina e o consumo excessivo de proteínas.

CONCLUSÃO

Pode-se concluir que a taxa de microalbuminúria aumenta proporcionalmente, ainda que dentro dos padrões de normalidade, em indivíduos que possuem uma ingestão maior de proteínas diárias vindas tanto da suplementação artificial quanto da alimentação. O tempo de uso desta suplementação não influenciou no aumento dos resultados se o indivíduo não possui uma regularidade no consumo.

Abstract

Anemia is an important complication in chronic kidney disease (CKD), culminating with the increase in morbidity and mortality, making it fundamental to search for hematological markers that allow its early diagnosis. This review aimed to review in the literature studies that investigated the association between hemoglobin content in reticulocytes and anemia in patients with CKD in dialysis and to generate evidence of its importance in clinical practice. The hemoglobin content of the reticulocytes evaluates the hemoglobin contained in the reticulocytes, which, after release of the bone marrow, remain in the peripheral blood 1 to 4 days before their maturation completes, giving it greater specificity in reflecting the availability of iron to the reticulocytes. Hematopoietic precursors, in addition to providing an early assessment of the erythropoietic response to IV iron treatment. The articles selected in this review have demonstrated that the reticulocyte hemoglobin content in addition to early reflection of the availability of iron to the hematopoietic precursors does not suffer interference from inflammatory cytokines, making it an effective marker in the monitoring of iron kinetics in dialysis patients.

Keywords

Anemia; kidney failure, chronic; dialysis; reticulocytes

REFERÊNCIAS

- Liz CM, Crocetta TB, Viana MS, Brandt R, Andrade A. Aderência à prática de exercícios físicos em academias de ginástica Motriz rev. educ. fis. (Impr.); 2010;16(1): 181-188.
- Salgado JVV, Chacon-Mikahil MPT. Corrida de rua: análise do crescimento do número de provas e de praticantes. Conexões 2006; 4(1):90-9.
- Morales AP, Maciel RN, Carneiro RS, Souza LCB, Wagner LAFF. Influência de uma sessão aguda do jogo de voleibol sobre os biomarcadores de lesão muscular. Inter Science Place 2010;3 (13):56-69.
- Slater G, Phillips SM. Nutrition guidelines for strength sports: sprinting, weightlifting, throwing events, and bodybuilding. J Sports Sci. 2011;29 Suppl 1:S67-S77. doi:10.1080/02640414.2011.574722.
- Bianco A, Mammaia C, Paoli A, Bellafiore M, Battaglia G, Caramazza G, et al. Protein supplementation in strength and conditioning adepts: knowledge, dietary behavior and practice in Palermo, Italy. Int Soc Sports Nutr. 2011;8(1):25. Published 2011 Dec 29. doi:10.1186/1550-2783-8-25.
- Hernandez AJ, Nahas RM. Modificações dietéticas, reposição hídrica, suplementos alimentares e drogas: comprovação de ação ergogênica e potenciais riscos para a saúde. Suplemento – Rev Bras Med Esporte – Vol. 15, No 3 – Mai/Jun, 2009.
- Oh CM, Park SK, Ryoo JH. Serum uric acid level is associated with the development of microalbuminuria in Korean men. Eur J Clin Invest 2014;44(1):4-12. doi:10.1111/eci.12180.
- American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 2003;26(suppl 1):S33-S50. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2007.S33>

9. Bottini PV, Afaz SH, Silveira S, Garlipp CR. Diagnostic value of the albumin / creatinine ratio in detecting microalbuminuria. *J. bras. patol. med. lab.* 2005;41(2):99-103. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442005000200007>.
10. Kirsztajn GM. Proteinúria: muito mais que uma simples dosagem. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 2010;13;46(3). <https://doi.org/10.1590/S1676-24442010000300002>.
11. Maughan RJ. Quality assurance issues in the use of dietary supplements, with special reference to protein supplements. *J Nutr.* 2013;143(11):1843S-1847S. doi:10.3945/jn.113.176651.
12. Outram S, Stewart B. Doping Through supplement use: a review of the available empirical data. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2015;25(1):54-9. doi:10.1123/ijsnem.2013-0174.
13. Kantikas MGL. Avaliação do Uso de Suplementos Nutricionais à base de Soro Bovino pelos Praticantes de Musculação em Academias da Cidade de Curitiba-PR. Dissertação de Mestrado. Curitiba. Universidade Federal do Paraná. 2007;4(1):8.
14. Tipton K. Efficacy and consequences of very-high-protein diets for athletes and exercisers. *Proc Nutr Soc.* 2011 May;70(2):205-14. doi: 10.1017/S0029665111000024.
15. Philips S. Protein requirement and supplementation in strength sports. *Nutrition.* Jul-Aug 2004;20(7-8):689-95. doi: 10.1016/j.nut.2004.04.009.
16. Moreira FP, Rodrigues KL. Conhecimento nutricional e suplementação alimentar por praticantes de exercícios físicos. *Rev Bras Med Esporte [online]*. 2014, vol.20, n.5, pp.370-373. <https://doi.org/10.1590/1517-86922014200500795>.

Correspondência

Sandro Rostelato Ferreira

*Universidade Paulista, Instituto de Ciências da Saúde
Av. Independência, 210 - Éden
18087-101 – Sorocaba-SP, Brasil*

Diagnóstico laboratorial das infecções urinárias: relação entre a urocultura e o EAS

Laboratory diagnosis of urinary tract infections: relation between uroculture and urinalysis

Letícia Carrijo Masson¹

Luíza Vieira Martins¹

Clayson Moura Gomes²

Alessandra Marques Cardoso³

Resumo

Objetivo: As infecções urinárias (ITU) acometem indivíduos no mundo inteiro e são causadas principalmente por bactérias Gram-negativas, sendo o diagnóstico laboratorial realizado pelo EAS e urocultura. Nesse estudo foram pesquisadas, em amostras de uroculturas positivas, as alterações apresentadas no exame de EAS, principalmente os marcadores de leucócitos e nitrito, e se estes poderiam contribuir para o diagnóstico da ITU. Também foram pesquisadas a faixa etária e a bactéria mais prevalente. **Métodos:** Um estudo retrospectivo foi realizado com base no levantamento de dados dos exames de urocultura realizados no Laboratório Clínico da PUC Goiás (LAC/PUC Goiás), no período de janeiro/2017 a agosto/2018, de acordo com idade, gênero do paciente e a espécie bacteriana isolada. **Resultados:** De 629 uroculturas positivas foi encontrada prevalência de ITU em adultos (63,3%), com predomínio no sexo feminino (85,8%), sendo a *Escherichia coli* (58,9%) a bactéria mais isolada. O nitrito foi detectado em 36,9% e a leucocitúria em 60,6% das amostras. **Conclusão:** Os resultados evidenciaram predomínio de ITU em adultos do sexo feminino, sendo a *Escherichia coli* a bactéria com maior prevalência. Quanto aos resultados do EAS, a leucocitúria revelou-se um marcador mais sensível para auxílio diagnóstico de ITU em relação ao nitrito, corroborando com a literatura científica especializada.

Palavras-chave

Infecções urinárias; urinálise; leucócitos; *Escherichia coli*

INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) pode ser definida como a colonização microbiana com invasão tecidual do trato urinário desde a uretra até os rins. O diagnóstico da ITU é representado pelo crescimento bacteriano igual ou acima de 100.000 unidades formadoras de colônia por mililitro (mL) de urina (100.000 UFC/mL), preferencialmente de jato médio, com adequada assepsia da região anatômica envolvida.⁽¹⁻⁴⁾

As ITUs são mais prevalentes em três faixas etárias: crianças com até 6 anos de idade, principalmente recém-nascidas do sexo masculino, mulheres jovens com vida sexual ativa e idosos com mais de 60 anos de idade.^(4,5)

As crianças apresentam uma maior taxa de ITU devido a anormalidades anatômicas ou funcionais do aparelho

urinário. Por possuírem uma uretra menor e mais próxima ao ânus, as mulheres têm uma taxa de infecção urinária maior que os homens, principalmente aquelas que são sexualmente ativas. Em idosos do sexo masculino e feminino, a incidência elevada está relacionada a doenças concomitantes, alterações morfológicas e funcionais da bexiga e a frequente hospitalização com ou sem o uso de sonda vesical.⁽⁵⁻⁹⁾

As bactérias Gram-negativas são mais prevalentes nas ITUs, sendo a *Escherichia coli* a mais comumente isolada, em aproximadamente 70% a 90% dos casos, seguida do *Staphylococcus saprophyticus*, em 10% a 20%. Outras bactérias que podem estar envolvidas são *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* dos grupos B e D, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp. e *Pseudomonas* spp.^(4,10)

¹Acadêmica do Curso de Biomedicina, Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO). Goiânia-GO, Brasil.

²Biomédico (PUC Goiás). Doutor e Mestre em Medicina Tropical e Saúde Pública (UFG). Professor Adjunto da Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas, PUC Goiás. Goiânia-GO, Brasil.

³Biomédica (PUC Goiás). Doutora e Mestre em Medicina Tropical e Saúde Pública (UFG). Professora Adjunta da Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas, PUC Goiás. Biomédica da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás.

Instituição: Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas / Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia-GO, Brasil.

Recebido em 11/06/2019

Artigo aprovado em 24/03/2020

DOI: 10.21877/2448-3877.202000861

A triagem para o diagnóstico da ITU pode ser feita por meio do exame EAS (Elementos Anormais e Sedimentoscopia), que é composto pelos exames físico, químico e microscópico. O exame físico avalia cor, aspecto e depósito. A análise química, automatizada ou manual, é realizada através da fita reativa por comparação com a sua escala de cores, fazendo uma avaliação qualitativa. Pode qualificar a densidade, pH, proteína, glicose, corpos cetônicos, bilirrubina, urobilinogênio, sangue, nitrito e esterase leucocitária. Essas fitas reagentes são essenciais no diagnóstico de casos suspeitos de ITU, porque a negatividade de nitrito e leucócito são critérios importantes no auxílio diagnóstico de ITU. Deve-se avaliar o nitrito cautelosamente, pois apenas enterobactérias são capazes de reduzir nitrato a nitrito a partir de um determinado tempo em contato com a urina.^(9,11,12)

Após a avaliação da urina pelas tiras reagentes é feita a centrifugação da amostra para a realização do exame microscópico em Câmara de Neubauer. A partir do sedimento urinário, faz-se a contagem de hemácias, leucócitos, células tubulares, células epiteliais, cilindros, filamentos de muco e cristais.⁽¹¹⁾

Na microscopia, a leucocitúria é importante quando a contagem for superior a 10.000 leucócitos/mL, mas somente sua presença não faz o diagnóstico de ITU, pois esta elevação pode estar relacionada com causas não infecciosas.⁽⁹⁾

Como método confirmatório, considerado padrão-ouro, realiza-se a urocultura, fazendo uma avaliação quantitativa do crescimento bacteriano a partir da urina de jato médio, idealmente. Essa confirmação é dada a partir da contagem igual ou superior a 100.000 UFC/mL de urina.⁽⁹⁾

A relação entre os achados da fita reagente, sedimento urinário e urocultura são importantes para o diagnóstico e tratamento das ITUs. Quando a esterase leucocitária está presente na fita reagente deve ser confirmada no exame de microscopia, porém a bacteriúria nem sempre está acompanhada dessa leucocitúria. Já a positividade para nitrito na tira reagente é um indício de ITU, entretanto nem todas as bactérias reduzem nitrato a nitrito, por isso, a negatividade não pode levar à exclusão da infecção. Mas a presença de leucocitúria e nitrito positivo são importantes para o diagnóstico, estando em 80% relacionados com ITU.⁽¹³⁻¹⁵⁾

O presente estudo objetivou pesquisar alterações no exame de EAS, principalmente em relação aos leucócitos e nitrito, em amostras de urina que apresentaram resultado de cultura positiva com contagem de colônias igual ou acima de 100.000 UFC/mL, oriundas de pacientes atendidos pelo Laboratório Clínico da PUC Goiás. Dessas amostras, também foram analisadas faixa etária, sexo e o microrganismo prevalente.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo, com levantamento de dados referentes aos exames de EAS realizados na Seção de Líquidos Corporais, e urocultura, realizada na Seção de Microbiologia do Laboratório Clínico da PUC Goiás (LAC/PUC Goiás), sendo os mesmos realizados entre janeiro/2017 e agosto/2018, e a coleta de dados realizada entre agosto e setembro de 2018, no LAC/PUC Goiás.

Foram usadas amostras de urina de jato médio, com prévia higienização da área genital com água e sabão, sendo desprezado o primeiro jato. As amostras foram coletadas em frascos esterilizados e encaminhadas para a Seção de Microbiologia do laboratório em estudo.

As uroculturas foram processadas de acordo com o Procedimento Operacional Padrão (POP) empregado no LAC/PUC Goiás, por meio da análise quantitativa. As amostras foram semeadas com alça calibrada 0,01 mL (10 µl) em biplaca de ágar CLED e ágar MacConkey. Após a semeadura, as placas foram incubadas em estufa à temperatura de 36°C ± 1°C por 18 horas a 24 horas. Amostras com crescimento de microrganismos cuja contagem de colônias foi igual ou superior a 100.000 UFC/mL foram consideradas positivas. Após o isolamento dos microrganismos, procedeu-se à identificação bioquímica dos mesmos e à realização dos testes de susceptibilidade aos antimicrobianos por meio de painéis automatizados (PC33 e/ou NUC55), com leitura no equipamento MicroScan (AutoScan-4/Siemens).

Nas amostras cujos resultados de urocultura apresentaram contagem de colônias igual ou acima de 100.000 UFC/mL, foi pesquisado na Seção de Líquidos Corporais do LAC/PUC Goiás se o exame de EAS havia sido realizado e quais parâmetros apresentaram resultados alterados. As amostras foram processadas em um intervalo de até duas horas, seguindo os procedimentos dos exames físico e químico, realizados a partir da observação da cor da urina e fita reagente. As amostras foram centrifugadas por cinco minutos a 2.500 rotações por minuto (rpm) para realização do exame microscópico em Câmara de Neubauer, e, a partir da contagem de células, leucócitos, hemácias e cristais, foram definidos aspecto e depósito.

Os dados foram organizados em planilha Microsoft Excel 2016 para comparação dos resultados obtidos. Também foram pesquisados idade, com a utilização dos parâmetros definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que determina três principais faixas etárias: crianças de 0 a 12 anos, adultos de 13 a 59 anos e idosos acima de 60 anos, gênero do paciente e espécie bacteriana identificada.

A privacidade e a confidencialidade dos dados dos pacientes foram resguardadas. O projeto foi submetido, apreciado e autorizado pelo Comitê de Ética da PUC Goiás, conforme o Protocolo N° 82.542 / Parecer N° 235.376.

RESULTADOS

Foram obtidas 679 uroculturas positivas, e após exclusão dos pacientes que não realizaram o exame de EAS concomitantemente à urocultura, restaram 629 amostras, das quais 85,8% (540) pertenciam ao sexo feminino e 14,2% (89) ao masculino. Revelou-se a prevalência de urocultura positiva em adultos, compreendendo 63,3% das amostras (398), sucedida pelos idosos com 32,4% (204), e, por último, pelas crianças com 4,3% (27).

O nitrito foi positivo em 36,9% (232) e negativo em 63,1% (397) das uroculturas positivas. Por outro lado, a contagem de leucócitos foi $\geq 10.000/mL$ em 60,6% (381) e $<10.000/mL$ em 39,4% (248) das uroculturas positivas. A associação encontrada entre nitrito e leucócitos encontra-se demonstrada na Figura 1.

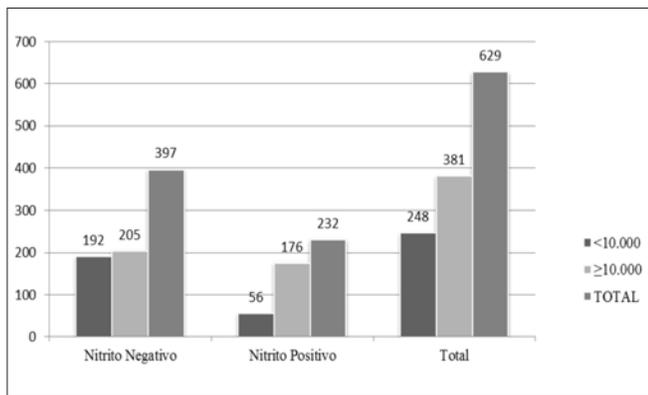


Figura 1. Associação entre quantidade de nitrito negativo e positivo com a contagem de leucócitos em amostras urinárias do Laboratório Clínico da PUC Goiás entre janeiro/2017 a agosto/2018.

A Figura 2 apresenta a associação entre a esterase leucocitária e a contagem de leucócitos.

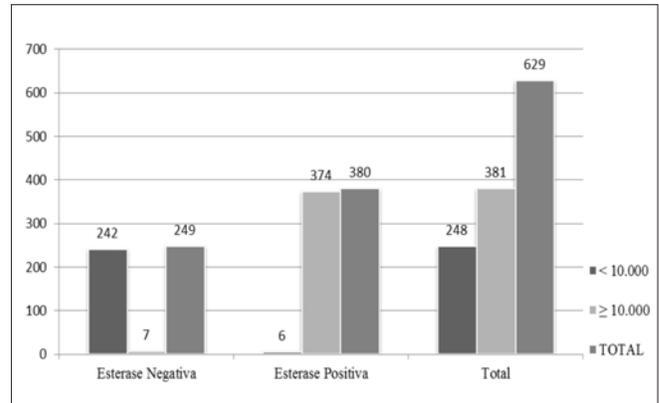


Figura 2. Associação entre esterase leucocitária negativa e positiva com a contagem de leucócitos em amostras urinárias do Laboratório Clínico da PUC Goiás entre janeiro/2017 a agosto/2018.

Dentre as bactérias encontradas as mais prevalentes foram *Escherichia coli* (58,9%), *Klebsiella pneumoniae* (11,1%), *Enterobacter cloacae* e *Staphylococcus aureus* (2,7%), *Staphylococcus haemolyticus* (2,4%), *Proteus mirabilis* (2,2%), *Streptococcus agalactiae*, *Citrobacter koserii* e *Enterobacter aerogenes* (2,1%), *Enterococcus faecalis* e *Morganella morganii* (1,6%) e *Staphylococcus saprophyticus* (1,3%) como demonstrado na Figura 3.

Os demais microrganismos, pertencentes a 27 espécies diferentes, corresponderam a 9,2% dos isolados.

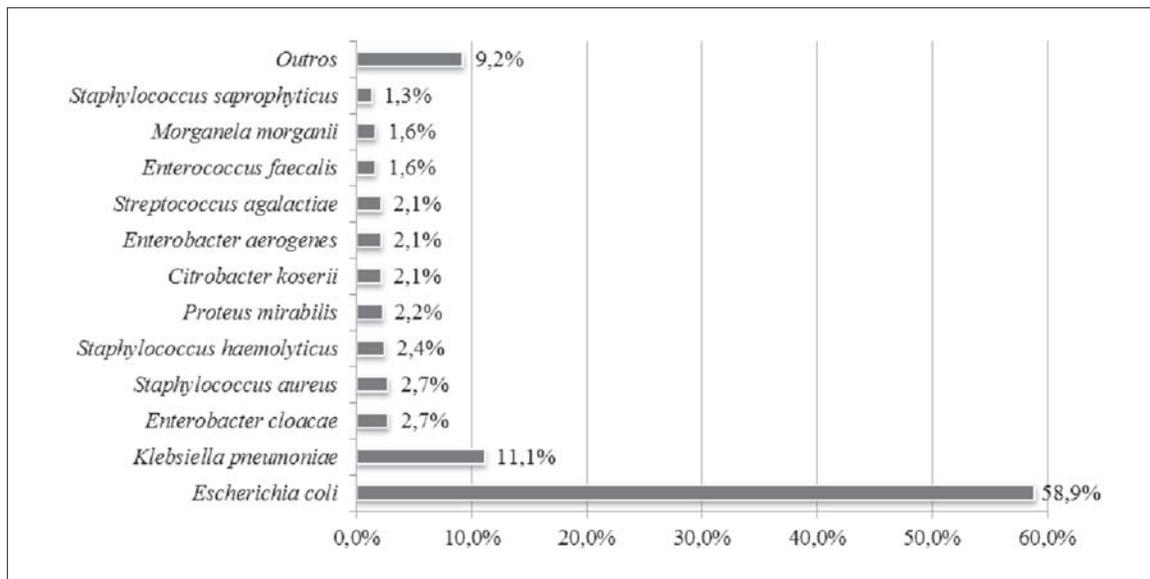


Figura 3. Frequências das bactérias isoladas em amostras urinárias do Laboratório Clínico da PUC Goiás entre janeiro/2017 a agosto/2018.

DISCUSSÃO

O trato urinário é o segundo local mais comum de infecção na população em geral, sendo o primeiro o trato respiratório. De acordo com Moreira et al.,⁽¹⁶⁾ no Brasil, em 2005, 80% das consultas médicas ocorreram devido à infecção do trato urinário, e segundo Masson et al.,⁽²⁾ nos Estados Unidos, em 2010, foram 8,3 milhões de consultas^(1,3,4)

A uretra une a região interna e externa do sistema urinário, tendo maior contato com microrganismos; por isso, a inflamação usualmente se inicia nesse local (uretrite). O microrganismo pode acometer a bexiga pela via ascendente, causando a ITU baixa (cistite), caracterizada por disúria, polaciúria, urgência miccional e dor suprapúbica.^(3,7)

Quando o paciente apresenta infecções de repetição ou a infecção não é tratada adequadamente ainda pela via ascendente, pode afetar os ureteres (ureterite) e, em casos mais graves, atinge os rins, causando a ITU alta (pielonefrite), definida por febre alta, calafrios e dor lombar uni ou bilateral.^(3,7)

O diagnóstico da infecção do trato urinário é realizado pela avaliação clínica do médico e pelos exames laboratoriais de EAS, que podem indicar a presença da infecção, e, principalmente, pela urocultura, considerada padrão-ouro.⁽¹⁷⁾

A prevalência de 85,8% de mulheres condiz com o proposto de estas apresentarem maior taxa de infecção urinária devido à sua anatomia. De acordo com Vicedo e Ullrich,⁽¹⁸⁾ as mulheres têm maior frequência de ITU por possuírem uma uretra mais curta em relação à masculina e mais próxima ao ânus. Segundo Masson et al.,⁽²⁾ as mulheres são cinquenta vezes mais propensas a desenvolverem ITU quando comparadas aos homens.

Em relação à faixa etária, foi observada uma prevalência de 63,3% de adultos, com idades entre 13 e 59 anos, sucedida pelos idosos com 32,4%, com idade superior a 60 anos, devido à existência de doenças concomitantes, como a diabetes, demência, diminuição da resposta imune, maior frequência de hospitalizações e alterações anatômicas, como descrito por Heilberg e Schor.⁽⁹⁾ E, por fim, pelas crianças, com 4,3%, compreendendo uma idade entre 0 e 12 anos.

Em relação ao EAS, no exame químico, o nitrito foi negativo em 63,1% das uroculturas, corroborando com Mundt et al.,⁽¹⁵⁾ que afirmam que não são todas as bactérias que reduzem nitrato, portanto, a positividade da cultura não é preditivo de positividade do nitrito. Esse resultado de maior prevalência de nitrito negativo se assemelha ao estudo de Bragança et al.,⁽¹⁹⁾ no qual o resultado encontrado foi de 61,4%.

A leucocitúria (≥ 10.000 leucócitos/mL) foi encontrada em 60,6%. De acordo com Fonseca et al.,⁽²⁰⁾ o resultado encontrado foi de 78% de leucocitúria, o que se asse-

melha com Bragança et al.,⁽¹⁹⁾ que encontraram 77%, considerando leucócitos maior ou igual a 10.000 células/mL, divergindo dos dados encontrados nessa pesquisa. Assim como Bortolotto et al.,⁽¹⁷⁾ este trabalho apresentou maior significância quando observado o resultado de leucócito em relação à redução de nitrato a nitrito.⁽²¹⁾

A esterase leucocitária está presente nos granulócitos e monócitos e pode ser liberada a partir da lise celular.⁽²²⁾ Neste estudo foi positiva em 98,4% das amostras com leucocitúria, o que a justifica como um bom marcador de piúria, assim como descrito por Camargo et al.,⁽²³⁾ que afirmou que a medida de esterase leucocitária é uma forma mais rápida de detecção de leucocitúria quando comparada à microscopia.

As enterobactérias prevalentes foram a *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *C. koserii*, *E. aerogenes* e *M. morgani*. Dentre os cocos Gram-positivos (CGP), os mais prevalentes foram *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. agalactiae*, *E. faecalis* e *S. saprophyticus*. O valor encontrado de 58,9% de *E. coli*, assim como o encontrado em Bortolotto et al.,⁽¹⁷⁾ de 70,8%, demonstrou a relevância no diagnóstico de ITU, e se assemelhou ao valor encontrado de 11,1% de *K. pneumoniae* em Bortolotto et al.,⁽¹⁷⁾ sendo nesse trabalho de 10,4%. Em relação ao *S. saprophyticus*, sua prevalência nessa pesquisa foi de 1,3%, sendo o menos prevalente dos CGP, enquanto que, em Bortolotto et al.,⁽¹⁷⁾ foi de 4,4%, sendo o segundo mais prevalente.

CONCLUSÃO

Com esse estudo concluiu-se que a leucocitúria é um marcador de ITU com maior significância quando comparada ao nitrito, estando presente em 60,6% das uroculturas positivas com contagem de colônias igual ou maior que 100.000 UFC/mL, enquanto que a positividade para nitrito foi de apenas 36,9%. Constatou-se que a *Escherichia coli* foi o microrganismo prevalente (58,9%) e que a infecção foi predominante em adultos entre 13 e 59 anos (63,3%), com prevalência no sexo feminino (85,8%). A partir desse trabalho, foi possível comprovar a urocultura como padrão-ouro no diagnóstico da ITU e, a partir da associação desta com o EAS, foi observada uma maior significância da contagem de leucócitos.

Abstract

Objective: Urinary tract infections (UTI) affect individuals worldwide and are mainly caused by Gram-negative bacteria, and the laboratory diagnosis is performed by urinalysis and uroculture. In this study were investigated in samples of positive urocultures, the alterations presented in the examination of urinalysis, mainly leukocytes and nitrite, and if could contribute to the diagnosis of UTI. The most prevalent age group and bacteria were also investigated. **Methods:** A retrospective study was carried out based on data collection of uroculture examinations performed at the Clinical Laboratory of PUC Goiás (LAC/PUC Goiás),

from january/2017 to august/2018, according to age, gender of patient and the isolated bacterial species. **Results:** Of 629 positive urocultures, the prevalence of UTI was found in adults (63,3%), with predominance in females (85,8%), and *Escherichia coli* (58,9%) was the most isolated bacteria. Nitrite was detected in 36,9% and leukocyturia in 60,6% of the samples. **Conclusion:** The results evidenced a predominance of UTI in female adults, and *Escherichia coli* was the most prevalent bacteria. Regarding the results of the urinalysis, leukocyturia proved to be a more sensitive marker for the diagnosis aid of UTI in relation to nitrite, corroborating with the literature.

Keywords

Urinary tract infections; urinalysis; leukocytes; *Escherichia coli*

REFERÊNCIAS

- Andreu A, Ignacio Alós J, Gobernado M, Marco F, Rosa M, García-Rodríguez J. Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005 Jan 1;23(1):4-9.
- Masson P, Matheson S, Webster AC, Craig JC. Meta-analyses in prevention and treatment of urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2009 Jun 1;23(2):355-85. doi:10.1016/j.idc.2009.01.001.
- Roriz-Filho J, Vilar F, Mota L, Leal C, Pisi P. Infecção do trato urinário. *Medicina (Ribeirao Preto Online)* [Internet]. 30jun.2010;43(2):118-25. Available from: <http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/166>.
- Braoios A, Turatti TF, Meredija LCS, Campos TRS, Denadai FHM. Infecções do trato urinário em pacientes não hospitalizados: etiologia e padrão de resistência aos antimicrobianos. *J Bras Patol Med Lab*. dezembro 2009;45(6):449-456.
- Srougi M. Infecções do trato urinário. *Rev Med (São Paulo)*. 2005 jul.-dez.;84(3-4):102-12.
- Koch VH, Zuccolotto SMC. Infecção do trato urinário. Em busca das evidências. *J. Pediatr. (Rio J)* [online]. 2003, vol.79, suppl.1, pp.S97-S106. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572003000700011>.
- Tortora GJ, Funke BR, Case CL. Doenças Microbianas do Sistema Urinário e Reprodutivo. In: *Microbiologia*. 10ª ed. Porto Alegre: Artmed Editora SA; 2012. p. 771-93.
- Schoen EJ, Colby CJ, Ray RG. Newborn circumcision decreases incidence and costs of urinary tract infections during the first year of life. 2000;105:789-93.
- Heilberg IP, Schor N. Abordagem diagnóstica e terapêutica na infecção do trato urinário: ITU. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [Internet]. 2003 Jan;49(1):109-116. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302003000100043&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302003000100043>.
- de Cueto M. Diagnóstico microbiológico de la infección del tracto urinario [Microbiological diagnosis of urinary tract infections]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23 Suppl 4:9-14. doi:10.1157/13091443.
- Susan KS, Marjorie SL. *Urinálise e Fluídos Corporais*. 5ª ed. Médica Paulista; 2009.
- Costaval JA, Massote AP, Cerqueira CMM, Costaval AP, Auler A, Martins GJ. Qual o valor da sedimentoscopia em urinas com características físico-químicas normais? *J. Bras. Patol. Med. Lab.* [Internet]. 2001;37(4):261-265. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442001000400007>.
- Barbosa I, Andriolo A, Ballarati CAF, Galoro CAO, Vieira LMF, Shcolnik W, Sumita NM. Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial (SBPC/ML): Boas Práticas em Microbiologia Clínica. 1a. Barueri: Manole; 2015. 1-323 p.
- De Rossi P, Ribeiro RM, Lopes HV, Tavares W, Tetelbon S, Simões RS. Infecção urinária não complicada na mulher: diagnóstico. *Rev Assoc Med Bras* 2011;57(3):258-261.
- Mundt LA, Shanahan K. Exame de Urina e de Fluidos Corporais de Graff. 2ª. Porto Alegre: Artmed Editora SA; 2012. 61-62 p.
- Nogueira NAP, Moreira MAA. Bacteriúria assintomática em gestantes atendidas no Centro de Saúde Ambulatorial Machado (CESA-AM) em Crateús, CE. *Rev. bras. anal. clin*;38(1):19-21, 2006.
- Bortolotto LA, Indras DM, Silva CM, Peder LD. Presença de analitos químicos e microscópicos na urina e sua relação com infecção urinária. *Revista Saúde (Santa Maria)*. 2016;42(2):89-96.
- Vicedo L, Ulirich S. Avaliação de infecção urinária em gestantes no primeiro trimestre da gravidez. *Rev. bras. anal. clin*;39(1):55-57, jan.-mar. 2007.
- Bragança MH, Silva LR, Santos CAL. A correlação das uroculturas e EAS de urina para o diagnóstico de infecção urinária. 2015; 1-6 p.
- Fonseca FLA, Santos PM, Belardo TMG, Fonseca ALA, Caputto LZ, Alves BCA. Análise de leucócitos em urina de pacientes com uroculturas positivas. *Rev. bras. anal. clin*. 2016;48 (3):258-61.
- Oliveira LCA, Souto RCF. Prevalência de infecção do trato urinário em pacientes ambulatoriais e sua relação com os valores de nitrito e leucócitos. *Rev. bras. anal. clin*. 2018;50(3):237-43.
- Arroyo JCL, Carvalho DS. Infecção do trato urinário associada ao número de amostra de urocultura. *Anais do Seminário Científico da FACIG*. 2018; n.4.
- Camargo ILBC, Maschietto A, Salvino C, Darini ALC. Diagnóstico bacteriológico das infecções do trato urinário-uma revisão técnica. *Medicina, Ribeirão Preto*, 34: 70-78, jan./mar. 2001.

Correspondência

Alessandra Marques Cardoso
Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Av. Universitária 1.440, Setor Universitário
4605-010 – Goiânia-GO, Brasil

Escherichia coli em uroculturas de pacientes comunitários: prevalência e perfil de suscetibilidade antimicrobiana

Escherichia coli in urine cultures of community patients: prevalence and antimicrobial susceptibility profile

Treicikelly Suguimoto Costa¹
Alessandra Marques Cardoso²

Resumo

Objetivo: Grande parte das infecções urinárias que acometem indivíduos da comunidade é causada por bactérias da própria microbiota intestinal humana, sendo a *Escherichia coli* o microrganismo mais frequente. Este estudo objetivou pesquisar a prevalência de *E. coli* em amostras urinárias de pacientes comunitários e estabelecer o perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos deste uropatógeno. **Métodos:** Um estudo retrospectivo foi realizado com base no levantamento de dados dos exames de urocultura realizados no Laboratório Clínico da PUC Goiás entre janeiro/2018 e junho/2018, a fim de identificar a prevalência de *E. coli*, seu perfil de suscetibilidade frente aos antimicrobianos, a faixa etária e o gênero mais acometido. **Resultados:** Detectou-se prevalência de 76,0% de *E. coli* nas uroculturas, prevalência no gênero feminino (90,0%) e faixa etária variando entre 2 e 85 anos, sendo 50 anos a média de idade. Observaram-se 100,0% de sensibilidade das cepas à amicacina e à netilmicina, elevada sensibilidade (99,4%) frente a cefoxitina, ceftazidima, ceftriaxona, piperacilina-tazobactam e ticarcilina-ácido clavulânico. Por outro lado, verificou-se elevada resistência a ampicilina (75,1%), ampicilina-sulbactam (44,8%) e ácido nalidixico (47,3%). **Conclusão:** Verificou-se grande sensibilidade das cepas de *E. coli* frente a amicacina, netilmicina, cefoxitina, ceftazidima, ceftriaxona, piperacilina-tazobactam e ticarcilina-ácido clavulânico.

Palavras-chave

Escherichia coli; Infecções urinárias; antibacterianos; resistência microbiana a medicamentos

INTRODUÇÃO

As infecções do trato urinário (ITU) são de grande relevância clínica dada sua elevada frequência na população mundial. Caracterizam-se pela invasão de microrganismos pela via urinária, podendo ser classificadas em inferiores, atingindo uretra (uretrite) e bexiga (cistite, infecções não complicadas), e superiores, alcançando ureteres e rins (pielonefrite, infecções complicadas).^(1,2)

As ITU podem se manifestar em qualquer idade. Em recém-nascidos, devido ao aumento de malformações congênitas, a maioria das infecções acomete meninos, ocorrendo principalmente por via hematogênica, e em outras situações também pode ocorrer por via ascendente a partir da uretra. Porém, em crianças com idade acima de 3 meses de vida, as meninas são mais acometidas.⁽³⁾

As mulheres estão mais suscetíveis em sua vida adulta a apresentar infecção urinária, e isso se deve ao maior tempo de armazenamento da urina, ao tamanho da bexiga, e à ausência de propriedades antimicrobianas, pertinente ao tamanho da uretra e até mesmo à proximidade do ânus com a vagina. Existe também a probabilidade de maior infecção devido ao início da vida sexual. Já nos homens, ter um maior fluxo urinário e o canal da uretra em comprimento maior é vantajoso, além do fator antibacteriano prostático, que também tem papel protetor.⁽⁴⁾

Grande parte das infecções urinárias que acometem indivíduos da comunidade é causada por bactérias da própria microbiota intestinal humana. O microrganismo mais comum é a *Escherichia coli*, que chega a ser responsável por mais de 75,0% dessas infecções. Essa predisposição é maior em mulheres com idade entre 20 e 40 anos. Por

¹Acadêmica de Biomedicina da Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas/Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO). Goiânia-GO, Brasil.

²Doutora e Mestre em Medicina Tropical e Saúde Pública. Professora Adjunta da Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas/Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO). Biomédica da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás. Goiânia-GO, Brasil.

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

Recebido em 18/06/2019
Artigo aprovado em 24/03/2020
DOI: 10.21877/2448-3877.202000868

mais comum que seja em mulheres, a incidência de ITU entre homens acima dos 50 anos vem aumentando devido a doenças prostáticas com mais frequência nessa idade, não deixando de mencionar a existência de comorbidades que elevam a suscetibilidade a tais infecções na terceira idade.^(3,5,6)

O gênero *Escherichia* pertence à família *Enterobacteriaceae* e possui várias espécies (*E. coli*, *E. blattae*, *E. fergusonii*, *E. hermannii*, *E. vulneris*), sendo a *E. coli* a de maior incidência e maior importância médica. Trata-se de uma bactéria Gram-negativa e anaeróbia facultativa, presente na microbiota intestinal dos mamíferos, podendo também ser isolada a partir de diferentes locais do meio ambiente.⁽²⁾

Quanto ao diagnóstico das ITU, é importante observar os sintomas relatados pelos pacientes e o aspecto da urina obtida. O diagnóstico laboratorial é feito pela urocultura após coleta asséptica do jato médio urinário, avaliando o crescimento de um número igual ou maior que 100.000 unidades formadoras de colônias por mL de urina.^(7,8)

O diagnóstico da ITU é confirmado pela urocultura, considerada método padrão-ouro, capaz de indicar a ocorrência de multiplicação bacteriana no trato urinário. Pela urocultura é possível identificar o microrganismo responsável pelo quadro infeccioso e estabelecer o perfil de suscetibilidade deste agente através do teste de suscetibilidade aos antimicrobianos.^(9,10)

Neste contexto, o presente estudo objetivou pesquisar a prevalência de *Escherichia coli* em amostras urinárias de pacientes comunitários e estabelecer o perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos deste uropatógeno.

MATERIAL E MÉTODOS

Um levantamento de dados foi realizado utilizando-se os prontuários dos pacientes que realizaram urocultura no Laboratório Clínico da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (LAC/PUC-Goiás) no período compreendido entre janeiro/2018 e junho /2018. A pesquisa identificou a faixa etária e o gênero mais acometidos, e estabeleceu o perfil de suscetibilidade frente aos antimicrobianos avaliados.

Foram utilizadas amostras de urina de jato médio, obtidas após prévia higienização da genitália com água e sabão, desprezando-se o primeiro jato. As amostras foram coletadas em frascos esterilizados e encaminhadas para a Seção de Microbiologia do laboratório em estudo.

As uroculturas foram processadas de acordo com o Procedimento Operacional Padrão empregado no LAC/PUC-Goiás, por meio da análise quantitativa. As amostras foram semeadas com alça calibrada 0,01 mL (10 µl) em

biplaca de ágar CLED e ágar MacConkey. Após a semeadura, as placas foram incubadas em estufa à temperatura de 36°C ± 1°C por 18 horas a 24 horas. Amostras com crescimento de microrganismos cuja contagem de colônias foi igual ou superior a 100.000 UFC/mL foram consideradas positivas. Após o isolamento dos microrganismos, procedeu-se a identificação bioquímica dos mesmos e a realização dos testes de suscetibilidade aos antimicrobianos por meio de painéis automatizados (PC33 e/ou NUC55), com leitura no equipamento MicroScan (AutoScan-4/Siemens).

A privacidade e a confidencialidade dos dados dos pacientes foram resguardadas. Ressalta-se que o projeto foi autorizado pelo Comitê de Ética da PUC Goiás, conforme o Protocolo N° 82.542, Parecer N° 235.376.

RESULTADOS

Foram analisados 1.733 prontuários, e, das uroculturas realizadas, 217 (12,5%) foram positivas com crescimento bacteriano igual ou acima de 100.000 unidades formadoras de colônia por mililitro de urina, sendo a *Escherichia coli* isolada em 165 (76,0%) amostras.

Quanto à distribuição por gênero, constatou-se que, no grupo das uroculturas positivas, 148 (90,0%) pertenciam ao gênero feminino, enquanto que 17 (10,0%) ao gênero masculino, conforme ilustrado na Figura 1. Nas mulheres, a faixa etária variou de 2 a 85 anos, obtendo-se uma média de 50 anos, e nos homens essa idade variou de 22 a 92 anos, com uma média de 66 anos.

A Figura 2 apresenta o perfil de suscetibilidade dos isolados de *E. coli* frente aos antimicrobianos avaliados. Nenhum isolado de *E. coli* apresentou resistência à ampicacina e à netilmicina. Observou-se um percentual de 0,6% de resistência frente aos antimicrobianos: cefoxitina,

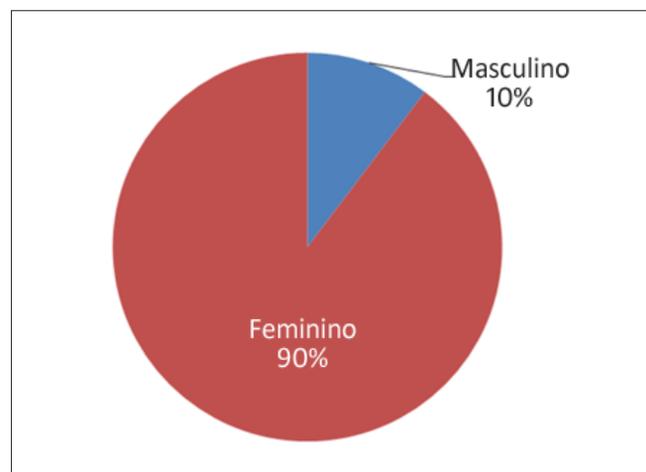


Figura 1. Distribuição das uroculturas positivas quanto ao gênero dos pacientes.

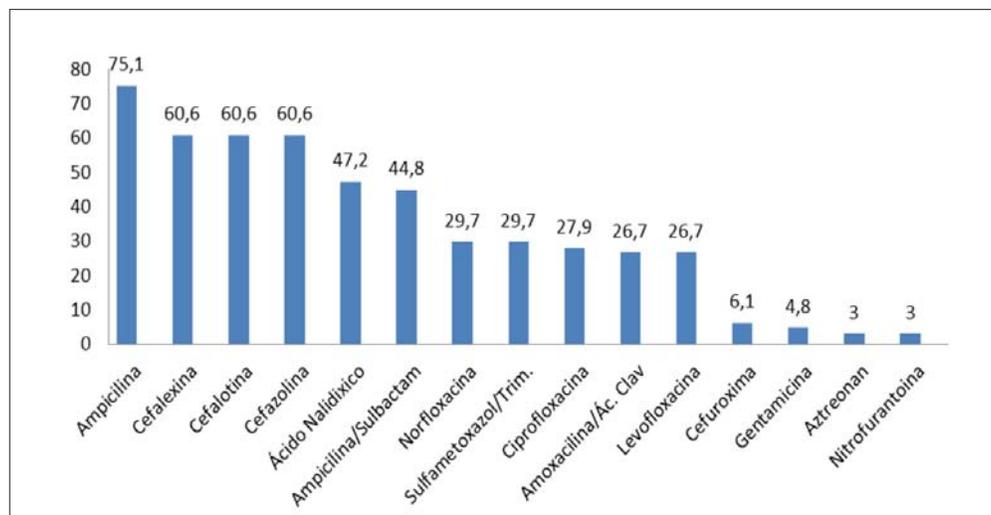


Figura 2. Percentual de resistência aos antimicrobianos das cepas de *Escherichia coli* isoladas de uroculturas de pacientes atendidos pelo LAC/PUC-GO.

ceftazidima, ceftriaxona, piperacilina associado com tazobactam e ticarcilina associado com ácido clavulânico.

Das 165 cepas de *E. coli* isoladas, 154 (93,3%) foram resistentes a pelo menos um dos antimicrobianos preconizados para tratamento e somente 11 cepas foram sensíveis a todos os antimicrobianos testados.

DISCUSSÃO

O estudo verificou que a *E. coli* figura-se como principal uropatógeno em pacientes de origem comunitária. Em relação ao gênero, observou-se que 90,0% das uroculturas positivas foram de mulheres com idade média de 50 anos. No gênero masculino, esse percentual foi menor (10,0%), com idade média de 66 anos, corroborando com o estudo de Catto et al.⁽¹¹⁾ sobre a prevalência e o perfil de resistência de *E. coli* no município de Triunfo-RS, no qual os autores evidenciaram prevalência de 87,5% para o gênero feminino e 12,5% para o masculino.

Segundo Roriz-Filho et al.,⁽¹²⁾ para a escolha terapêutica eficaz nos casos de ITU é necessário avaliar o agente etiológico, o hospedeiro e a manifestação da infecção, pois isso proporcionaria maior benefício terapêutico, reduzindo os efeitos adversos e, conseqüentemente, a resistência aos antimicrobianos.

Segundo Wannmacher,⁽¹³⁾ em seu estudo sobre uso indiscriminado de antibióticos, tanto o uso indiscriminado quanto a aquisição sem receita médica elevam as chances de desenvolvimento da resistência bacteriana,⁽¹³⁾ não deixando de mencionar a resistência adquirida aos antimicrobianos, como, por exemplo, os β -lactâmicos, fármacos de primeira escolha para o tratamento das ITU devido à sua especificidade e baixa toxicidade. Entretanto, as bactérias podem se tornar resistentes ao β -lactâmicos devi-

do à produção de β -lactamases, enzimas capazes de hidrolisar o anel β -lactâmico, inativando antibióticos desta classe.⁽¹⁴⁾

Nesta pesquisa, a *E. coli* revelou maior resistência frente à ampicilina com percentual de 75,1%, corroborando com Filho et al.⁽¹⁵⁾ em um estudo que avaliou a frequência e o perfil de resistência antimicrobiana de uropatógenos que acometeram mulheres na cidade de Vitória-ES. Os autores obtiveram como resultado 44,0% de resistência. A ampicilina pertence aos β -lactâmicos e representa uma das primeiras opções no tratamento das ITU por inibir a síntese da parede celular bacteriana, porém, muitos microrganismos apresentam resistência a este fármaco devido ao seu uso frequente. Quanto à ampicilina associada ao sulbactam, as cepas do presente estudo apresentaram 44,8% de resistência. A amoxicilina também é um inibidor da síntese da parede celular e quando associada ao ácido clavulânico potencializa sua ação em bactérias Gram-negativas, porém, nesse estudo obteve-se um perfil de resistência das cepas de *E. coli* de 26,7% frente a esse fármaco.

Quanto às cefalosporinas de 1ª geração, 60,6% dos isolados de *E. coli* apresentaram resistência em razão da atividade moderada desses fármacos sobre bactérias Gram-negativas. Já frente à cefuroxima, uma cefalosporina de 2ª geração cuja atividade foi melhorada para atuar contra bactérias Gram-negativas, as cepas de *E. coli* apresentaram resistência de 6,1%. Ficou nítida a eficiência *in vitro* das cefalosporinas de 2ª geração frente aos isolados deste estudo.

Já as quinolonas atuam nas enzimas DNA girase e Topoisomerase IV, sendo a primeira o principal alvo nas bactérias Gram-negativas.⁽¹⁶⁾ Um dos primeiros fármacos do grupo das quinolonas, o ácido nalidíxico, figura-se como antimicrobiano de escolha para tratamento das ITU. Em nos-

so estudo foi observado um perfil de resistência de 47,2% frente a esse fármaco. Algumas cepas de *E. coli* desenvolvem rápida resistência às quinolonas, por isso introduziram-se, no tratamento das ITU, as fluoroquinolonas com o acréscimo de um átomo de flúor na posição seis do anel quinolônico, fármacos com ampla atividade antimicrobiana como ciprofloxacina, norfloxacina e ofloxacina.⁽¹⁴⁾ Neste estudo observou-se que 27,9% das cepas de *E. coli* apresentaram resistência à ciprofloxacina e 29,7% à norfloxacina, discordando de Rosa et al.,⁽¹⁷⁾ que encontraram 100,0% de sensibilidade frente a estes antimicrobianos em um estudo de análise da frequência e do perfil de sensibilidade da *Escherichia coli* como agente causador dessas infecções. Quanto à levofloxacina, uma fluoroquinolona de ação melhorada contra Gram-negativas, observou-se que as cepas de *E. coli* apresentaram 26,7% de resistência.

As sulfonamidas são fármacos de amplo espectro, o sulfametoxazol associado ao trimetoprim exerce efeito sinérgico por se tratar de um inibidor competitivo da diidropteroato-sintase.⁽¹⁸⁾ Neste estudo foi observado um percentual de 29,7% de resistência dos isolados de *E. coli* frente a este antimicrobiano.

Os aminoglicosídeos apresentam grande eficácia contra bacilos Gram-negativos, sendo antimicrobianos que inibem a síntese proteica bacteriana, e os principais representantes dessa classe são a gentamicina e a amicacina.⁽¹³⁾ No presente estudo, as cepas de *E. coli* mostraram baixa resistência com percentual de 4,8% para gentamicina e nenhuma resistência frente à amicacina, evidenciando que o desenvolvimento da resistência durante o tratamento por esses fármacos parece ser menor.

Os isolados de *E. coli* deste estudo revelaram baixa resistência ao aztreonam, um monobactâmico do grupo dos β -lactâmicos, um fármaco inibidor da síntese da parede celular bacteriana.⁽¹⁴⁾ Foi detectada resistência de 3,0% em nossa pesquisa, discordando de Freitas et al.,⁽⁵⁾ que detectaram resistência de 15,2% frente ao aztreonam em um estudo de prevalência de microrganismos uropatogênicos e seus perfis de resistência a antimicrobianos em Bauru-SP, o qual concluiu que a *E. coli* foi o patógeno prevalente (54,8%).

De acordo com os resultados do presente estudo, verificou-se percentual de 0,6% de resistência frente aos antimicrobianos cefoxitina, ceftazidima, ceftriaxona, piperacilina associada ao tazobactam e ticarcilina associada ao ácido clavulânico. Nenhum isolado de *E. coli* apresentou resistência à amicacina e à netilmicina, de modo que estes seriam, possivelmente, antimicrobianos de escolha para o tratamento de infecções urinárias nesta população.

As cepas de *E. coli* apresentaram-se significativamente resistentes aos β -lactâmicos nessa pesquisa, o que é preocupante, uma vez que os β -lactâmicos são antimicrobianos comuns nas prescrições para o tratamento de

ITU. Assim, é imprescindível a detecção da resistência de *E. coli* frente aos β -lactâmicos, bem como a detecção da produção de enzimas β -lactamases de espectro estendido (ESBL) pelo laboratório de microbiologia.

CONCLUSÃO

A pesquisa detectou prevalência de 76,0% de *E. coli* nas uroculturas de pacientes comunitários atendidos pelo LAC/PUC-Goiás. O gênero feminino foi prevalente (90,0%) com faixa etária variando entre 2 e 85 anos, sendo 50 anos a média de idade. Sobre o perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos, destacaram-se 100,0% de sensibilidade das cepas de *E. coli* frente à amicacina e à netilmicina, além de elevada sensibilidade (99,4%) a outros antimicrobianos, como cefoxitina, ceftazidima, ceftriaxona, piperacilina associada ao tazobactam e ticarcilina associada ao ácido clavulânico. Por outro lado, os isolados de *E. coli* revelaram elevada resistência aos β -lactâmicos como ampicilina (75,1%) e ampicilina associada ao sulbactam (44,8%) e às quinolonas, como o ácido nalidixico (47,3%).

Abstract

Objective: Most of the community urinary infections are caused by bacteria from the human intestinal microflora, and *Escherichia coli* being the most common microorganism. This study aimed to investigate the prevalence of *E. coli* in urinary samples from community patients and establish the antimicrobial susceptibility profile of this uropathogen. **Methods:** A retrospective study was conducted based on the data collection of uroculture performed at the Clinical Laboratory of PUC Goiás (LAC/PUC Goiás) between January 2018 and June 2018, in order to identify the prevalence of *E. coli*, its susceptibility antimicrobial profile, the most affected age group and gender. **Results:** There was a prevalence of 76.0% of *E. coli* in urocultures, female prevalence (90.0%) and age range ranging from 2 to 85 years, of which 50 years of age. Was detected 100.0% sensitivity of the strains to amikacin and netilmicin, high sensitivity (99.4%) against cefoxitin, ceftazidime, ceftriaxone, piperacillin-tazobactam and ticarcillin-clavulanic acid were observed. On the other hand, there was high resistance to ampicillin (75.1%), ampicillin-sulbactam (44.8%) and nalidixic acid (47.3%). **Conclusion:** There was a high sensitivity of *E. coli* strains against amikacin, netilmicin, cefoxitin, ceftazidime, ceftriaxone, piperacillin-tazobactam and ticarcillin-clavulanic acid.

Keywords

Escherichia coli; urinary tract infections; antibacterial agents; drug resistance

REFERÊNCIAS

- Correia C, Costa E, Peres A, Alves M, Pombo G, Estevinho L. Etiologia das infecções do trato urinário e sua susceptibilidade aos antimicrobianos. *Acta Med Port.* 2007;20(6):543-9.
- Tortora G, Funke B, Case C. *Microbiologia.* 12ª ed. São Paulo: Artmed editora Ltda.; 2017.
- Srougi M. Infecções do trato urinário. *Rev. Med. (São Paulo)* [Internet]. 15dez.2005;84(3-4):102-1. Available from: <http://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/59251>.
- 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.

5. Freitas BVL de, Germino RV, Trino LM, Diório SM, Fusaro AE. Prevalence and antimicrobial susceptibility profile of uropathogens in patients treated at the Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru/SP. *Rev Bras Anal Clin.* 2016;48(4):375-80.
6. Mazili PM, De Carvalho AP, Almeida FG. Infecção do trato urinário. *Rev Bras Med.* 2011;68(12):74-81.
7. Lopes HV, Tavares W. Diagnóstico das infecções do trato urinário. *Rev Assoc Med Bras [Internet].* 2005;51(6):301-12. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302005000600008>.
8. Camargo I, Maschieto A, Salvino C, Darini AL. Diagnóstico bacteriológico das infecções do trato urinário. *Medicina (Ribeirao Preto Online) [Internet].* 30 mar. 2001;34(1):70-8. Available from: <http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/1194>.
9. Martins F, Vitorino J, Abreu A. Avaliação do perfil de susceptibilidade aos antimicrobianos de microrganismos isolados em urinas na Região do Vale do Sousa e Tâmega. *Acta Med Port.* 2010;23(4):641-6.
10. Jabur APL, Magalhães LG, Borges AA, Cardoso AM. Uroculturas de crianças atendidas em um Laboratório de Análises Clínicas de Goiânia-GO. *Estudos.* 2013;41(4):869-80.
11. Catto AJA, Azeredo AM, Weidlich L. Prevalência e perfil de resistência de *Escherichia coli* em uroculturas positivas no município de Triunfo/RS. *Revista da AMRIGS.* 2011;60(1):1-5.
12. Roriz-filho JS, Vilar FC, Leal CL, Pisi PCB. Infecção do trato urinário. *Medicina (Ribeirao Preto Online) [Internet].* 30Jun.2010;43(2):118-25. Available from: <http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/166>.
13. Wannmacher L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: Uma guerra perdida? Uso racional de medicamentos: temas selecionados. Brasília, v. 1, n. 4, mar. 2004. Disponível em: <http://www.opas.org.br/medicamentos/temas>.
14. Baptista MGF. Mecanismos de Resistência aos Antibióticos. Lisboa. Tese [Mestrado em Ciências Farmacêuticas]. Faculdade de Ciências e Tecnologia da Saúde da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias; 2013.
15. Filho AC, Camargo AS, Barbosa FA, Lopes TF, Motta YR. Estudo do perfil de resistência antimicrobiana das infecções urinárias em mulheres atendidas em hospital terciário. *Rev Bras Clin Med.* 2013;11(2):102-7.
16. Sousa RRF. Pesquisa de genes de resistência a quinolonas em bacilos Gram negativos de origem clínica e ambiental. São Paulo. Dissertação [Mestrado em Ciências]. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo; 2014.
17. Rosa A, Ramos DO, Amadeu M, Sucupira JS, Martins R, Jesus M De. Infecções do trato urinário: análise da frequência e do perfil de sensibilidade da *Escherichia coli* como agente causador dessas infecções. *Rev. Bras Anal Clin.* 2009;41(4):275-7.
18. Castanheira BAMG. Mecanismos de resistência a antibióticos. Lisboa. Monografia [Mestrado em ciências farmacêuticas]. Faculdade de Ciências e Tecnologia da Saúde da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias; 2013.

Correspondência

Alessandra Marques Cardoso
Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Av. Universitária 1.440, Setor Universitário
4605-010 – Goiânia-GO, Brasil

Parasitoses intestinais: prevalência e aspectos epidemiológicos em moradores de rua

Intestinal parasites: prevalence and epidemiological aspects in homeless people

Rafael Souza Antunes¹

Anny Priscilla Ferreira de Souza²

Elismar de Fátima Pinheiro Xavier²

Priscilla Rodrigues Borges³

Resumo

Objetivo: Analisar as parasitoses intestinais em moradores de rua da cidade de Anápolis-GO e identificar os principais sinais e sintomas. **Métodos:** Foi realizado um estudo com base nos dados laboratoriais, em que se utilizaram dois métodos para o diagnóstico parasitológico: a sedimentação espontânea – técnica de Hoffman, Pons e Janner e o método de Baermann-Moraes. Aplicou-se também um questionário com informações referentes à sintomatologia e aspectos epidemiológicos. **Resultados:** Participaram da pesquisa 43 indivíduos. A prevalência de parasitoses intestinais na população estudada foi de 67,44% (29/43); desses, 62,07% (18/29) poliparasitados. Houve uma predominância de protozoários (67,30%;35/52) em relação aos helmintos (32,70%;17/52). Os parasitos mais prevalentes foram: *Entamoeba histolytica* (21,15%;11/52), *Entamoeba coli* (17,31%;9/52) e *Endolimax nana* (15,38%;8/52). Entre os sinais e sintomas destacaram-se dor abdominal (86,20%;25/29), irritabilidade nervosa (75,86%;22/29) e diarreia (68,96%;20/29). **Conclusão:** A frequência de parasitoses intestinais foi elevada e houve associação das infecções parasitárias com as características condicionais como estilo de vida e condições de saúde, além de apresentar uma possível contribuição para futuros trabalhos que relembram a importância da prevenção e tratamento das doenças parasitárias em humanos.

Palavras-chave

Doenças parasitárias; morador de rua; epidemiologia

INTRODUÇÃO

As doenças parasitárias constituem uma das principais causas de morte mundial e abrangem cerca de dois a três milhões de óbitos por ano.⁽¹⁾ As parasitoses intestinais constituem um grave problema de saúde pública, especialmente nos países em desenvolvimento. No Brasil, apresentam-se bastante disseminadas e com alta prevalência, decorrente das más condições de vida.⁽²⁾ Essas doenças muitas vezes cursam de forma silenciosa, o que pode dificultar seu diagnóstico, tratamento adequado e profilaxia. No entanto, sintomas como diarreia, desnutrição, anorexia, fraqueza e dor abdominal são algumas das consequências dessas doenças.⁽³⁾

As parasitoses intestinais são causadas por helmintos e protozoários que se manifestam no organismo dos seres vivos, provocando uma série de efeitos nocivos à saúde do infectado.⁽⁴⁾ Estão associados a fatores sociais, econômicos, ambientais e culturais que proporcionam condições

favoráveis à disseminação. Os indivíduos afetados são, em maioria, os residentes em áreas que ainda carecem de infraestrutura, sendo expostos constantemente às formas infectantes, seja através de alimentos contaminados, contato direto com o solo, capacidade de evolução das larvas e ovos de helmintos, e de cistos de protozoários, higiene pessoal e coletiva.⁽⁵⁾

Uma revisão dos estudos epidemiológicos das parasitoses intestinais no Brasil detecta que o número de infectados ainda continua grande, levando em consideração pesquisas realizadas na década de 1950 com números de positividade variando de 78,2% a 99,4%, e pesquisas realizadas na década de 1980, ainda com taxas elevadas, oscilando entre 20,2% a 98,0%, dependendo do estado.⁽⁶⁾ Na década de 1990, as pesquisas apresentaram positividade nas faixas de 43,2% a 87,2%, e estudos realizados nas capitais de São Paulo e Rio de Janeiro entre os anos de 1999 a 2001 revelaram taxas de prevalência próximas a 52,0%.⁽⁷⁾ Resultados relativamente altos, por já existirem

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

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

³Biologia. Mestre. Universidade Federal do Goiás (UFG). Goiânia-GO, Brasil.

Instituição: Faculdade Anhanguera de Anápolis. Anápolis-GO, Brasil.

Recebido em 13/08/2019

Artigo aprovado em 30/01/2020

DOI: 10.21877/2448-3877.202000894

políticas de conscientização à prevenção e diminuição dessas parasitoses, aplicadas desde 1950.

Alguns fatores epidemiológicos são indispensáveis para que ocorra a infecção parasitária, sendo eles: condições do hospedeiro, o parasito e o meio ambiente. Em relação ao hospedeiro, incluem a idade, estado nutricional, fatores genéticos, cultural, comportamentais e profissionais; ao parasito, incluem a resistência ao sistema imune do hospedeiro e os mecanismos de escape vinculados à transformação bioquímica e imunológica ao longo do ciclo do parasito; e, em relação aos fatores ambientais, exercem papel ecológico importante no ciclo de vida de vários parasitos e vetores.⁽⁸⁾

Moradores de rua geralmente são pessoas que não possuem mais documentos, trabalho formal ou moradia fixa. Também encontram-se com vínculos familiares e sociais muitas vezes rompidos, o que os conduz a um estado de crescente degradação e vulnerabilidade. Mesmo que no Brasil existam soluções informais para enfrentar o problema da falta de moradia, um grande número de pessoas acaba nas ruas devido à falta de políticas públicas de apoio.⁽⁹⁾ O acolhimento desses indivíduos é essencial, uma vez que o ato ou efeito de acolher expressa, em suas várias definições, ações de aproximação e atitude de inclusão. A partir desse ato de acolhimento, os moradores de rua são passíveis ao desenvolvimento de ações de educação e promoção à saúde.⁽²⁾

Os moradores de rua vivem um processo saúde-doença devido à convivência com a aglomeração de pessoas e do acesso à saúde dificultada, e quando há procura espontânea pelo serviço de saúde existem as barreiras por estarem relacionados ao alcoolismo, uso de drogas e criminalidade. Nestas condições, a saúde fica ainda mais comprometida por viverem em situação de miséria e de inutilidade social.⁽¹⁰⁾

O levantamento da positividade de parasitoses intestinais na população de moradores de rua pode relatar não somente as deficiências na qualidade de atendimento à saúde e condições sociais dos mesmos, mas também indicar a necessidade da implantação de programas de controle dos parasitos, visando melhorar o estado sanitário e consequentemente reduzir os índices de contaminação.⁽¹¹⁾

Nesta perspectiva, este estudo teve como objetivo principal identificar a prevalência das parasitoses intestinais, sintomatologia e características condicionais em moradores de rua da cidade de Anápolis-GO.

MATERIAL E MÉTODOS

Local e população de estudo

A pesquisa foi realizada no município de Anápolis, localizado na região centro-oeste do Goiás, Brasil, com uma área territorial de 933.156 km², sendo sua população esti-

mada no ano de 2019 de 386.923 habitantes, de acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).⁽¹²⁾

Trata-se de um estudo epidemiológico transversal, analítico e retrospectivo, com base na coleta de dados obtidos através do exame parasitológico de fezes (EPF) e análise do questionário sintomatológico. A coleta foi realizada no período de junho a novembro de 2014 em diferentes locais da cidade como albergues, rodoviária, praças e prefeitura municipal. Foram incluídos na pesquisa indivíduos capazes de responder ao questionário e coletar a amostra de fezes. Os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

As variáveis adotadas foram: idade, sexo, informações epidemiológicas, tais como cor de pele (brancos e não brancos – pardos, negros, amarelos e indígenas), escolaridade (alfabetizados e analfabetos), consumo de bebidas alcoólicas e outras drogas ilícitas, além de informações sintomatológicas comuns em parasitoses intestinais como diarreia, dor abdominal, fraqueza, cansaço, perda de apetite e irritabilidade nervosa. Todos categorizados em sim ou não.

Diagnóstico parasitológico

Para a análise parasitológica de fezes utilizaram-se dois métodos. O método de sedimentação espontânea – técnica de Hoffman, Pons e Janner (1934)⁽¹³⁾ para detecção de ovos de helmintos e cisto de protozoários, e o método de Baermann-Moraes (1948)⁽¹⁴⁾ para detecção de larvas de nematódeos, já que havia suspeita de que esses indivíduos estivessem infectados com *Strongyloides stercoralis*. Foram confeccionadas duas lâminas para cada uma das técnicas por amostra e leitura em microscópio óptico.

Análise estatística

A análise estatística realizou-se por meio da distribuição das frequências absoluta e relativa, média, desvio-padrão e amplitude, e, consequentemente, foi utilizado o teste de qui-quadrado para variáveis, sempre que necessário, e o teste t de Student para variáveis contínuas ($p < 0,05$).

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 em Pesquisa da Associação Anhanguera Educacional Ltda de acordo com o protocolo nº 37494214.5.0000.5372.

RESULTADOS

Participaram do estudo 43 moradores de rua, dos quais 30,23% (n = 13) do sexo feminino e 69,77% (n = 30)

do sexo masculino. A idade da população variou de 18 a 65 anos, com idade média de $37,62 \pm 12,21$ anos. As demais variáveis e características condicionais dos indivíduos estudados estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Características condicionais da população estudada, Anápolis, Goiás, Brasil, 2014 (n = 43)

Variáveis	n (%)
Gênero	
Feminino	13 (30,23)
Masculino	30 (69,77)
Idade	
18 - 30 anos	16 (37,21)
31 - 40 anos	14 (32,56)
41 - 50 anos	5 (11,63)
51 - 65 anos	8 (18,60)
Cor da pele	
Branca	4 (9,30)
Não branca	39 (90,70)
Escolaridade	
Alfabetizado	33 (76,74)
Analfabeto	10 (23,26)
Consumo de bebidas alcoólicas e/ou drogas ilícitas	
Sim	8 (18,60)
Não	35 (81,40)

A prevalência de parasitoses intestinais foi de 67,44% (n = 29). Desses, 62,07% foram poliparasitados, caracterizados como indivíduos infectados por mais de um parasito intestinal.

A frequência dos parasitos intestinais nos moradores de rua está descrita na Tabela 2. Observou-se predominância de protozoários (67,30%) em relação a helmintos (32,70%) e foram encontrados oito tipos de parasitos, sendo os mais comuns: *Entamoeba histolytica* (21,15%); *Entamoeba coli* (17,31%) e *Endolimax nana* (15,38%).

Tabela 2 - Frequência dos parasitos intestinais em moradores de rua na cidade de Anápolis, Goiás, Brasil, 2014

Parasitos intestinais	n (%)
Helmintos	
<i>Áscaris lumbricoides</i>	7 (13,46)
<i>Strongyloides stercoralis</i>	6 (11,54)
<i>Enterobius vermiculares</i>	3 (5,77)
<i>Ancilostomideo duodenale</i>	1 (1,93)
Protozoários	
<i>Entamoeba histolytica</i>	11 (21,15)
<i>Entamoeba coli</i>	9 (17,31)
<i>Endolimax nana</i>	8 (15,38)
<i>Giardia lamblia</i>	7 (13,46)
Total	52 (100)

As espécies que mais apresentaram convívio com outras foram *E. coli* e *E. nana*, sendo as associações verificadas: *E. coli* e *E. nana*; *E. histolytica* e *E. coli*; *A. lumbricoides* e *E. nana*; *S. stercoralis*, *E. coli* e *E. nana*; e por fim *G. lamblia*, *E. coli* e *E. nana*.

Neste estudo, os sinais e sintomas apresentados pelos indivíduos parasitados (n = 29) se comportaram da seguinte maneira: dor abdominal (86,20%;25/29) seguida ou não de diarreia (68,96%;20/29); irritabilidade nervosa (75,86%;22/29); fraqueza e/ou cansaço (65,52%;19/29); e perda de apetite (34,48%;10/29).

A Tabela 3 apresenta a prevalência dos parasitos intestinais e sua relação com as variáveis, características condicionais e sintomatologia dos moradores de rua.

Tabela 3 - Prevalência de parasitoses intestinais em moradores de rua e sua relação com as variáveis, características condicionais e sintomatologia, Anápolis, Goiás, Brasil, 2014 (n = 29)

Variáveis	n (%)	p-valor
Gênero		
Feminino	5 (17,24)	0,504
Masculino	24 (82,76)	0,621
Idade		
18 - 30 anos	4 (13,79)	0,101
31 - 40 anos	12 (41,38)	0,042
41 - 50 anos	5 (17,24)	0,001
51 - 65 anos	8 (27,59)	0,012
Cor da pele		
Branca	2 (6,90)	0,445
Não branca	27 (93,10)	0,023
Escolaridade		
Alfabetizado	23 (79,31)	0,522
Analfabeto	6 (20,69)	0,295
Consumo de bebidas alcoólicas e/ou drogas ilícitas		
Sim	5 (17,24)	0,339
Não	24 (82,76)	0,412
Sinais e sintomas*		
Dor abdominal	25 (86,20)	0,002
Diarreia	20 (68,96)	0,012
Irritabilidade nervosa	22 (75,86)	0,036
Fraqueza e/ou cansaço	19 (65,52)	0,049
Perda de apetite	10 (34,48)	0,097

Considerado significativo $p < 0,05$.

* Pelo menos dois ou três sinais e sintomas foram comuns em todos os participantes

DISCUSSÃO

Neste trabalho, a análise do EPF em moradores de rua de Anápolis-GO apresentou-se com uma prevalência de 67,44% (29/43) e uma diversidade de oito parasitos intestinais (Tabela 2), levando em consideração que o EPF é considerado um dos recursos fundamentais para o diagnóstico das parasitoses intestinais.⁽¹⁾ Em relação ao poliparasitismo, mostrou-se frequente em 62,07% (18/29) dos casos positivos, o que ressalta a necessidade de estudos que possam avaliar melhor o impacto na saúde de indivíduos que apresentam infestação por mais de uma espécie de parasitos, corroborando com estudos que confirmam altos índices de pessoas parasitadas por enteroparasitos, o que reflete uma infraestrutura sanitária e hábitos higiênicos precários.^(15,16)

Quanto ao gênero, a maioria dos indivíduos era do sexo masculino (69,77%; 30/43) (Tabela 1). Em sua maioria, os principais motivos que os levaram às ruas foram: desentendimentos familiares, dependência de vícios, distúrbios mentais e incapacitação para o trabalho devido à mutilação de membros do corpo, ou patologias, sendo os indivíduos do sexo masculino mais propícios a procurar vias públicas para sustento próprio e de familiares, tornando-os vulneráveis a morar nas ruas.⁽⁹⁾ Segundo alguns entrevistados, a sociedade encara-os de forma discriminada, identificando-os como se todos fossem pertencentes a um grupo homogêneo em que prevalecem pessoas sem objetivos na vida. O álcool e as drogas fazem parte da vida de muitos entrevistados, apesar de não ter sido verificada, neste estudo, associação com frequência de parasitos ($p = 0,339$); no entanto, este quesito traz conotação ruim aos seus dependentes, o que ocasiona discriminação por parte da sociedade.⁽¹⁷⁾

Vale ressaltar que os moradores de rua vivem em condições precárias de higiene e exclusão social, estão diretamente expostos a agente infecciosos através do contato direto com o solo por andarem descalços e/ou deitados em áreas de terras das praças e jardins. Quanto ao local de defecação, utilizam na maioria das vezes vias públicas, incluindo ruas e praças, e, no tocante às atividades de trabalho, uma grande parcela exerce funções que envolvem alimentos.⁽¹⁸⁾

Nestas condições, os resultados do estudo (Tabela 2) mostraram que as infecções causadas por protozoários (67,30%;35/52) foram significativamente superiores à de helmintos (32,70%;17/52) ($p = 0,001$), como tem sido demonstrado em outras populações.⁽⁴⁾ Dos parasitos patogênicos, os que apresentaram maiores frequências foram a *E. histolytica* (21,15%;11/52), a *G. lamblia* (13,46%;7/52), que, segundo outros estudos, é o parasito intestinal mais encontrado nos humanos,⁽¹⁹⁾ e o *A. lumbricoides* (13,46%;7/52). Todos esses parasitos são comumente encontrados em populações carentes de saneamento básico, que vivem em condições precárias de higiene e são facilmente disseminados pela prática oral fecal. São comuns também em países em desenvolvimento, o que está de acordo com os resultados encontrados neste trabalho.⁽²⁰⁾

Em diversos países, muitas pessoas estão infectadas por amebas comensais, mas a maioria dos indivíduos possui um quadro assintomático.⁽²¹⁾ A detecção de amebas comensais, como *E. coli* (17,31%;9/52) e *E. nana* (15,38%;8/52) indica que esses indivíduos ingeriram água ou alimentos contaminados.⁽²²⁾ A *E. histolytica*, dentre as amebas encontradas neste estudo, é a única considerada invasiva, o que confirma os sintomas de dores abdominais ($p = 0,002$) e diarreias ($p = 0,012$) apresentadas pelos entrevistados (Tabela 3).

A *G. lamblia* tem sido alvo de pesquisas sobre síndromes diarreicas, o que consolidou o quadro clínico de disenterias apresentado por alguns indivíduos. Neste caso, a contaminação pode ser devido ao fato de que os cistos dos protozoários são resistentes ao tratamento da água com cloro, e a transmissão pode ocorrer de forma interpessoal entre pessoas infectadas, pois os cistos são infectantes quando eliminados nas fezes, o que ocasiona, além das dores abdominais e diarreias, a sensação de fraqueza e cansaço ($p = 0,049$) aos parasitados.⁽⁸⁾

O *A. lumbricoides* apresentou-se como helminto de maior frequência, e isso pode estar relacionado à resistência do ovo em altas e baixas temperaturas no solo, o que pode facilitar sua sobrevivência e disseminação. É considerado o helminto de maior preocupação em saúde pública, pois estima-se que esteja presente em ¼ da população mundial e pode causar quadros sumamente graves e fatais.⁽²³⁾ Traz aos infectados sinais e sintomas como dor abdominal, irritabilidade nervosa ($p = 0,036$) e perda de apetite ($p = 0,097$), apesar de que este último sintoma não apresentou associação por apontar um $p > 0,05$, mas, mesmo assim, mostrou-se presente em muitos entrevistados.

O *S. stercoralis* (11,54%;6/52), *E. vermiculares* (5,77%;3/52) e o *A. duodenale* (1,93%;1/52) são parasitos nocivos à saúde e também encontrados na população estudada. A forma de infecção está diretamente relacionada a hábitos de higiene e ocorre principalmente por meio de contato direto com o solo contaminado, geralmente pelo costume de andar descalço, mãos contaminadas, alimentos, e, menos comumente, pela água.⁽²⁴⁾ A autoinfecção externa é o principal mecanismo responsável pela cronicidade destas parasitoses e ocorre quando há penetração na pele por larvas filarioides, o que é o caso dos *S. stercoralis* e *A. duodenale*⁽²⁵⁾ ou quando pessoas levam os ovos do ânus à boca (*E. vermiculares*), sendo consequência do prurido anal e mal hábitos de higiene.⁽²⁴⁻²⁶⁾

A mudança de hábitos e o desenvolvimento de uma imunidade progressiva auxiliam na diminuição da frequência de parasitos intestinais. No entanto, com o passar dos anos ocorre um comprometimento do sistema imune, favorecendo também o surgimento de doenças parasitárias.⁽⁷⁾ Neste estudo, observou-se uma maior frequência de parasitos intestinais em indivíduos com faixa etária entre 31 a 65 anos quando comparados aos indivíduos de 18 a 30 anos (Tabela 3).

Diante disto, percebe-se que o pico da função imunológica acontece na adolescência, mantendo-se estável nos adultos saudáveis e diminuindo nas fases mais avançadas da vida, mostrando que, com o envelhecimento, as defesas imunológicas podem ficar enfraquecidas, deixando o indivíduo mais susceptível a certos tipos de infecções parasitárias.⁽²⁷⁾

Neste trabalho, não foi verificada associação com o gênero (masculino e feminino) e a escolaridade dos indivíduos (alfabetizados e analfabetos), o que reforça a ideia de que as questões de educação sanitária e higiene ambiental são os principais determinantes de infecções por parasitos intestinais.⁽²⁸⁾ No entanto, a variável de cor da pele apontou ter associação para indivíduos considerados não brancos (pardo, preto, amarelo e indígenas), o que leva à percepção de que essa condição também é determinante para infecções intestinais em moradores de rua da cidade de Anápolis-GO. Essa evidência corrobora com outros estudos que apontam indivíduos negros como mais susceptíveis às condições de pobreza e, conseqüentemente, à vivência em locais desprovidos de saneamento básico e água tratada, o que não está muito distante da realidade enfrentada por moradores de rua.^(29,30)

A alta prevalência de parasitoses intestinais em moradores de rua verificada neste trabalho revela sua importância epidemiológica e clínica, demonstrando que essas infecções são ainda relevantes na questão de saúde pública. Logo, desperta a necessidade de se pesquisarem as parasitoses na população de estudo, juntamente com a sintomatologia e características condicionais que possibilitem conhecer a magnitude do problema e adotar medidas cabíveis.

Além disso, existe ainda a possibilidade de serem utilizadas por autoridades de saúde para orientar a formulação de políticas públicas e sociais que venham a melhorar as condições socioeconômicas, sanitárias e educacionais, refletindo na saúde e na qualidade de vida da população de rua.

CONCLUSÃO

Os resultados desta pesquisa demonstraram que existem parasitoses intestinais em moradores de rua da cidade de Anápolis-GO, Brasil, chamando atenção para sua elevada prevalência e necessidade de adoção de medidas de prevenção e controle. O potencial de disseminação dos parasitos foi evidenciado pela contaminação de logradouros públicos, transformando-os em verdadeiros focos de transmissão de parasitos intestinais. Dessa forma, os resultados apresentaram um problema de saúde pública, e isto fortalece a importância do papel da prevenção por meio de melhorias das condições socioeconômicas, de saneamento básico e de educação em saúde.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Faculdade Anhanguera de Anápolis pelo apoio e oportunidade de realização deste trabalho.

Abstract

Objective: Analyze intestinal parasites in homeless people in the city of Anápolis-GO and identify the main signs and symptoms. **Methods:** The study was carried out based on laboratory data, in which two methods were used for the parasitological diagnosis, spontaneous sedimentation – Hoffman, Pons and Janner technique and the Baermann-Moraes method. A questionnaire with information related to symptoms and epidemiological aspects was also applied. **Results:** 43 individuals participated in the research. The prevalence of intestinal parasites in the population studied was 67.44% (29/43), of which 62.07% (18/29) had multiple parasites. There was a predominance of protozoa (67.30%; 35/52) in relation to helminths (32.70%; 17/52). The most prevalent parasites were: Entamoeba histolytica (21.15%; 11/52), Entamoeba coli (17.31%; 9/52) and Endolimax nana (15.38%; 8/52). Among the signs and symptoms, abdominal pain (86.20%; 25/29), nervous irritability (75.86%; 22/29) and diarrhea (68.96%; 20/29) stood out. The data demonstrated that there is a relationship between intestinal parasitosis and the signs and symptoms presented. **Conclusion:** The frequency of intestinal parasites was high and there was an association of parasitic infections with conditional characteristics such as lifestyle and health conditions, in addition to presenting a possible contribution to future studies that report the importance of preventing and treating parasitic diseases in humans.

Keywords

Parasitic diseases; homeless persons; epidemiology

REFERÊNCIAS

- Rodrigues JA, Carneiro WS, Athayde ACR. Infecção por helmintos gastrintestinais: perfil de crianças em escola públicas e privadas no sertão paraibano. News Lab. 2013;186:128-36.
- Esteves A. Entre a pobreza e a marginalidade: mendigos e vagabundos no Alto Minho de oitocentos. Rev Ciênc Sociais. 2013;1(1): 113-31.
- Saito KR, Rodrigues AFSF. A importância da análise do solo nos estudos epidemiológicos sobre parasitoses intestinais. Rev APS. 2012;15(2):158-63.
- Wiebbelling AMP, Mezzari A, Schirmer H, Severo CB, Silva RKV, Hanemann T. Parasitoses intestinais em crianças de creches/escolas de Porto Alegre: prevalência e profilaxia. Raízes e Rumos. 2015;3(1):182-183.
- Oliveira ATG, Soares SAPP, Farias CS, Alves MS, Silveira LJD, Farias JAC. Contaminação de ambientes arenosos por helmintos em praças públicas da cidade de Maceió-AL. Rev Semente. 2013. 6(6): 21-29.
- Andrade EC, Leite ICG, Oliveira RV, Cesca MG. Parasitoses intestinais: uma revisão sobre seus aspectos sociais, epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. Rev APS. 2010. 13(2): 231-240.
- Sampietro V, Takizawa LHH, Takizawa MG. Enteroparasitoses e aspectos epidemiológicos na população geronte de uma unidade básica de saúde de Cascavel, Paraná. Rev Thêma Scientia. 2013. 3(1):130-138.
- Santos J, Duarte ARM, Gadotti G, Lima LM. Parasitoses intestinais em crianças de creche comunitária em Florianópolis, SC, Brasil. Rev Patol Tropical. 2014;43(3):332-340. DOI: <https://doi.org/10.5216/rpt.v43i3.32201>.
- Soares JS, Rodrigues RPCB, Carvalho ML. Educação e promoção em saúde para ex-moradores de rua. Em Extensão. 2013.12(1): 159-167.
- Aguiar MM, Iriart JAB. Significados e práticas de saúde e doenças entre a população em situação de rua em Salvador, Bahia, Brasil. Cad. Saúde Pública [online]. 2012, vol.28, n.1, pp.115-124. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012000100012&lng=en.

11. Silva LJ, Dias ME. Detecção de *Giardia lamblia* em exames parasitológicos de fezes: avaliação comparativa de resultados em laboratório de análises clínicas de rede privada e pública. *Rev Saud UniToledo*. 2017;1(1):147-156.
12. Cidades, I.B.G.E. Anápolis: IBGE. 2019.
13. Hoffman WA, Pons JA, Janer JL. The sedimentation concentration method in schistosomiasis mansoni. *Puerto Rico J. Publ. Health & Trop. v. 9, p. 281-298*. 1934.
14. Moraes RG. Contribuição para o estudo do *Strongyloides stercoralis* e da estrogiloidíase no Brasil. *Revista do Serviço Especial de Saúde Pública no Brasil* 1:507-624, 1948.
15. Freitas MR, Amaro PF, Soares EB, Lopes LA, Mafra RSCP, Alberti LR. Ocorrência de enteroparasitoses em crianças de creches na Região do Vale do Aço-MG, Brasil. *Cient Ciênc Biol Saúde*. 2015; 15(3):187-191.
16. Monroe NB, Leite PRR, Santos DN, Sá-Silva JR. O tema transversal saúde e o ensino de ciências: representações sociais de professores sobre as parasitoses intestinais. *Invest Ens Ciências*. 2013; 18(1):7-22.
17. Bordignon JS, Silveira CCS, Delvivo EM, Araújo CP, Dalla LL, Weiller TH. Adultos em situação de rua: Acesso aos Serviços de Saúde e Constante Busca Pela Ressocialização. *Revista Contexto & Saúde*. 2013;10(20):629-634.
18. Caravaca-Morera JA, Padilha MI. A dinâmica das relações familiares de moradores de rua usuários de crack. *Saúde em Debate*, 39(106), 748-759. <https://doi.org/10.1590/0103-1104201510600030015>.
19. Neiva VD, Ribeiro MNS, Nascimento FR, Cartágenes MDSS, Coutinho-Moraes DF, Amaral FM. Plant species used in giardiasis treatment: ethnopharmacology and in vitro evaluation of anti-*Giardia* activity. *Rev. bras. farmacogn.* [Internet]. 2014 Apr ;24(2):215-224. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2014000200215&lng=en.
20. Freire JEC, Carneiro MA, Carneiro JG, Melo MVC. Incidência de *Ascaris Lumbricoides* em mulheres de três bairros de Fortaleza-CE, Brasil. *Revista Diálogos Acadêmicos*. 2015;1(1):59-65.
21. Vieira PDB, Brandelli CLC, Veríssimo CDM, Tasca T. Mecanismos específicos de patogenicidade de protozoários de mucosa: *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* e *Trichomonas vaginalis*. *Rev. HCPA & Fac. Med. Univ. Fed. Rio Gd Sul*. 2012;32(1):58-70.
22. Norberg AN, Macharetti H, Martins JSA, Oliveira JTM, Santa HAA, Maliska C, et al. Protozoários e helmintos em interação com idosos albergados em lares geriátricos no Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Uniabeu*. 2014;7(16):103-12.
23. Frias AAI, Silva JB, Tozato, HC. Ocorrência de ovos de helmintos em hortaliças comercializadas na cidade de Apucarana (PR). *Semina cienc. biol. saude*;33(1):35-42,2012. DOI: 10.5433/1679-0367.2012v33n1p35.
24. Rezende SO, Fernandes FM, Mello INK. Ação do extrato de *Punica granatum* sobre larvas infectantes de *Ancylostoma sp.* de cães. *Sinap Múltipla*. 2015;4(2):103-12.
25. Rios JT, Franco MC, Martins BC, Baba ER, Safatle-Ribeiro AV, Sakai P, et al. *Strongyloides stercoralis* hyperinfection: an unusual cause of gastrointestinal bleeding. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2015 Aug;61(4):311-2. doi: 10.1590/1806-9282.61.04.311.
26. Silva AT, Massara CL, Murta FGL, Oliveira, AA, Lara-Silva FO. Ovos de *Enterobius vermicularis* em salas de espera e banheiros de unidades básicas de saúde (UBS) do município de Nova Serrana-MG: contribuições para o controle. *Rev Patol Tropical*. 2013;42(4):425-33. doi: 10.5216/rpt.v42i4.27928.
27. Cruvinel Wde M, Mesquita D Jr, Araújo JA, Catelan TT, de Souza AW, da Silva NP, et al. Immune system - part I. Fundamentals of innate immunity with emphasis on molecular and cellular mechanisms of inflammatory response. *Rev Bras Reumatol*. 2010 Jul-Aug;50(4):434-47. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042010000400008&lng=en&nrm=iso [Article in English, Portuguese].
28. Belo VS, Oliveira RB, Fernandes PC, Nascimento BWL, Fernandes FV, Castro CLF, et al. Fatores associados à ocorrência de parasitoses intestinais em uma população de crianças e adolescentes. *Rev Paul Pediatría*. 2012;30(2):195-201.
29. Baumgarten A, Peron TB, Bastos JL, Toassi RFC, Hilgert JB, Hugo FN, et al. Experiências de discriminação relacionadas aos serviços de saúde: análise exploratória em duas capitais do Sul do Brasil. *Epid Serv Saúde*. 2015;24(3):353-62. Acessível em:http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-4974201500030002&lng=pt.
30. Rosine GD, Oliveira RI, Ribeiro F, Schroder NT. Prevalência de parasitose intestinal em uma comunidade quilombola do semiárido baiano. *Aletheia*. 2018;51(2):97-107.

Correspondência

Rafael Souza Antunes

Faculdade Anhanguera de Anápolis
Avenida Universitária, nº 683 – Centro
Anápolis-GO, Brasil

Prevalence of enteroparasitosis in the municipality of São Bernardo do Campo - SP

Prevalência das enteroparasitoses no município de São Bernardo do Campo - SP

Emerson Barbosa da Silva¹
Camila dos Santos Chagas²
Yasmin Pezente Lossurdo³
Juliana Alves Garcia⁴
Maria Lúcia Tomanik Packer⁵
Rodrigo Pereira Barbosa⁶
Flávia de Sousa Gehrke⁷
Fernando Luiz Affonso Fonseca⁸

Abstract

Objective: The objective of this study was to evaluate the prevalence of enteroparasitosis in stool samples from residents of São Bernardo do Campo - SP, who use the public health service through the Basic Health Unit (UBS), defining the most frequent enteroparasites by age and district with the highest prevalence. **Methods:** For this retrospective study, 17,018 fecal examinations were performed from June to December 2017. The data came from the Parasitology Laboratory of the Centro Universitário Saúde ABC - FMABC, and the prevalence of enteroparasitosis by age and district was analyzed. The project was approved by the Research Ethics Committee of Universidade Paulista - UNIP, under nº 2.715.169. **Results:** The most common protozoan (33.86%) was *Giardia spp.*, followed by *Entamoeba histolytica/dispar*, most common in young adults aged 18 to 40 years (9.16%). *Enterobius vermicularis* had a prevalence of 5.58%, being more frequent in children from 0 to 11 years old. In adults (41-65 years) and elderly (> 65 years), the most common helminth found in the samples was *Strongyloides stercoralis* (18%). **Conclusion:** It is concluded that *Giardia spp.* was the most frequent parasite and frequently observed in children (0-11 years), in the elderly was *Strongyloides stercoralis*. This study serves as a warning about the need to implement efficient public health, focused mainly on the prevention and control of these and other types of diseases.

Keywords

Environment; public health; parasitoses; indicators

INTRODUCTION

Parasitic forms are observed in soils of several countries of the world, remembering that the parasites are not randomly distributed in different regions of the globe, there is a need for indispensable conditions required by the species for the survival of these parasites.⁽¹⁻³⁾

Infections produced by protozoa and helminths are a major worldwide cause of human morbidity and mortality⁽²⁾ and establish themselves very well in hosts exposed to poor sanitation conditions, inadequate hygiene habits and lack of information,⁽⁴⁾ hosts that are susceptible to these diseases, genetic, biological, nutritional factors⁽¹⁾ or several other factors that may increase the risk of infection, such as water contaminated

by streams near residences or contaminated food. However, all the factors intertwine when the absence of basic sanitation and the establishment of hygiene practices are not adequate, favoring the parasitosis in humans. These conditions are more significant than they are, since there is no serious and consolidated health education policy.⁽⁵⁾

The most prevalent enteroparasitosis on the outskirts of Manaus are *Ascariasis*, *Trichuriasis*, *Hookworm* and *Giardiasis*.⁽⁶⁾ There are about 200 million cases recorded per year of *Giardia spp.* and a prevalence of more than 50% in developing countries. The parasitic diseases with the highest total number of symptomatic cases reported in 2010 attributed to contaminated food, according to the World Health Organization (WHO), are *Toxoplasmosis*

¹Professor Auxiliar da Disciplina de Parasitologia – Centro Universitário Saúde ABC - CUSABC. Santo André-SP, Brasil.

²Professora do curso de pós-graduação em Análises Clínicas – Centro Universitário Saúde ABC - CUSABC. Santo André-SP, Brasil.

³Biomédica do Laboratório de Análises Clínicas – Centro Universitário Saúde ABC - CUSABC. Santo André-SP, Brasil.

⁴Coordenadora auxiliar do curso de Biomedicina – Universidade Paulista (UNIP) – São Paulo. Santo André-SP, Brasil.

⁵Professora Adjunta da Disciplina de Parasitologia – Centro Universitário Saúde ABC - CUSABC. Santo André-SP, Brasil.

⁶Discente do curso de Enfermagem – Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas (FMU). São Paulo-SP, Brasil.

⁷Professora Titular da Disciplina de Parasitologia – Centro Universitário Saúde ABC - CUSABC. Santo André-SP, Brasil.

⁸Professor Titular da Disciplina de Análises Clínicas – Centro Universitário Saúde ABC - CUSABC. Santo André-SP, Brasil.

Instituição: Centro Universitário Saúde ABC – CUSABC. Santo André-SP, Brasil.

Recebido em 18/07/2019

Artigo aprovado em 11/12/2019

DOI: 10.21877/2448-3877.201900879

acquired and Ascariasis, caused by *Toxoplasma gondii* and *Ascaris lumbricoides*, respectively.⁽⁷⁾

In addition to these infections, amebiasis and its variables, which are present in all developing tropical countries, represent the third most important parasitic disease, causing approximately 80,000 deaths per year.^(8,9) Studies estimate that 1.45 billion individuals are infected with soil-transmitted helminths (STH), which mainly comprise *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale* and *Trichuris trichiura*.^(10,11)

Generally, in parasitism, the parasite-host relationship is of pathogenic equilibrium and the host can be called an "asymptomatic carrier", but, on certain occasions, a disease may develop.⁽¹²⁾

The intestinal parasitosis, when symptomatic, cause various organic changes in their hosts and may lead to acute abdominal clinical conditions, which may occur in immunocompromised or undernourished individuals, for example by spoliation or the possibility of impaired intestinal absorption.⁽¹³⁾

Enteroparasites can also lead to malnutrition, iron deficiency anemia, intestinal obstruction, diarrhea and low absorption, and clinical manifestations are usually proportional to the host's parasite burden.⁽¹⁴⁾

The World Health Organization (WHO) released a study in 2009 stating that about nine million children have the cause of death associated with diarrhea and die before they reach the age of five years.⁽⁷⁾

Despite the numerous pharmaceutical industries in the world, there are no considerable numbers of anthelmintic drugs on the market, since resistance to anthelmintic drugs by helminths transmitted by soil is a reality and little is known about it. Helminthiasis control and elimination committees, together with researchers, seek to develop drugs that are easily accessible to those most susceptible to diseases, such as children and the elderly, thus developing easily ingested drugs for this target public, such as chewable tablet forms. Combinations of already known drugs, such as Mebendazole, Albendazole, Ivermectin, among others, show a significant effect, and new forms of diagnosis are in focus, since there is a need for more sensitive techniques.⁽¹¹⁾

The parasitosis suffer variations between the regions and within the region itself, since they have different sanitary, educational and social conditions. Incontestable factors such as the rate of agglomeration of people, contaminated water and food, conditions of use and contamination of the soil, and the evolution capacity of larvae and helminth eggs, of protozoan cysts, in each of these localities¹⁸, cite that climatic conditions, such as temperature and altitude, directly influence the development and transmission of these parasites.^(1,18,19)

The sanitary and environmental conditions of the places studied should always be taken into account. The Ministério-

rio da Saúde (MS) recommends that any child suffering from parasitic diseases should receive immediate treatment as a means of avoiding dissemination to the community, especially nurseries and schools.⁽²⁰⁾

Therefore, intestinal parasitic diseases continue to represent a significant medical-sanitary problem and when the subject is prevention, maintenance and treatment of diseases in Brazil, the context is established in the economy, health conditions are defined as unfavorable and become a serious problem. Although there is a large literature on the importance of these infections, little attention has been paid to the subject.^(14,18,21)

OBJECTIVE

Considering the high frequency of parasitosis in Brazil, this study aims to detect the prevalence of enteroparasitosis in stool samples from residents of. Defining, by species found and by age group, the most prevalent parasitic diseases among users of public health services in the city of São Bernardo do Campo - São Paulo, Brazil.

MATERIAL AND METHODS

Obtaining information

The project was approved by the Research Ethics Committee of Universidade Paulista-UNIP, under No. 2.715.169. and CAAE 90305218.8.0000.5512.

A retrospective study was carried out from the primary data collection, done through the private database (Matrix Diagnosis®) between June and December 2017.

We used the results of all samples that were admitted to the laboratory, originating in the period determined with medical request for the parasitological examination, according to good laboratory practices. Stool analysis was performed using the Hoffman method.⁽²²⁾

Data were collected broadly without restrictions on age, gender, race or other variables. Data collection was performed according to the following steps: Selection of the UBS > selection of the examination (PPF) > selection of the dates of the chosen periods.

Analysis of results

For statistical analysis, the GraphPad Prism® program was used to perform the Chi-square test, and the statistical significance was accepted at the level of 5% or $p < 0,05$.

The analysis of prevalence, given by the total number of cases existing in a given population and at a given time point, or also by the proportion of existing cases in the population analyzed and a specific time.

RESULTS

A survey of 17.018 fecal exams was carried out from June to December 2017. Among the data collected, 980 samples (5,75%) were positive, of which 74,39% were commensal parasites, such as *E. coli* and *E. nana* 25,61% of pathogenic parasites analyzed (Table 1).

Table 1 - Quantitative evaluation of the analyzed samples, June to December 2017

Sample Characteristic	n	%
Negatives	16.038	94,25
Positive	980	5,75
Total Exams	17.018	100,00
Commensal	728	74,39
Pathological	251	25,61
Total Exams	980	100,00

Among the helminths, seven different species and/or genera were detected, being *S. stercoralis* present in the largest number of samples, followed by *E. vermicularis*, *A. lumbricoides*, *H. Nana*, *Taenia* spp. and *T. Trichiura*, according to Table 2.

Among the protozoan, the most frequent ($p = 0,002$) was *Giardia* spp. (53,78%), followed by *E. histolytica/dispar* (21,51%). Among the helminths, *S. stercoralis* presented a prevalence of 9,16%, followed by *E. vermicularis*, with 8,37% (Table 3).

Table 2 - Distribution of enteroparasitosis in the positive tests (n = 251), performed in the regions of São Bernardo do Campo-SP, from June to December 2017

Parasites	n	%
Helminths		
<i>S. stercoralis</i>	23	2,34
<i>E. vermicularis</i>	21	2,14
<i>A. lumbricoides</i>	12	1,22
<i>H. nana</i>	3	0,30
<i>Taenia</i> spp.	1	0,10
<i>T. trichiura</i>	1	0,10
Protozoa		
<i>Giardia</i> spp.	135	13,77
<i>E. histolytica/dispar</i>	55	5,61
Total	251	100,00

Table 3 shows the enteroparasites distributed by age. It is observed that in the total of positive tests for pathogenic parasites, childhood (0 to 11 years) was the age group with the highest number of infected patients ($p < 0,0001$), 48,21%. This age, *Giardia* spp. was the most frequent parasite, with 33,86%.

E. vermicularis, *E. histolytica/dispar* and *A. lumbricoides* were the other intestinal parasites that were more frequent in children, with 5,58%, 3,98 and 3,59, respectively.

Table 3 - Distribution by age group, in percent, of pathogenic intestinal parasites (n = 251) found in the positive tests performed in the regions of São Bernardo do Campo - SP

Parasites/Age	0 - 11 Childhood	12 - 17 Adolescence	18 - 40 Young Adult	41 - 65 Adult	>65 Elderly	
Helminths						
<i>Ancilostomideos</i>	0,00	0,40	0,00	0,00	0,00	0,40
<i>A. lumbricoides</i>	3,59	0,40	0,80	0,00	0,00	4,78
<i>E. vermicularis</i>	5,58	1,20	1,20	0,40	0,00	8,37
<i>H. nana</i>	0,00	0,00	1,20	0,00	0,00	1,20
<i>S. stercoralis</i>	0,40	0,40	1,20	3,59	3,59	9,16
<i>Taenia</i> spp.	0,40	0,00	0,00	0,00	0,00	0,40
<i>T. trichiura</i>	0,40	0,00	0,00	0,00	0,00	0,40
Protozoa						
<i>E. histolytica/dispar</i>	3,98	1,59	9,16	5,58	1,20	21,51
<i>G. lamblia</i>	33,86	4,38	11,55	3,59	0,40	53,78
Total	48,21	8,37	25,11	13,16	5,19	100

In analysis, the adolescents (12 to 17 years), *Giardia* spp. and *E. histolytica/dispar* were the most frequent parasites and protozoa, with 4,38% and 1,59%, respectively.

In observation, of the young adults (18 to 40 years), *Giardia* spp. and *E. histolytica/dispar* also remained in evidence, with 11,55% and 9,16%.

Therefore, it may be noted that *Giardia* spp. was the most frequent parasite in the age groups: Childhood (0-11

years), Adolescence (12-17 years) and Young Adult (18-40 years).

In adults (41 to 65 years), *E. histolytica/dispar* was the most frequent parasite with 5,58%, followed by *Giardia* spp. (3,59%) and *S. stercoralis* (3,59%).

In elderly (> 65 years) the parasite was the most frequent and the only recorded helminth was *S. stercoralis* with 3,59%, followed by the protozoan *E. histolytica/dispar* (1,20%).

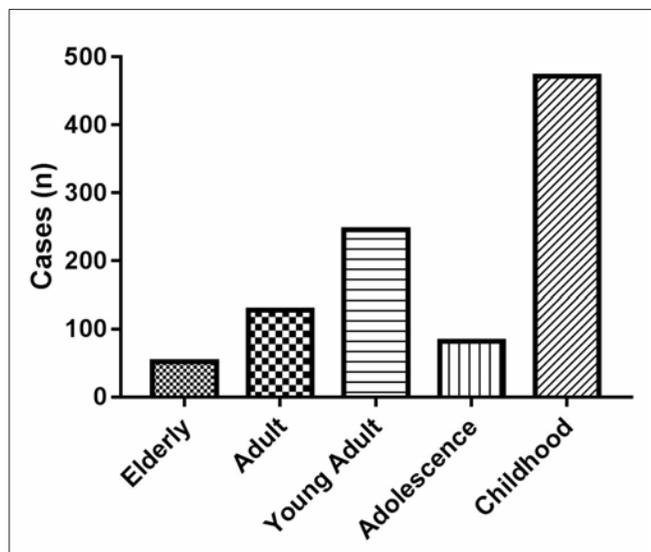


Figure 1. Prevalence of enteroparasitosis (n=980) distributed by age group. Chi-square $p < 0,0001$.

The graph above, represented by Figure 1, shows the prevalence of enteroparasitosis distributed among the 5 age groups used in this study.

It is possible to observe that the "Childhood" age group had the highest prevalence of pathogenic parasites, that is, children from 0 to 11 years old presented the group with the highest infection by intestinal parasitosis in the city of São Bernardo do Campo - SP, presenting 251 exams positive samples from the 980 positive samples for some pathogenic parasite. The "Elderly" age group presented the lowest frequency of enteroparasitosis, but not less important, since it is a risk group with patients over 65 years of age.

In total, samples from 40 regions of the city of São Bernardo do Campo - SP were analyzed and the 10 most frequent areas of intestinal parasitosis are represented in the image. This is the date of the total number of parasites found and pathogenic (n = 980).

Table 4. Percentage and number of patients from the regions that presented the highest number of intestinal parasitosis of São Bernardo do Campo

Regions	Number of patients	Percentage
V São Pedro	78	15,69
Jd Ipe	77	15,49
Pq S. Bernardo	54	10,87
Jd Silvina	53	10,66
Alves Dias	46	9,26
Ferrazopolis	42	8,45
VI União	39	7,85
Taboão	37	7,44
Alvarenga.	36	7,24
Riacho Grande	35	7,04
Total	497	100

DISCUSSION

Intestinal parasites establish very well in hosts exposed to poor sanitation conditions, inadequate hygiene and lack of information, hosts that are susceptible by biological, nutritional factors, water contaminated by streams near residences or contaminated food.^(1,18)

It is important to highlight that the incidence and prevalence of intestinal parasites vary between countries and regions, as they present different health, education and sanitation conditions.^(1,18)

This study determined the presence of enteroparasitosis in the regions of the city of São Bernardo do Campo - SP and had as prevalence, in the positive samples analyzed (n = 980), the parasites *Endolimax nana* (39.38%), *Entamoeba coli* and *Giardia* spp. with 32.90% and 13.77%, respectively. A study done in the metropolitan area of Fortaleza shows the presence of *E. nana* (55.14%), *E. coli* (21.33%) and *Giardia* spp. (13.95%) were also the most frequent parasites in the positive samples (n=840).⁽²³⁾

There is an undeniable distinction between the State of São Paulo and the State of Ceará as regards temperature, altitude and biomes in general, and the adequate sanitary sewage of the cities in question also present differences. Although São Bernardo do Campo-SP has 91.9% of its area covered by adequate sanitation and Fortaleza-CE has a little more than 74%,⁽²⁴⁾ the number of positive samples in these studies show less than 15% difference. Thus, it is possible to compare this present study with the study carried out by Filho (2017), concluding that they present the same evidence of positivity.⁽²³⁾

As already explained in the results of the positive samples (n = 980), *Giardia* spp. presented a prevalence of 13.77%. In the positive samples for pathogenic parasites (n = 251), the protozoan *Giardia* spp. (53.78%) presented a predominance considered high and similar to those found in other areas of our country.⁽²⁵⁻²⁷⁾ This fact is due to the socioeconomic conditions of the studied population and mainly due to the easy water and interpersonal transmission, being responsible for most of the epidemic outbreaks of diarrhea in places such as nursery, asylums and prisons.⁽¹⁾

The study showed that (n=474) that presented *Giardia* spp. with prevalence of 35.04%. However, these data were acquired from 1.433 samples collected between 2003 and 2005, much smaller data than the one performed in this present study that evaluated 17.018 samples in a period of six months. It is concluded that it was performed in the city of Santa Catarina state, presenting positivity for giardiasis considerably higher than the one presented in this study.⁽²⁶⁾

We also observed that *Giardia* spp. was the most frequent parasite in children (0 to 11 years), a fact that is constantly reported in the literature,^(26,28,29) as for example in Pagotti's study (2013), which carried out a study (n =

462), where it presented 57.5% of positive samples and states that the pathogenic protozoa found most frequently in this age group is *Giardia* spp. (50.8%), corroborating with data from this present study, which had a 33.86% occurrence.⁽²⁷⁾

Table 3 shows that children aged 0 - 11 years (Childhood) are the most affected by infections caused by intestinal parasitosis, with 48.21% of a total of 5 age groups analyzed. A fact that is repeated in a study where more than half (57.5%) of the children analyzed (n = 462) presented positive samples for some parasite. Another study also presents the age group from 0 to 12 years old as the most affected by intestinal parasitosis, with 78.56%.⁽²⁶⁾ These data suggest that children at this age are more susceptible to infections, perhaps because they are more exposed to contamination through contaminated sites such as streams and streams, non-use of footwear, ignorance of basic hygiene principles, and especially the habit of carrying hands to the mouth after the manipulation of possibly contaminated objects.⁽³⁰⁾

Another species of pathogenic parasite found in this study was *E. histolytica*, with a prevalence of 21.51% among samples positive for some pathogenic parasite (n=251). It is necessary to emphasize and remain alert because, although not very symptomatic in adults, their clinical and extra intestinal manifestations in children, such as acute diarrhea, abdominal pain, severe dehydration, high and persistent fever, may require hospitalization.^(1,27)

Costa (2018) performed a cross-sectional study and analyzed 6,289 fecal samples, 942 of which were positive for some type of parasite, and among the 16 parasites found 36 samples (3.82%) were positive for *E. histolytica*, a lower result than that presented in this present study (5.61%, n = 980). This difference may be due to the hygiene and economic conditions of the study population and also the fact that the vast majority of the individuals used in the Costa study are adults aged 29 to 42 years, which may explain the findings in this study, since they were analyzed samples from 0 to 65 years of age.⁽³⁰⁾

In the age group of adults (41-64 years) and elderly (>65 years), only two helminths were found in the analyzed samples, *E. vermicularis* with 0.40% and *S. stercoralis* with 7.18%. Therefore, the prevalence of the larvae of the helminth *S. stercoralis* becomes very significant, since it is a parasite that is easily transmitted, has a chronicity and autoinfection character, being able to evolve to severe forms of hyperinfection, including the possibility of increase in the number of parasites in immunosuppressed individuals, or with poor hygiene, such as elderly people who use diapers for a long time.⁽¹⁾

The aggravating factors of the infection caused by *S. stercoralis* are that this nematode has the capacity to complete its life cycle inside the host. When this infection is

associated with some immunocompromised patients, such as the elderly and patients with immunosuppressive diseases and treatments (HTLV-1), this autoinfection cycle may be a potentially fatal hyperinfection syndrome, which is characterized by an increase in larvae found mainly in feces and spit.⁽³¹⁾

It should be noted that in this study we also found *H. nana* with 1.20% prevalence and *Ancylostomidae*, *Taenia* spp. and *T. trichiura*, both with a prevalence of 0.40%. Due to the low prevalence and because they are isolated cases, these enteroparasites will not be the subject of discussion. Due to their low prevalence and being isolated cases, these enteroparasites will not be discussed. These findings can be explained by poor basic sanitation, which enables the contamination and proliferation of these parasites.⁽¹⁾

CONCLUSION

We conclude that *Giardia* spp. was the most frequent and frequent frequency in children (0 to 11 years) and the areas of the city with the highest prevalence were those in the periphery, such as the Vila São Pedro neighborhood. This study serves as an alert on the need to implement public health prevention and control of these and others types of diseases.

Acknowledgment

The general coordination of the Biomedicine course at the Universidade Paulista - UNIP, and the Laboratório de Parasitologia do Centro Universitário Saúde ABC - FMABC.

Resumo

Objetivo: Este trabalho teve como objetivo avaliar a prevalência de enteroparasitoses em amostras de fezes de moradores de São Bernardo do Campo - SP que utilizam o serviço público de saúde por meio da Unidade Básica de Saúde (UBS), definindo as enteroparasitas mais frequentes, por idade e bairro com maior prevalência. **Métodos:** Para este estudo retrospectivo, foram realizados 17.018 exames fecais no período de junho a dezembro de 2017. Os dados foram provenientes do Laboratório de Parasitologia do Centro Universitário Saúde ABC - FMABC, sendo realizada a análise de prevalência das enteroparasitoses por idade e bairro. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Paulista - UNIP, sob o nº 2.715.169. **Resultados:** O protozoário mais frequente (33,86%) foi *Giardia* spp., seguido por *Entamoeba histolytica/dispar*, mais frequente em adultos jovens de 18 a 40 anos (9,16%). *Enterobius vermicularis* apresentou uma prevalência de 5,58%, sendo mais frequente em crianças de 0 a 11 anos de idade. Em adultos (41-65 anos) e idosos (> 65 anos), o helminto mais frequente encontrado nas amostras foi o *Strongyloides stercoralis* (18%). **Conclusão:** Concluímos que *Giardia* spp. foi o parasita mais frequente e frequentemente observado em crianças (0 a 11 anos), em idosos foi o *Strongyloides stercoralis*. Este estudo serve como um alerta sobre a necessidade de se implementar uma saúde pública eficiente, voltada principalmente à prevenção e controle desses e de outros tipos de doenças.

Palavras-chave

Meio ambiente; saúde pública; doenças parasitárias; indicadores

REFERENCES

1. Neves DP. Parasitologia Humana. 13ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2016.
2. Basualdo JA, Córdoba MA, De Luca MM, Ciarmela ML, Pezzani BC, Grenovero MS. Intestinal parasitosis and environmental factors in a rural population of Argentina. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2007;49(4):251-255.
3. Córdoba MA, Ciarmela ML, Pezzani BC, et al. Presencia de parásitos intestinales en paseos urbanos en La Plata, Argentina. January 2002. *Parasitologia Latinoamericana* 57(1-2). DOI: 10.4067/S0717-77122002000100007.
4. Basso RMC, Silva-Riveiro RT, Soligo DS, Ribacki SI, Callegari-Jacques, Zoppas BCA. Evolução da prevalência de parasitosis intestinais em escolares em Caxias do Sul, RS. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [online]. 2008, vol.41, n.3, pp.263-268. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822008000300008&lng=en.
5. Teixeira JC, Heller L. Fatores ambientais associados à diarreia infantil em áreas de assentamentos subnormal em Juiz de Fora, Minas Gerais. *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant. Recife*. 2005;5(4):449-455.
6. Visser S, Giatti LL, Carvalho RACD, Guerreiro JCH. Estudo de associação entre fatores socioambientais e prevalência de parasitose intestinal em área periférica da cidade de Manaus, AM. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2011;16(8):3481-3492. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232011000900016>.
7. WHO. World Health Organization estimates of the global and regional disease burden of 11 foodborne parasitic diseases, 2010: A data synthesis. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001920>. [Acesso em: 04/04/2018]
8. WHO, World Health Organization. Geneva: WHO, 2019.
9. Cordeiro TGP, Macedo WH. Amebíase. *Rev. patol. trop*;36(2): 119-128, maio-ago. 2007.
10. Pullan RL, Smith JL, Jasrasaria R, Brooker SJ. Global numbers of infection and disease burden of soil transmitted helminth infections in 2010. *Parasit Vectors*. 2014 Jan 21;7:37. doi: 10.1186/1756-3305-7-37.
11. Becker SL, Liwanag HJ, Snyder JS, Akogun O, Belizario V Jr, Freeman MC, et al. Toward the 2020 goal of soil-transmitted helminthiasis control and elimination. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Aug 14;12(8):e0006606. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006606.
12. Amato VN. Tratamento das parasitosis intestinais. 3ª ed. São Paulo: Artes Médicas; 2004.
13. Ludwig KM, Ribeiro ALT, Conte AOC, Declava DV, Ribeiro JTD. Ocorrência de enteroparasitoses na população de um bairro na cidade de Cândido Mota, São Paulo. *J Health Sci Inst*. 2012;30(3):271-6.
14. Ferreira MU, Santos FC, Augusto MC. Tendência secular das parasitoses intestinais na cidade de São Paulo, (1984-1996). *Rev. Saúde Pública*. 2000, vol.34, n.6, suppl., pp.73-82. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102000000700010&lng=en.
15. Lee YI, Seo M, Kim SB. Infections of Soil-Transmitted Helminth in Refugees from North Korea. *Korean J Parasitol*. 2018 Jun;56(3):291-294. doi: 10.3347/kjp.2018.56.3.291.
16. Adriko M, Tinkitina B, Arinaitwe M, Kabatereine NB, Nanyunja M, M Tukahebwa E. Impact of a national deworming campaign on the prevalence of soil-transmitted helminthiasis in Uganda (2004-2016): Implications for national control programs. *PLoS Negl Trop Dis*; 2018. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006520>.
17. Hotez PJ, Brooker S, Bethony JM, Bottazzi ME, Loukas A, Xiao S. Hookworm infection. *N Engl J Med*. 2004 Aug 19;351(8):799-807. DOI: 10.1056/NEJMra032492.
18. Marques SMT, Bandeira C, Marinho de Quadros R. Prevalência de enteroparasitosis em Concórdia, Santa Catarina, Brasil. *Parasitol. latinoam.* [online]. 2005;60(1);78-81. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-77122005000100014&lng=es.
19. Chaiyos J, Suwannatnai K, Thinkhamrop K, Pratumchart K, Sereewong C, Tesana S, et al. MaxEnt modeling of soil-transmitted helminth infection distributions in Thailand. *Parasitol Res*. 2018 Nov;117(11):3507-3517. doi: 10.1007/s00436-018-6048-7.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Amebíase doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. 3a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. vol. 8.
21. Ferreira GR, Andrade CFS. Alguns aspectos socioeconômicos relacionados a parasitosis intestinais e avaliação de uma intervenção educativa em escolares de Estiva Gerbi, SP. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [online]. 2005, vol.38, n.5, pp.402-405. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822005000500008>.
22. Hoffman WA, Pons JA, Janer JL. Sedimentation Concentration Method in Schistosomiasis mansoni. *Puerto Rico J. Publ. Health & Trop. Med.*, 1934, n. 9, p. 238-291.
23. Filho MAA, Souza JC, Mourão CI, Pantoja LDM. Prevalência de enteroparasitas na região metropolitana de Fortaleza, Ceará. *Acta Biomedica Brasiliensis*, 2017;8(2): 91-100. DOI: <https://doi.org/10.18571/acbm.143>.
24. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [acesso em 12/09/2018] <https://cidades.ibge.gov.br/>.
25. Marinho JA. Prevalência das enteroparasitosis intestinais e Esquistossomose no município de Piau - Minas Gerais; 2008. Monografia para obtenção de título de Farmacêutico pela Faculdade de Farmácia e Bioquímica da Universidade Federal de Juiz de Fora.
26. Silveira MDP. Enteroparasitosis em pacientes atendidos pelo SUS: relação entre condições de saneamento básico e incidência de parasitosis intestinais na população de Santo Amaro da Imperatriz, Santa Catarina; 2007. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Farmácia. <http://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/89807>.
27. Pagotti RE. Prevalência de enteroparasitas na área de abrangência de uma Unidade de Saúde da Família no município de Ribeirão Preto - SP [dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto.
28. Lacoste LE, Rosado GFM, Ángel NF, Rodríguez PMS, Medina FIC, Suárez MR. Aspectos epidemiológicos de las parasitosis intestinales en niños de Vegón de Nutrias, Venezuela. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 2012;50(3):330-339.
29. Silva FS, Paulo ADC, Braga CMM, Almeida RJ, Galvão VP. Frequência de parasitos intestinais no Município de Chapadinha, Maranhão, Brasil. *Rev. Patologia Trop*. 2010;39(1) 63-68.
30. Costa JO, Resende JA, Gil FF, Santos JFG, Gomes MA. Prevalence of Entamoeba histolytica and other enteral parasitic diseases in the metropolitan region of Belo Horizonte, Brazil. A cross-sectional study. *Sao Paulo Med J*. 2018 Jul-Aug;136(4):319-323. doi: 10.1590/1516-3180.2018.0036170418.
31. Keizer PB, Nutman TB. Strongyloides stercoralis na população imunocomprometida. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(1): 208-17.

Correspondence

Emerson Barbosa da Silva
 Centro Universitário Saúde ABC – CUSABC
 Av. Lauro Gomes, 2000 - Vila Sacadura Cabral
 09060-870 – Santo André-SP, Brasil

COVID-19 e o exame do líquido

COVID-19 and Cerebral Spinal Fluid analysis

João Batista Costa Neto¹

Resumo

O novo coronavírus (SARS-Coronavírus-2:SARS-Cov-2) foi inicialmente relatado em 2019, em Wuhan, China, onde o aparecimento de muitos casos inexplicáveis de pneumonia severa deixou em alerta todos os serviços de saúde do mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou recentemente uma pandemia, com mais de um milhão de casos relatados até o momento de COVID-19. A relação da fisiopatologia deste novo agente infeccioso associado ao comportamento dos achados laboratoriais do exame do líquido-LCR, através das descrições de casos e relatos, é importante para a análise, interpretação e apoio diagnóstico.

Palavras-chave

Análise citológica; líquido cefalorraquidiano; neurologia; Coronavírus

Prezado Editor

Os coronavírus podem causar infecções sistêmicas em humanos e animais.⁽¹⁾ No entanto, alguns deles podem se adaptar rapidamente e atravessar a barreira de defesa das espécies, como nos casos de SARS-CoV e da Síndrome Respiratória do Oriente Médio-Cov (MERS-CoV), causando epidemias e pandemias. Em seres humanos, podem levar a sintomas clínicos graves e até à morte.^(2,3) Dentre os principais sintomas estão as manifestações respiratórias, a fadiga e mialgia.^(1,4) Já para a COVID-19, têm sido informados sintomas neurológicos relevantes, destacando-se: dor de cabeça, tontura, ataxia, doença cerebrovascular aguda, epilepsia, hipogeusia, hiposmia, hipóxia, neuralgia e os sintomas musculares graves.^(4,5) Vale ressaltar que a população de idosos, principalmente aqueles com comorbidades associadas, como bronquite crônica, enfiseuma, insuficiência cardíaca e/ou diabetes têm mais probabilidade a desenvolver doença grave.⁽⁶⁾

Numa tentativa de traçar um parâmetro entre a infecção pelo coronavírus e as possíveis alterações do líquido ou líquido cefalorraquidiano (LCR), consolidamos alguns dados obtidos na literatura, que são apresentados na Tabela 1.

Apesar de escassos relatos da utilização do LCR como ferramenta diagnóstica de COVID-19, é importante reconhecer seu possível uso, não somente nas investigações de rotina ou convencionais, mas também em biologia molecular, buscando diretamente o material genético do

Tabela 1 - Comportamento laboratorial do LCR ^(2,6)

Parâmetros ⁽¹²⁾	LCR Pacientes COVID-19 ^(2,6,9,10)	Valores de Referência ⁽¹²⁾
Aspecto	Límpido	Límpido
Cor	Incolor	Incolor
Contagem Global		
Leucócitos	3-12 / mm ³	Até 3 / mm ³
Contagem Diferencial	80-90% Linfócitos 10-20% Monócitos < 5% neutrófilos	90% Linfócitos 10% Monócitos
Proteína	40-193 mg/dL	Até 40 mg/dL*
Glicose	75 mg/dL	2/3 da glicemia

* valores de referência para punção lombar

vírus por meio de técnicas como RT-PCR.^(7,7-11) Dependendo dos achados na anamnese clínica, a solicitação do exame poderá ser de valia para o diagnóstico diferencial com outros agentes mais comuns e que, igualmente, produzem infecções e reações inflamatórias e imunológicas no sistema nervoso central (SNC), tais como o vírus da Zika, Dengue, Nilo Ocidental, Herpes 1 e 2, Zoster, citomegalovírus, Epstein-Barr e enterovírus.^(1,12)

Com base no comportamento do LCR apresentado na Tabela 1, passamos a uma rápida discussão dos dados. O fato de estarmos diante de um resultado líquórico, que eu chamaria de "inocente", em decorrência do aspecto límpido e incolor, não podemos tratá-lo como um exame

¹Diretor do Laboratório de Líquor - LCR . Campo Grande-MS, Brasil.

Instituição: Laboratório de Líquor - LCR . Campo Grande-MS, Brasil.

Recebido em 22/04/2020

Artigo aprovado em 18/05/2020

DOI: 10.21877/2448-3877.202001983

sem importância, tendo em vista que um aumento da celularidade global tem sido relatado. O aumento da proteinorraquia indica normalmente a quebra da barreira hematoencefálica (BHE), sinalizando a diminuição do fluxo liquorico, o que pode apontar para uma infecção ou inflamação.

Interessante mencionar que, mesmo sendo pouco relatada, a análise do ácido láctico no líquor poderia ser um protocolo mais aplicável, pois nos quadros em que se exigem cuidados intensivos com uso de ventilação mecânica, como em alguns casos de COVID-19, poderia se empregar esse marcador como um apoio para a avaliação e o acompanhamento desses pacientes em situações de hipóxia cerebral, já que a dosagem de ácido láctico tem, sabidamente, relevância em microbiologia e bioquímica clínica.⁽¹²⁾

Abstract

The new coronavirus (SARS-Coronavirus-2: SARS-Cov-2), was initially reported in 2019 in Wuhan, China, where the appearance of many unexplained cases of severe pneumonia has put all health services on alert of the world. The World Health Organization (WHO) recently declared a pandemic, with more than 1,000,000 cases reported to date as of COVID-19. The pathophysiological relationship of this new infectious agent associated with the behavior of laboratory findings of Cerebrospinal Fluid (CSF) examination, through case descriptions and reports, are important for analysis, interpretation and diagnostic support.

Keywords

Cytologic analysis; cerebrospinal; neurology; Coronavirus

REFERÊNCIAS

1. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016 Jun;24(6):490-502. doi: 10.1016 / j.tim.2016.03.003.
2. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020 May;94:55-58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.
3. OMS. Coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). Novembro,2019. <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/> (acessado em 19 jan. 2020).
4. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* Published online April 10, 2020. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
5. Nath A. Neurologic complications of coronavirus infections. *Neurology.* 2020 May 12;94(19):809-810. doi: 10.1212/WNL.0000000000009455.
6. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus.* 2020 Mar 21;12(3):e7352. doi: 10.7759/cureus.7352.
7. Baig AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2: CNS Neurosci Ther. 2020 May;26(5):499-501. doi: 10.1111/cns.13372.
8. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2020 Apr 11;413:116832. doi: 10.1016/j.jns.2020.116832
9. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Meziani F, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020 Apr 15. doi: 10.1056/NEJMc2008597
10. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020 Apr 17. doi: 10.1056/NEJMc2009191.
11. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence. *Lancet Neurol.* 2020 May;19(5):383-384. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30109-5.
12. Costa Neto JB. Manual Prático Teórico com Atlas. Editora Life. 3ª Edição, 2013:207 p

Correspondência

João Batista Costa Neto:

Laboratório de Líquor - LCR

Rua Dom Aquino, 2339

79008-070 – Campo Grande-MS, Brasil



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/PMC35n6/v35n6a14.pdf (Versão em Português) ou em www.icmje.org/urm_full.pdf (Versão em Inglês). A abreviação dos títulos dos periódicos deverá seguir o recomendado em *List of Journals Indexed in Index Medicus [National Library For Medicine]* (<http://www.nlm.gov/bsd/serials/lji.html>) ou no Portal de Revistas Científicas em Ciências da Saúde [Biblioteca Virtual em Saúde] (<http://portal.revistas.bvs.br/index.php?lang=pt>). Sugere-se incluir aquelas referências estritamente pertinentes à problemática abordada e evitar a inclusão de número excessivo de referências numa mesma citação. **A lista das referências deverá ser numerada de acordo com a ordem em que os autores foram citados no texto e não em ordem alfabética.** Deverão ser listados somente os trabalhos consultados e citados no texto. Citações de "resumo", "dados não publicados", "comunicações pessoais" ou "no prelo" poderão ser adequadamente mencionados no texto, mas não serão aceitos como referências bibliográficas. A exatidão das referências será de responsabilidade exclusiva dos autores.

As citações e menções no texto de informações colhidas em outras fontes, bem como as referências bibliográficas deverão seguir o exposto abaixo:

TEXTO: Deverá ser utilizado em todo o manuscrito o Sistema de Chama-da Numérico. Neste sistema, as citações dos documentos deverão ter numeração única e consecutiva, indicada pelo número da referência em expoente e entre parênteses. Os autores serão numerados por ordem de sua citação no texto, independentemente da ordem alfabética. As referências citadas em legendas de tabelas e figuras deverão manter a sequência com as referências citadas no texto. O mesmo trabalho mencionado mais de uma vez deverá manter, sempre que aparecer, o primeiro número a ele atribuído.

Observações Gerais:

- Quando houver dois autores, deverá ser utilizada a partícula "e" entre os sobrenomes;
- Quando houver 3 ou mais autores, deverá ser indicado apenas o primeiro sobrenome seguido da expressão latina "et al.";
- Quando uma entidade, corporação, editores ou projetos editoriais assumirem a responsabilidade integral pelo documento deverão ser indicados/ tratados como autores;
- Nomes contendo mais de um sobrenome deverão ser indicado o último sobrenome, sem partículas de ligação como "de" ou "da";
- Sobrenomes duplos, com hífens ou apóstrofes ou que formem uma expressão deverão ser indicados em seu conjunto;
- Termos relacionados a graus de parentesco (filho, júnior, neto, sobrinho), deverão ser indicados após os sobrenomes e por extenso.

Alguns exemplos de citações:

- **Um/duos autores:** No mesmo ano, Nishimura e Miyaji⁽²⁶⁾ mudaram a denominação do fungo para *Hortaea werneckii*, em homenagem a Parreiras Horta.

- **Mais de dois autores:** Giannopoulos et al.⁽³²⁾ também observaram maior prevalência de NIC 1 em mulheres na faixa etária de 20 a 30 anos enquanto NIC 3 foi mais frequente em mulheres com mais de 50 anos.

- **Autores corporativos:** De acordo com a Sociedade Brasileira de 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:** Dettkenkofer M, Conrad A. Hand hygiene prevents MRSA transmission [letter]. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(8):139.

• **Artigo com DOI:** Newman TB, Pletcher MJ, Hulley SB. Overly aggressive new guidelines for lipid screening in children: evidence of a broken process. *Pediatrics.* 2012 Aug;130(2):349-52. doi: 10.1542/peds.2012-0481.

• **Autor corporativo:** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Multistate outbreak of fungal infection associated with injection of methylprednisolone acetate solution from a single compounding pharmacy - United States, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012 Oct 19;61:839-42.

Livros:

• **Um autor/ mais de um autor:** Stockham SL, Scott MA. *Fundamentos da Patologia Clínica Veterinária.* 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2011.

• **Autor de obra e de capítulo:** Rey L. *Bases da parasitologia médica.* 2. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.

• **Capítulo:** Rodrigues RMMS, Nogueira MD. Fiscalização de alimentos por análise microscópica. In: Almeida-Muradian LB, Camargo Penteado MV. *Vigilância Sanitária: tópicos sobre legislação e análise de alimentos.* Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2007. p. 72-80.

• **Responsabilidade intelectual destacada:** Diniz D, Sugai A, Guilhem D, Squinca F, organizadores. *Ética em pesquisa: temas globais.* Brasília: Editora UNB; 2008.

Teses, Dissertações e Monografias:

• **Autor e indicação de grau:** Maranhão FCA. Análise da expressão gênica no dermatófito *Trichophyton rubrum* mimetizando a infecção in vitro: pH e diferentes fontes de carbono regulando genes. São Paulo. Tese [Doutorado em Genética] – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP; 2008.

Eventos Científicos:

• **Anais com indicação de título:** Anais do 5º Congresso Brasileiro de Micologia; 2007 nov. 12-16; Recife, Brasil. Recife: Sociedade Brasileira de Micologia; 2007.

• **Anais com indicação de autoria, trabalho e título:** Neufeld PM, Melhem M, Szescs MV, 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: ____ / ____ / ____.

FAÇA PARTE DO MAIOR PROGRAMA DE ENSAIO DE PROFIÊNCIA PARA LABORATÓRIOS CLÍNICOS DA AMÉRICA LATINA



- ▶ O Controle Externo da Qualidade é um elemento fundamental para a garantia da qualidade do laboratório clínico moderno.

PRO-EX

Amostras para controle externo da qualidade

PAINÉIS

Painéis para validação de reagentes

PRO-IN

Amostras pra controle interno da qualidade

MRC

Materiais de referência certificados

Um amplo controle externo da qualidade com programa básico e programas avançados que, somados, garantem ensaios para as mais diversas especialidades do laboratório.

Fazem parte ainda dos programas oferecidos pelo PNCQ: questionários de educação continuada geral para o laboratório, assim como específicos para micologia, citopatologia e sorologia para bancos de sangue.

Nossas
Certificações:



O PNCQ é acreditado pelo Cgcre do INMETRO como Provedor de Ensaio de Proficiência em conformidade com a ISO/IEC 17043 sob o número 0013



O PNCQ é acreditado pelo Cgcre do INMETRO como Produtor de Material de Referência em conformidade com a ABNT NBR ISO 17034:2017 sob o número 0012



Empresa certificada pela ABNT em conformidade com a ABNT NBR ISO 9001:2015 sob o número 23.008/04

