



RBAC

Revista Brasileira de Análises Clínicas
Brazilian Journal of Clinical Analyses



Sociedade Brasileira de Análises Clínicas

APRESENTA

SBACDIGITAL

TEMPORADA 2021

NOVOS CONTEÚDOS, MAIOR INTERAÇÃO
E AINDA MAIS INOVADOR.

Acesse:
sbacdigital.com.br

Nosso programa de atualizações técnicas e científicas para profissionais das Análises Clínicas está de volta.
Não perca!

Evento Exclusivo para
Associados e convidados!

acesse:
bit.ly/sbacdigital-FAQ



www.sbac.org.br

 /sbacorg  /sbacoficial

SBACDIGITAL
TEMPORADA 2021



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

Editor Emérito/Honorary Editor
Mateus Mandu de Souza (RJ)

Editores Associados/Associate Editors
Lenilza Mattos Lima (SC)
Mauren Isfer Anghem (PR)



RBAC
Revista Brasileira de Análises Clínicas
Brazilian Journal of Clinical Analyses

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

Volume 53 - Número 1 - 2021
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 Anghem (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
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

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), 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), Estevão José Colnago (RJ), Amauri Braga Simonetti (RS), Cássia Maria Zoccoli (SC), Carmen Paz Oplusti (SP), Raissa Mayer R. Catão (PB)

Imunologia Clínica/Clinical Immunology

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

Parasitologia Clínica/Clinical Parasitology

Antônio Pedro Soares (MG), Jerolino Lopes Aquino (MT), Alverne Passos Barbosa (GO), Mauren Isfer Anghem (PR)

Micologia Clínica/Clinical Micology

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

Biologia Molecular/Molecular Biology

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

Hematologia Clínica/Clinical Hematology

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

Entidades mantidas pela SBAC
Entities maintained by the SBAC

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

Coordenador/Coordinator:
Francisco Edison Pacifici Guimarães (RJ)

SNA / DICQ – Sistema Nacional de Acreditação/National System of Accreditation

Coordenador/Coordinator:
André Valpassos Pacifici Guimarães (RJ)

CEPAC – Centro de Ensino e Pesquisa em Análises Clínicas

Post Graduation Center
Coordenadora/Coordinator:
Maria Elizabeth Menezes (SC)

CB-36 – ABNT

Superintendente/Superintendent:
Humberto Marques Tiburcio (MG)

CSM-20

Coordenador Técnico/Technical Coordinator
Luiz Fernando Barcelos (RS)

Comissões Institucionais/Institutional Commissions

Coordenador Geral/General Coordinator
Luiz Fernando Barcelos (RS)

Comissão de Congressos/Congress Commission

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

Normas e Habilitação/Norms and Qualification

Coordenação/Coordination:
Mauren Isfer Anghem (PR)
Membros/Members: Mateus Mandu de Souza (RJ), Luiz Fernando Barcelos (RS)

Ensino/Education

Paulo Murillo Neufeld (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 XI: Joseph Lister
Personalities of Health History XI: Joseph Lister
Neufeld PM

ARTIGO DE REVISÃO / REVIEW

- 009** Métodos biomoleculares em caso de lesão intraepitelial cervical de alto grau
Biomolecular methods in case of high-grade cervical intraepithelial injury
Samira DTP, Uchida FYK, Delani AF, Goes EF
- 015** Coinfecção entre HIV e Sífilis: principais complicações clínicas e interferências no diagnóstico laboratorial
HIV and Syphilis coinfection: major clinical complications and laboratory diagnosis coinfection
Vasconcelos MSB, Silva DSB, Peixoto IB
- 021** Resistência bacteriana: potencial de plantas medicinais como alternativa para antimicrobianos
Bacterial resistance: potential of medicinal plants as an antimicrobial alternative
Silva LOP, Nogueira JMR
- 028** Riscos prevalentes para câncer de bexiga: uma revisão da literatura
Prevalent risks for bladder cancer: a literature review
Conte D

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO / UPDATE

- 032** Utilização de saliva para o diagnóstico laboratorial
Saliva use for laboratory diagnosis
Oliveira APRS, Carvalho CO, Brandão IP
- 041** Os biomarcadores ideais para o rastreamento do câncer de mama e de pulmão: uma revisão da literatura
The ideal markers for breast and lung cancer screening: a literature review
Conte D, Fonseca GS

ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL ARTICLE

- 045** Prevalência sorológica do vírus da Hepatite C na região carbonífera do Rio Grande do Sul
Serological prevalence of Hepatitis C virus in carboniferous region of Rio Grande do Sul
Almeida CV
- 050** Perfil epidemiológico da sífilis adquirida em pacientes de um laboratório clínico universitário em Goiânia-GO, no período de 2017 a 2019
Epidemiological profile of syphilis acquired in patients of a university clinical laboratory in Goiânia-GO from 2017 to 2019
Godoy JA, Lima JAS, Borges LL, Mesquita MM, Costa IR, Rocha Sobrinho HM

Sumário/Contents

- 058** Perfil de suscetibilidade a antimicrobianos de cepas de *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* isoladas em amostras de lavado traqueal
Antimicrobial resistance profile of Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa strains isolated from tracheal lavage samples
Garcia PG, Chain TR, Gusmão AC, Oliveira LRG
- 064** Comparação de resultados de exames sorológicos para sífilis realizados em um hospital público da região oeste do Paraná
Comparison of results from syphilis serological tests performed in a public hospital from the western region of Paraná
Lima LBS, Jorge AS, Pivotto AP, Brustolin T
- 069** Prevalência e perfil de resistência de bactérias isoladas de hemoculturas de pacientes atendidos em um hospital de referência cardiológica de Pernambuco
Prevalence and resistance of bacteria isolated from blood cultures of patients attended in a cardiological reference hospital in Pernambuco
Bezerra VLN, Costa WK, Souza Júnior EB, Nascimento MF, Melo LRB, Gomes AMA, Furtado VC
- 074** Prevalência de lesões precursoras do câncer uterino em mulheres de uma cidade do litoral norte do Rio Grande do Sul
Prevalence of cervical cancer precursor lesions in women from a city of the Rio Grande do Sul northern coast
Mattos CMW, Santos BB
- 080** Pesquisa de enteroparasitas em morangos frescos comercializados *in natura* em Goiânia, Goiás
Research on enteroparasites in fresh strawberries commercialized in natura in Goiânia, Goiás
Monteiro AC, Cardoso AM

RELATO DE CASO / CASE REPORT

- 085** Ocorrência de linfoma de Burkitt secundário a mieloma múltiplo em paciente tratado com protocolo CyBorD: um relato de caso
Occurrence of Burkitt lymphoma secondary to multiple myeloma in a patient treated with CyBorD protocol: a case report
Dienstmann G, Rosa CC, Franz AP, Souza MLR, Almeida DR, Carlotto FM, Matias VF, Silva RR, Comar SR
- 090** Associação incomum entre fenótipo e genótipo em dois pacientes com câncer hematológico
Unusual association between phenotype and genotype in two patients with hematological cancer
Moreira TCG, Oliveira AR, Amancio AMTS, Alves MD, Agostinho LA

097 INSTRUÇÕES AOS AUTORES / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Personagem da História da Saúde XI: Joseph Lister

Personalities of Health History XI: Joseph Lister

Joseph Lister foi um eminente médico e cirurgião inglês, pioneiro nos estudos de antisepsia e desinfecção. Ele introduziu as práticas de controle asséptico das mãos de médicos, cirurgiões e enfermeiras e das feridas e dos campos operatórios, bem como dos ambientes hospitalares e cirúrgicos e dos instrumentais utilizados nos procedimentos. Esses protocolos, juntamente com a hemostasia e a anestesia, formaram a base da moderna técnica cirúrgica.

Lister nasceu em West Ham, Condado de Essex, Inglaterra, em 05 de abril de 1827, numa família de origem *Quaker*, um grupo religioso de tradição protestante (conhecido também como “Sociedade dos Amigos”), criado no século XVII, e que tradicionalmente defende o pacifismo e a simplicidade de vida. Ele era o quarto de sete filhos do casal Joseph Jackson Lister e Isabella Harris. Joseph Jackson era enólogo e um bem sucedido comerciante de vinhos, além de ser um entusiasta da pesquisa científica. Como pesquisador amador, ele desenhou a primeira lente acromática para microscópios ópticos que não distorcia as imagens e as cores dos objetos observados. Por suas atividades científicas no campo da física e da matemática, Joseph Jackson foi convidado, em 1832, a participar como membro titular da prestigiosa *Royal Society*.

A formação regular de Lister foi realizada em escolas mantidas pela “Sociedade dos Amigos” em Hitchen e em Tottenhan (*Grove House School*). Essas instituições *Quakers* eram conhecidas pela ênfase que davam ao ensino de história natural, estimulando a pesquisa da fauna e flora. Os estudos de anatomia animal, com dissecações de pequenos vertebrados, e de morfologia vegetal desenvolvidos nessas escolas, despertaram no jovem Lister o gosto pela biologia. O interesse pela ciência e pela natureza também viria através do convívio com seu pai que o ensinou a utilizar o microscópio óptico por ele projetado e a pensar cientificamente.

Em 1844, com 17 anos de idade, ingressou no curso de artes da *Universtiy College London (UCL)*, uma das poucas instituições inglesas que aceitavam alunos de origem *Quaker*. A escolha por estudar artes veio da insistência de seu pai, que considerava necessária uma formação em artes antes dos estudos médicos. Em 1847, obteve seu bacharelado em ciências e artes e, nesse mesmo ano, se matriculou no curso de medicina da *UCL*.

Em decorrência de ter adquirido varíola e do falecimento de seu irmão John, vitimado por um tumor cerebral, Lister desenvolveu um quadro depressivo, levando-o a abandonar a medicina, em 1848. Toda essa situação fez com que ele questionasse sua vocação médica e decidisse estudar teologia para seguir uma carreira de religioso *Quaker*.

Durante um ano, Lister passou viajando pelo interior da Inglaterra e pela Europa com o intuito de repensar suas deliberações em relação a sua vida pessoal, religiosa e profissional. Por fim, em 1849, após uma profunda análise, considerou que seria melhor retornar e se rematricular no curso de medicina para continuar seus estudos interrompidos.

De volta à universidade, ao lado do aprendizado clínico, Lister foi se interessando também pela cirurgia. Em peças anatômicas de origem humana e animal, estudou sobre o processo inflamatório em anfíbios e sobre morfologia e fisiologia dos músculos tegumentares e oculares em humanos, empregando, entre outros instrumentos, o moderno microscópio desenvolvido por seu pai.

Em 1850, iniciou seu internato no hospital do *University College* e, algum tempo depois, se tornou assistente de Sir John Eric Erichsen (1818-1896), dinamarquês radicado na Inglaterra, à época, cirurgião sênior nessa instituição. Além de trabalhar com Erichsen, dava também plantões noturnos no hospital.

O bacharelado em medicina foi obtido em 1853 e seus estudos inéditos sobre o tecido muscular da pele e da íris humana, desenvolvidos no período em que ainda era estudante, foram publicados, com grande número de esquemas e ilustrações, nesse mesmo ano de 1853. Durante sua formação médica, estudou também francês, alemão e holandês e desenho científico.

Após se formar, William Sharpey (1802-1880), professor de fisiologia no *University College*, aconselhou Lister a fazer um ano sabático pelos grandes hospitais da Europa, começando por Edimburgo, na Escócia. Em 1853, na *Edinburgh University*, ele conheceu James Syme (1799-1870), professor de cirurgia, com quem desenvolveu grande empatia e amizade, apesar de Syme ser considerado uma pessoa de temperamento difícil. Por conta dessa boa relação, o intercâmbio médico-cirúrgico que estava previsto para durar apenas um mês se estendeu por cerca de dois anos. Nesse tempo, Lister se tornou assistente e secretário de Syme, sendo, posteriormente, nomeado por esse médico-cirurgião de sua equipe. Na universidade, a interação pessoal entre Lister e Syme se estreitou de tal forma que a dupla passou a ser conhecida pelos alunos e pacientes como o “chefe” e o “mestre”. Em 1854, ele foi indicado para participar como membro titular do *Royal College of Surgeon of Edinburgh*, criando ainda mais vínculos profissionais com a Escócia.

Com o início da guerra da Crimeia (1853-1856), muitos médicos do Reino Unido foram convocados e, como Lister era um *Quaker*, pertencente a uma religião declaradamente pacifista, foi dispensado do serviço militar, permanecendo em Edimburgo. Alguns membros da equipe de Syme, no entanto, acabaram falecendo no campo de batalha tanto por ferimentos de artilharia quanto por infecções como brucelose e cólera. Com isso, houve vacância de cargos, o que levou Syme a nomear Lister como professor de cirurgia no *High School Yards* e como cirurgião no *Royal Infirmary*, em 1856. Nesse mesmo ano, Lister casou-se com Agnes Syme (1834-1893), a filha mais velha de James Syme, com quem teve uma vida acadêmica e de pesquisa extremamente produtiva e longa.

No período de 1852 a 1860, Lister desenvolveu estudos sobre coagulação, mostrando que o sangue permanecia fluido dentro das veias, desde que o endotélio se mantivesse íntegro, mas coagulava, quando era transfixado. Ele investigou cuidadosamente a fisiopatologia e a composição de coágulos e trombos, determinando que esses ocorriam por reações entre a parte líquida e sólida do sangue. O fenômeno de embolia arterial também foi estudado por ele em pediatria.

Em 1858, publicou um estudo sobre a contração e a dilatação arterial, determinando que o comando para essas funções partia do Sistema Nervoso Central. Esse estudo foi importante para o desenvolvimento do chamado “Método de Lister” que consistia, entre outras coisas, na elevação dos membros inferiores, antes de uma cirurgia, para a diminuição da irrigação sanguínea no local.

A maior parte desses trabalhos foi realizada em modelos experimentais animais. Avaliando patas de sapos e asas de morcegos, Lister investigou os estágios iniciais da inflamação e demonstrou a regulação, agregação, estagnação e obstrução do fluxo sanguíneo dentro dos vasos. Usando um microscópio, publicou ainda estudos sobre as diferentes patologias observadas nos pacientes atendidos no serviço médico-cirúrgico de Syme, incluindo exostose e carbúnculo.

Em 1859, publicou um artigo intitulado *Notice of further researches on the coagulation of blood* que apresentava a chamada “Hipótese da Amônia” onde considerava a possibilidade desse elemento ser um dos desencadeadores da coagulação sanguínea. Ele demonstrou também que o sangue não coagulava em temperaturas baixas (<4°C). Reiterou que o sangue coagulava em contato com superfícies ou devido a lesões nos vasos sanguíneos. Por fim, demonstrou que, respeitando-se medidas estritas que preservassem o sangue do contato com o ar, esse se mantinha sem “matéria pútrida”.

Lister também publicou artigos que versavam sobre técnicas cirúrgicas específicas, onde demonstrava o benefício de se conservar os membros no lugar de amputá-los. Essas técnicas foram resultado de longos e minuciosos estudos de anatomia que objetivavam manter e preservar as funções dos órgãos sob tratamento cirúrgico.

No ano de 1860, por suas pesquisas sobre inflamação e coagulação, foi indicado para a *Royal Society*. Nesse mesmo ano, o cargo de *Regius Professor* de Cirurgia na *Glasgow University* abriu vacância. Estimulado por Syme, ele se candidatou para essa função, sendo aprovado, aos 33 anos.

Nesse período, Glasgow tinha uma população de 400 mil habitantes, duas vezes a população de Edimburgo, e uma universidade com uma escola de medicina de grandes proporções e bem estruturada, com um corpo docente de alta qualidade, o que atraía estudantes de todo o Império Britânico. No primeiro ano de trabalho na universidade, ele foi dispensado de seus plantões na *Glasgow Royal Infirmary*, o que lhe deu mais tempo para estruturar e consolidar suas linhas de pesquisa na instituição.

Na época de sua chegada a Glasgow, a *Royal Infirmary* foi transferida para um novo prédio, contudo, suas taxas de mortalidade nas amputações seguiam, como sempre, extremamente elevadas. Já incorporado às suas funções de cirurgião, dedicou-se a investigar e controlar as complicações sépticas graves e fatais de seus pacientes. Com o objetivo de prevenir a ocorrência de infecções, ele propôs o uso de toalhas limpas e incentivou a lavagem das mãos por parte de médicos e enfermeiras.

Em 1865, Lister entrou em contato com os trabalhos do químico francês Louis Pasteur (1822-1895) que pesquisava sobre fermentação e tinha desenvolvido a chamada “Teoria Microbiana das Doenças”. Para refutar a “Teoria da Geração Espontânea”, Lister decidiu repetir na Escócia o experimento de Pasteur, pois estava propenso aceitar a ideia de que poderia haver efetivamente minúsculos organismos infecciosos em suspensão no ar que produziam as doenças.

De acordo com suas observações, a causa da supuração de feridas era a decomposição provocada pela ação da atmosfera sobre o sangue ou o soro retido dentro das lesões. Com base em algumas pesquisas com pacientes com pneumotórax, ele considerou que a influência do ar por si só não determinava a ocorrência de supurações. Segundo ele, havia a necessidade da presença dessas minúsculas partículas em suspensão para que a decomposição tivesse lugar. Ainda conforme Lister, se fossem excluídas as partículas, o ar provavelmente não produziria tais supurações. A grande pergunta que ele fazia era como excluir essas partículas das feridas, já que não havia a possibilidade de “ferver” as lesões.

Ao pesquisar substâncias para o controle e a prevenção de infecções, Lister se deparou com um bem sucedido relato acerca do uso do ácido carbólico na descontaminação do esgoto da cidade de Calisle, na Inglaterra. O ácido eliminou o odor fétido do esgoto, bem como preveniu a ocorrência de infecções e de enteroparasitoses em bovinos criados a campo, quando esse material tratado foi distribuído no pasto desses animais.

Colaborando com as pesquisas iniciais de Lister sobre esse ácido, Thomas Anderson (1819-1874), professor de química da *Glasgow University*, forneceu uma substância chamada de “creosoto alemão” que continha em sua composição o ácido carbólico. Posteriormente, contudo, Lister e sua equipe passaram a empregar esse ácido purificado e diluído em água, em suas investigações.

Os primeiros trabalhos com o “creosoto-ácido carbólico” foram um fracasso, pois os tratamentos não tinham sido aplicados corretamente. No entanto, com a adaptação e a padronização da metodologia, fraturas, amputações, abscessos e feridas puderam ser tratados com bons resultados. O protocolo de Lister consistia em se cobrir com um pano limpo embebido em “creosoto-ácido carbólico” a lesão e depois envolver todo o conjunto com uma folha de estanho. Diariamente, era administrado à ferida o “creosoto-ácido carbólico” que, em conjunto com o sangue, formava uma crosta, levando à cura da lesão. Dessa forma, Lister impedia que as partículas minúsculas em suspensão no ar entrassem em contato com a ferida.

Após vários resultados clínico-cirúrgicos positivos, cuja base era a teoria microbiana de Pasteur e o controle da supuração pela antisepsia e desinfecção, Lister publicou seus achados em uma série de trabalhos na revista *Lancet*, no período de março a julho de 1867. Além disso, apresentou seus dados na reunião anual da *British Medical Association*, em Dublin, em agosto desse mesmo ano. Todavia, houve forte antagonismo da comunidade médica e científica da época às ideias e ao método de Lister, principalmente por parte do médico obstetra James Young Simpson (1811-1870), um dos primeiros a estudar e a empregar o clorofórmio como anestésico.

Em abril de 1869, o sogro de Lister, James Syme, sofreu um acidente vascular cerebral, que o deixou com sequelas motoras, forçando-o a se aposentar da *Edinburgh University*. Com a saída de Syme, foi redigida pelos alunos da faculdade de medicina uma petição a Lister solicitando que ele se candidatasse ao cargo vago, o que ele aceitou.

Desse modo, em agosto de 1869, Lister assumiu sua nova posição em Edimburgo. Essa fase foi dedicada ao refinamento e à simplificação, bem como à divulgação de seus métodos de antisepsia e de cirurgia. Lister defendia a ideia de que as mãos e os instrumentais dos cirurgiões deveriam ser tratados com ácido carbólico para a prevenção da transmissão de infecções e o ar atmosférico no entorno do campo cirúrgico deveria ser esterilizado com o uso de um borrifador manual contendo também o ácido carbólico numa concentração a 20%. Relativamente à vaporização dessa substância, em decorrência de efeitos tóxicos para os cirurgiões e para os pacientes, o borrifador foi empregado por um curto período de tempo (1871 a 1887), sendo seu uso, posteriormente, descontinuado.

Na *Edinburgh University*, Lister passava várias horas nas enfermarias ensinando medicina e cirurgia aos alunos e estudando as cicatrizações de feridas, o reparo de úlceras, a reabsorção óssea e a formação de coágulos, bem como testando e aperfeiçoando seu curativo antisséptico.

Dois importantes invenções dessa época são creditadas a Lister, o uso de catagute absorvível embebido em ácido carbólico, para a realização de suturas em substituição aos fios de seda usados, e o desenvolvimento de uma cânula de borracha também tratada com ácido carbólico, para a drenagem de abscessos. Interessante mencionar que essa cânula foi desenvolvida, de forma casual, no momento em que atendia, em 1871, no castelo de Balmoral, a Rainha Vitória, que exibia um abscesso subaxilar de grandes proporções, pois o tradicional dreno de fios de seda não estava funcionando adequadamente.

Lister também se interessou pelo estudo da bacteriologia e sua casa talvez tenha sido um dos primeiros laboratórios de microbiologia do mundo. Ele decidiu estudar a fermentação láctea, empregando copos de licor fervidos com tampa que continham como meio líquido uma infusão de nabo ou a solução de Pasteur. Nesses recipientes, ele cultivou bactérias em cultura pura (*Bacterium lactis*), utilizando seringas especiais para a realização das diluições. Além disso, inventou uma estufa de incubação onde os microrganismos cresciam mais rapidamente.

Em 1877, devido a sua grande fama, principalmente fora do Reino Unido, Lister foi convidado a ocupar uma cadeira no *Kings College Hospital*, em Londres. Ao se transferir para essa instituição, ele levou grande parte de sua equipe de trabalho escocesa, já que estavam bem treinados nas técnicas de assepsia e tinham convergência com a teoria dos germes de Pasteur. Apesar de apoiado por sua equipe, ao ir para Londres, Lister não imaginava os diversos problemas e obstáculos que encontraria em decorrência do grande ceticismo da comunidade de cirurgiões londrinos frente às suas ideias.

Dentre algumas das dificuldades vividas por Lister, ele viu a frequência de alunos em suas aulas cair vertiginosamente no *Kings College* e se deparou com um forte antagonismo de médicos, cirurgiões e enfermeiras no hospital universitário. Em contrapartida, sua reputação no exterior não parava de crescer. Ele era frequentemente ovacionado de pé pela assistência nos congressos médicos internacionais e condecorado com inúmeras honrarias e títulos por diferentes instituições científicas e acadêmicas no mundo.

Mesmo com todas essas dificuldades no ambiente universitário, suas pesquisas sobre antissepsia e sua prática clínico-cirúrgica nunca cessaram, ao contrário, continuaram a ser desenvolvidas sempre com resultados positivos.

Um importante momento da carreira de Lister nessa difícil fase em Londres, foi sua nomeação como “cirurgião-substituto” pela Rainha Vitória, em 1878. A Rainha também concedeu a ele, posteriormente, o título de Barão de Lyme Regis, em 1883.

Em 1892, Lister pediu sua aposentadoria, mas continuou frequentando o *Kings College* por mais um ano. Já tendo encerrado suas atividades de docência e pesquisa, em 1893, em uma viagem à Itália, sua esposa contraiu pneumonia, vindo a falecer depois de uma curta doença. A morte da esposa transformou Lister num homem abatido e extremamente solitário.

Num esforço para ajudar Lister a sair de seu estado depressivo, seus amigos conseguiram que ele aceitasse a função de secretário de relações internacionais da *Royal Society* e, mais tarde, a própria presidência da entidade. Com esse mesmo objetivo, ele era sempre convidado a participar de inúmeros eventos internacionais com grandes nomes da medicina daquele período, como Louis Pasteur e Robert Koch (1843-1910), com quem manteve, inclusive, relacionamentos cordiais e de profunda admiração.

No final de sua vida, Lister recebeu importantes honrarias em seu país. Em 1902, ele foi nomeado pelo Rei Eduardo VII um dos primeiros 12 membros da Ordem do Mérito, concedida apenas para homens de elevada distinção moral. Nesse mesmo ano, foi laureado com a prestigiosa medalha Copley pela *Royal Society*. Além disso, ganhou o título de cidadão honorário (*Freedom of the City*) da cidade de Edimburgo, em 1897, da cidade de Londres, em 1907, e da cidade de Glasgow, em 1908.

Lister faleceu na manhã de 10 de fevereiro de 1912, aos 85 anos, sendo enterrado ao lado de sua esposa no cemitério de West Hampstead, abrindo mão, conforme seu testamento, de ser enterrado na Abadia de Westminster.

BIBLIOGRAFIA

- Arunakul NR. Dr. Joseph Lister: the founder of antiseptic surgery. Primary care update for OB/GYNS. 2003; 10 (2): 71-72.
- Fu Kuo-Tai L. Great names in the history of orthopaedics XIV: Joseph Lister (1827-1912) Part 1. Journal of orthopaedics, trauma and rehabilitation. 2010; 14: 30-38.
- Fu Kuo-Tai L. Great names in the history of orthopaedics XIV: Joseph Lister (1827-1912) Part 2. Journal of orthopaedics, trauma and rehabilitation 2011; 15: 29-36.
- Newsom SWB. Pioneers in infection control: Joseph Lister. Journal of hospital infection 2003; 55: 246–253.
- Tolley D. Centenary celebration of Joseph Lister's death. The Surgeon 2012; 10: 307-308.

Paulo Murillo Neufeld, PhD

Editor-Chefe da Revista Brasileira de Análises Clínicas

Métodos biomoleculares em caso de lesão intraepitelial cervical de alto grau

Biomolecular methods in case of high-grade cervical intraepithelial injury

Samira Dal-Toé de Pra¹

Fabiane Yumi Kakitani Uchida²

Aline Fernanda Delani³

Eduarda Flach de Goes³

Resumo

O câncer de colo de útero (CCU) é a segunda neoplasia que mais acomete mulheres no Brasil. É uma doença de progressão lenta com estágios bem definidos. Quando diagnosticado precocemente tem grande probabilidade de cura, sendo indispensável o estudo sobre métodos que auxiliem no seu diagnóstico. O principal fator associado a essa neoplasia é a infecção pelo HPV, vírus que infecta aproximadamente 75% das pessoas sexualmente ativas. Atualmente, no Brasil, o método de prevenção mais utilizado é o exame citológico de Papanicolaou. Com maiores estudos sobre biologia molecular e HPV surgiram métodos de triagem do carcinoma cervical, baseados na detecção de DNA-HPV. Entre esses novos métodos está a coloração dupla p16/Ki-67, técnica desenvolvida visando uma alta especificidade para detecção de lesões de alto grau. Este é um trabalho de revisão bibliográfica com o objetivo de discutir como métodos biomoleculares podem ser ferramentas importantes para o diagnóstico precoce do câncer de colo de útero. Os métodos mais utilizados para diagnosticar o HPV são os exames citopatológicos, colposcópicos e histopatológicos, porém esses métodos podem apresentar altas variações na detecção de lesões neoplásicas. Com este estudo, concluímos a importância do uso da coloração dupla p16/Ki-67 para um diagnóstico preciso em casos de CCU.

Palavras-chave

Neoplasias do colo do útero; infecções por *Papillomavirus*; biologia celular; citologia

INTRODUÇÃO

O presente trabalho torna-se relevante em razão do índice de lesões intraepiteliais cervicais, que pode progredir em um carcinoma de alto grau. E a partir desse estudo analisamos métodos biomoleculares para diagnósticos mais eficazes através da dupla coloração do p16 e Ki-67.

Georgios Papanicolaou (1883-1962) foi um médico pesquisador que após anos de pesquisa identificou células cancerígenas no esfregaço cervical, tornando-se, portanto, fidedigna a técnica que faz diagnósticos de diversas patologias que acometem o colo do útero, principalmente o câncer por infecção persistente do Papilomavírus Humano.⁽¹⁾

O câncer do colo uterino (CCU) é considerado um importante problema de saúde pública, sendo responsável por uma alta incidência de mortalidade. É considerada a segunda neoplasia que mais acomete mulheres no Brasil

apesar de possuir alto potencial de prevenção, ficando atrás apenas do câncer de mama.⁽²⁾

De acordo com Brito-Silva et al.,⁽³⁾ o CCU representa aproximadamente 20% dos tipos de câncer femininos, no entanto, depois do câncer de pele, esta neoplasia possui maior probabilidade de cura quando realizado o diagnóstico precoce, e isso se deve ao fato de ser uma doença de evolução lenta e com estágios bem definidos.

Goulart⁽⁴⁾ explica que o principal fator relacionado com o surgimento do CCU é a infecção por Papilomavírus Humano (HPV). As infecções por HPV são na sua maioria assintomáticas, sugeridas por anormalidades citológicas e confirmadas pela presença do ácido desoxirribonucleico (DNA) do HPV de alto risco. Uma grande proporção das lesões regride espontaneamente, porém em alguns casos a infecção se torna persistente, possivelmente por falha imunológica e pelo tipo viral, podendo causar alterações morfológicas no epitélio cervical que podem evoluir para o câncer.⁽⁵⁻⁷⁾

¹Docente. Departamento de Saúde, Sociedade Educacional de Santa Catarina UniSociesc. Joinville-SC, Brasil.

²Discente do curso de especialização em Citologia Clínica da Universidade Tuiuti do Paraná. Curitiba-PR, Brasil.

³Discente do curso de Biomedicina da Sociedade Educacional de Santa Catarina UniSociesc. Joinville-SC, Brasil.

Instituição: Sociedade Educacional de Santa Catarina UniSociesc. Joinville-SC, Brasil.

Conflito de interesse: não há conflito de interesse.

Suporte financeiro: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico (CNPq).

Recebido em 05/11/2020

Aprovado em 14/01/2021

DOI: 10.21877/2448-3877.202101989

Existem fatores que aumentam o risco de desenvolvimento do câncer, como o início precoce da atividade sexual e múltiplos parceiros, alta paridade, uso prolongado de contraceptivos orais e tabagismo.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Em relação à faixa etária, o HPV de baixo risco tem incidência maior em mulheres com idade entre 25 e 35 anos. E o HPV de alto risco prevalece na população com idade entre 36 a 45 anos ou mais de 45 anos, corroborando, assim, a necessidade de testes mais específicos e sensíveis para a detecção precoce do HPV, já que são consideradas grupo de risco para o câncer cervical.^(6,11)

Segundo o Ministério da Saúde, mulheres com idade entre 25 e 59 anos, ou que já tenham iniciado sua vida sexual mesmo antes desta faixa devem fazer o exame citológico de Papanicolau anualmente e, quando dois exames sucessivos negativos, o intervalo pode ser de três anos.^(12,13)

Loghavi et al.⁽¹⁴⁾ descrevem que mulheres com idade inferior a 20 anos com células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US). É indicado o teste de HPV de alto risco (HR-HPV), e, se positivo, devem ser realizadas a colposcopia e biópsia; já HR-HPV negativo em pacientes com ASC-US exclui-se a neoplasia intraepitelial cervical de alto grau. Quando o resultado para HPV for positivo, a especificidade é de 14%-44% para se detectar neoplasia intraepitelial cervical de alto grau (NIC II e III). O mesmo autor enfatiza que, em pacientes com mais de 20 anos e diagnóstico citopatológico de Lesão de Baixo Grau (LSIL), é recomendada a colposcopia, pois nessa faixa etária, 80%-85% dos testes HR-HPV são positivos, não sendo eficaz como triagem para esse grupo de pacientes. Além disso, a colposcopia confirma NIC II e NIC III em somente 12%-28% dos casos. Desta forma, é necessário o desenvolvimento de uma ferramenta de triagem mais eficaz.

Qian et al.⁽¹⁵⁾ descrevem que com os avanços na pesquisa sobre a biologia molecular e o HPV, vários métodos de triagem alternativos para o carcinoma cervical surgiram, sendo que a maioria destes métodos de rastreio baseia-se na detecção de DNA-HPV, incluindo a Hybrid Capture 2 (HC-2). Dentre as novidades, a técnica de coloração dupla p16/Ki-67 foi desenvolvida para reduzir a variabilidade entre os observadores e resultar em alta especificidade e reprodutibilidade para a detecção de lesões de alto grau.

Estudos mostram que a relação simultânea de p16 e Ki-67 pode ser vista como um marcador para a desregulação do ciclo celular induzida por HPV. Dessa forma, a infecção persistente do HPV pode levar à supressão da proteína retinoblastoma (pRb), à superexpressão da oncoproteína E7 viral, e à diminuição da pRb, promovendo a expressão de p16 através de um mecanismo de repressão. Desse modo, os níveis de expressão de p16 podem refletir a gravidade da lesão relacionada ao HPV. Já a proteína nuclear Ki-67 é expressa apenas no ciclo

celular ativo. A superexpressão de Ki-67 relaciona-se com alta proliferação, como frequentemente observado em células malignas.⁽¹⁵⁾

Segundo Solares et al.,⁽⁷⁾ a técnica citada realça a coloração citoplasmática marrom, possibilitando visualizar a proteína p16 em coloração nuclear vermelha para expressão do Ki-67. Seguindo com uma ou mais células cervicais duplamente coradas, os resultados serão positivos.

Alguns estudos sugerem que testar a dupla coloração de p16/Ki-67 e a citologia convencional concomitante pode contribuir para evitar resultados falso negativos e, dessa forma, manter a integridade psicológica das pacientes, além de contribuir para que se obtenha uma especificidade de até 90% no diagnóstico. Isso mostra como esses marcadores podem ser uma opção viável para resultados de citologia anormal, especialmente em mulheres com menos de 30 anos ou positivas para o HPV de alto risco.^(14,15)

Com base nesses estudos até o presente momento este trabalho vem contribuindo para investigar através de uma revisão do que há na literatura sobre os aspectos da infecção do vírus HPV, e as evidências que estas levaram no desenvolvimento das lesões precursoras e da neoplasia cervical, avaliando a efetividade de métodos biomoleculares de diagnóstico através da técnica de dupla coloração p16/Ki-67 utilizada para detectar casos de lesão intraepitelial do colo cervical por HPV.

MATERIAL E MÉTODOS

Esta é uma pesquisa bibliográfica de caráter descritivo e retrospectivo, visto que a pesquisa bibliográfica, em termos genéricos, é um conjunto de conhecimentos reunidos em obras de toda natureza. Todo tipo de estudo deve, primeiramente, ter o apoio e respaldo da pesquisa bibliográfica, mesmo que esse se baseie em outro tipo de análise, uma vez que esse método pode tanto conduzir um estudo em si quanto constituir-se em uma pesquisa preparatória para outro tipo de estudo.⁽¹⁶⁾

A pesquisa descritiva, segundo Sellitz et al.,⁽¹⁷⁾ busca descrever um fenômeno ou situação em detalhe, especialmente o que está ocorrendo, permitindo abranger, com exatidão, as características de um indivíduo, uma situação, ou um grupo, bem como desvendar a relação entre os eventos. Vergara,⁽¹⁸⁾ por sua vez, argumenta que a pesquisa descritiva expõe as características de determinada população ou fenômeno, estabelece correlações entre variáveis e define sua natureza.

O presente trabalho é uma revisão de literatura sobre métodos biomoleculares em casos de lesão Intraepitelial de alto grau, onde as bases de dados consultados foram: SciELO, *Science Direct*, PubMed, Google Acadêmico e para selecionar os artigos e textos foram utilizados os seguintes descritores: HPV, câncer de colo de útero, métodos bio-

moleculares em caso de lesão cervical, lesão intraepitelial cervical, técnica de coloração dupla p16/Ki-67. O período da pesquisa bibliográfica foi realizado entre janeiro de 2019 a fevereiro de 2020, e não houve delimitação por período dos trabalhos revisados.

RESULTADOS

O câncer cervical é a segunda causa mais comum de câncer entre as mulheres no mundo, apesar de apresentar grande potencial de prevenção e cura quando diagnosticado e tratado precocemente, o que pode reduzir a taxa de mortalidade entre as acometidas. Estima-se que 75% das pessoas sexualmente ativas em algum ponto de suas vidas irão se infectar pelo HPV, o agente causal do câncer de colo uterino.⁽¹⁹⁾

Segundo Soares et al.,⁽²⁰⁾ a prevenção do CCU possui grande relevância à medida que compromete de forma intensa a vida das mulheres. Diante do destaque em que se encontra, é fundamental que os serviços de saúde capacitem seus profissionais para orientarem as mulheres, família e a comunidade em geral sobre a importância do exame preventivo e o esclarecimento quanto aos fatores de risco para o CCU.

Os tipos 16 e 18 estão entre os sorotipos de alto risco e estão associados a aproximadamente 70% de todos os cânceres de colo de útero.⁽²¹⁾

O HPV é um DNA vírus com uma única molécula, circular dupla. Seu genoma é dividido em três regiões. *Early* ou região precoce, região reguladora ou *Long Control Region* (LCR) e a região distal ou *late* (L). As proteínas E6 e E7 codificadas na região *Early* são as mais relevantes, pois seu grau de expressão está relacionado de forma direta ao grau de lesão cervical.^(8,13,22)

Devido à sua capacidade de infecção, o HPV é responsável por 4,5% de todos os diagnósticos de câncer no mundo, levando a um número de 630 mil novos casos por ano. É a maior causa de câncer do CCU, resultando em 83% dos casos diagnosticados. Além disso, o HPV atinge o trato anogenital, gerando, por ano, 8.500 casos de câncer na vulva, 12 mil na vagina, 35 mil no ânus (metade ocorrendo em homens) e 13 mil no pênis. Além disso, está atribuído ao câncer de cabeça e pescoço, sendo que 21 mil casos são de câncer orofaríngeo.⁽²³⁾

Por ser comum o vírus HPV afetar mulheres jovens, não é viável descartar como fatores de risco comportamento sexual, fumo e uso de contraceptivos.⁽⁴⁾ Além disso, a localização geográfica é relevante quando se fala de países subdesenvolvidos, trazendo um alto percentual de mortes em mulheres diagnosticadas com câncer do colo do útero.⁽²⁴⁾ Contudo, é importante ressaltar que mesmo as pacientes infectadas com o mesmo tipo de vírus não terão os mesmos sintomas e evolução da doença, havendo então a necessi-

dade de se observar cada caso como único, desenvolvendo um plano de tratamento individual e específico.⁽⁴⁾

Da Silva Réus et al.⁽²⁵⁾ afirmam que o HPV acomete principalmente mulheres com vida sexual ativa entre 18 e 28 anos. O vírus citado se classifica em dois grupos virais, sendo eles de alto risco HPV16 / 18 e HPV6 / 11/16/18/31/33/45/52/58 e de baixo risco variando em mais de 150 tipos. O grupo de alto risco está intimamente ligado com lesões pré-cancerosas e câncer cervical, e o grupo de baixo risco normalmente é encontrado na população em geral, diferenciando-se em inúmeros tipos virais.

É comum se diagnosticar o vírus HPV através de exames citopatológicos, colposcópicos e histopatológicos.⁽²⁵⁾ Há mais de cinco décadas o exame citopatológico de Papanicolaou vem sendo utilizado como uma ferramenta primordial na detecção de lesões do colo cervical em mulheres de todo mundo.⁽²⁶⁾

No caso de serem encontrados achados anormais em proporção elevada é necessário então a realização da biópsia. A biópsia nada mais é do que a retirada de uma pequena parte do epitélio para análise histopatológica e biópsia excisional se define pela retirada de todo o tumor com anestesia local e realização em consultório. Em casos de lesão Intraepitelial de alto grau (HSIL) e carcinoma, confirmado no histopatológico, a paciente é encaminhada para a realização da biópsia excisional.⁽²⁷⁾

O exame histopatológico é o padrão-ouro para o diagnóstico adequado de neoplasia intraepitelial, e essa técnica é usada para determinar o melhor tratamento para pacientes com câncer de colo uterino. No entanto, estudos clínicos mostraram que a reprodutibilidade das interpretações da biópsia cervical é, no máximo, moderada, pelo fato de que os múltiplos fatores não relacionados ao vírus do HPV podem estar relacionados à lâmina da paciente, como atrofia, metaplasia imatura e atipia reativa/inflamatória, que podem alterar o muco cervical. De fato, essas condições podem simular neoplasias intraepiteliais escamosas do colo do útero e causar discrepâncias mesmo entre patologistas experientes.⁽²⁸⁾

Dentro dos métodos aplicados à citologia, a convencional é utilizada há mais tempo, a citologia em meio líquido é uma técnica mais recente, tendo ambas igual eficácia para diagnóstico do câncer do colo do útero. A citologia em meio líquido surgiu após a década de 90 a fim de automatizar o processo de coleta e facilitar a visualização pelos profissionais, porém essa técnica requer maior uso de materiais, conseqüentemente, maior custo. A citologia convencional tem sido o padrão para a coleta no Sistema Único de Saúde (SUS).⁽¹⁾ Já na rede privada a citologia cervical com o meio líquido vem sendo utilizada com mais frequência devido a relação custo-benefício. É possível realizar testes biomoleculares, como a Captura híbrida, exame capaz de diagnosticar 18 tipos diferentes

do vírus do HPV, ainda que não tenham aparecido os primeiros sintomas da doença.⁽²⁹⁾

Apesar da inquestionável contribuição dos exames citológicos de Papanicolaou comumente utilizados pelos programas de rastreamento do câncer cervical, estes apresentam grande variação na sua sensibilidade e especificidade em detectar lesões neoplásicas cervicais, com taxas de resultados falsos-negativos que podem chegar a 20%. Diante disso, o emprego de biomarcadores e a utilização de testes moleculares para pesquisa de HPV de alto risco constituem auxílios valiosos no incremento da acurácia dos testes de rastreio.⁽³⁰⁾

Em conformidade com Goulart et al.,⁽⁴⁾ o uso de marcadores moleculares tem auxiliado o profissional patologista na definição de casos duvidosos e na identificação de mulheres de alto risco para recorrência da doença após tratamento das neoplasias intraepiteliais cervicais. Há um interesse atual na utilização de biomarcadores moleculares como método auxiliar aos procedimentos de triagem vigentes.

Um melhor entendimento sobre os benefícios e limitações da utilização desses marcadores poderá permitir a implementação dessa técnica na rede pública de saúde, uma vez que atualmente ela não se encontra disponível na grande parte dos hospitais do Sistema Único de Saúde (SUS).⁽³¹⁾

Não existe hoje na citologia exames que respondam suficientemente para a detecção da classe oncogênica do HPV trazendo apenas presença ou ausência do mesmo; todavia, cerca de 2%-3% de mulheres com diagnóstico de LSIL vão evoluir para HSIL. Mulheres com resultado positivo para LSIL, dependendo da idade e com histórico familiar, são orientadas a realizar de imediato o exame de colposcopia para detecção de lesão, e sucessivamente repetir o exame de Papanicolaou periodicamente. Desta forma, se faz necessária a informação correta da classificação do vírus, com o intuito de se obter um diagnóstico precoce e assim seguir com o devido tratamento. Nesse contexto surge a importância dos biomarcadores, como a presença de expressão gênica de proteínas celulares p16 e Ki-67 nas células infectadas pelo HPV, para confirmar casos positivos de HSIL.⁽²⁴⁾

A proteína p16 é um inibidor da quinase ciclino-dependente (CDK) e comumente está superexpressa em lesões precursoras HSIL e carcinoma invasor por HPV. Já o biomarcador Ki-67 está situado no núcleo celular quando está em proliferação durante quase todos os estágios do ciclo celular. Quando há alteração no ciclo celular, as células contendo expressão da proteína p16 se proliferam ativamente. Sendo assim, há simultaneamente a expressão de p16 e do marcador Ki-67, revelando desequilíbrio do ciclo celular. A expressão da proteína p16 está presente em células onde há detecção de câncer no colo do útero. Consequentemente, há inativação da proteína pRb (proteína de susceptibilidade ao retinoblastoma) e em seu lugar se manifesta a oncoproteína E7 viral do HPV de alto risco.⁽²⁴⁾

Nota-se, portanto, que a utilização de marcadores imunohistoquímicos para as proteínas p16 e Ki-67 mostra concordância no diagnóstico das biópsias do colo uterino. A p16 é uma proteína supressora tumoral, está superexpressa nos casos de displasia, apresentando alta especificidade, sendo um biomarcador útil para detectar lesões de alto risco. Estes trabalhos mostram uma associação significativa entre o grau da lesão cervical, a distribuição e a intensidade da expressão da proteína p16.⁽⁴⁾

Geralmente, em países desenvolvidos, as mulheres com diagnóstico ASC-US ou LSIL e teste positivo para HPV tendem a repetir o exame, o que gera custo e, além disso, pode provocar sofrimento psicológico às pacientes. Dito isso, os biomarcadores da proliferação celular como Ki-67 de alta sensibilidade e p16 de controle da proliferação que apresenta alta especificidade mostram-se em uso concomitante, sendo eficientes para identificar o risco de desenvolver câncer em pacientes predispostas, gerando, portanto, mais precisão no diagnóstico.^(7,32)

A dupla coloração da imunocitoquímica p16 e Ki-67, onde a superexpressão de p16 cora o citoplasma em marrom e a expressão de Ki-67 avermelha o núcleo, dado às informações, o resultado se torna positivo quando uma ou mais células cervicais com dupla-coloração é vista, independente da morfologia celular. A dupla coloração se torna útil em amostras relatadas ASC-US e LSIL por citologia em meio líquido ou citologia convencional.^(7,33)

Corroborando com Shi Qin et al.,⁽³²⁾ o inibidor da proteína p16 dependente do ciclo celular, é uma proteína que pode regular negativamente o ciclo celular. A infecção persistente por HPV causa superexpressão de p16, mas a expressão de p16 também está presente nas células normais. A proteína p16 é de grande importância para o rastreamento do câncer do colo do útero, mas, por si só, pode não ser suficiente para o diagnóstico. O Ki-67 é um antígeno nuclear que pode ser detectado na fase não G0 do ciclo celular, marcando o processo de proliferação celular. Assim, para tecidos normais, a expressão simultânea de p16 e Ki-67 possui menor probabilidade de ocorrer.

As proteínas p16 e Ki-67 são, respectivamente, marcadores de proliferação celular. A proteína p16 é um supressor de tumor da família Ink4a que induz a hiperfosforilação da proteína retinoblastoma (pRb), e tem baixa expressão nos tecidos normais. O Ki-67 é uma proteína nuclear presente nas células durante a fase de proliferação ativa, mas não é expressa quando as células estão no estado de repouso. A expressão de ambas as moléculas simultaneamente já denota algum problema no ciclo celular.⁽³⁴⁾

Aguilar et al.⁽²⁾ descrevem que o CCU é de fato um problema de saúde pública com altas taxas de prevalência e mortalidade. É uma doença de evolução lenta e estágios bem definidos, inicialmente assintomática, enfatizando a importância de exames periódicos. E Loghavi et al.⁽¹⁴⁾ afir-

mam que apenas 12%-28% dos exames de colposcopia vão definir o estágio da lesão. Diante disso, é imprescindível que os sistemas de saúde tenham métodos atuais e fidedignos para o diagnóstico e tratamento, e se fazem necessárias técnicas de rastreamento menos invasivas e mais eficientes a fim de se manter a integridade psicológica das pacientes. O aparecimento das técnicas de biologia molecular revolucionou o estudo do CCU, evidenciando que a infecção por HPV é a principal responsável pelo desenvolvimento da carcinogênese do colo uterino, que se inicia por uma infecção aguda por um ou mais subtipos de vírus carcinogênicos de HPV, seguida de persistência da infecção viral, lesão pré-maligna e, por fim, invasão por carcinoma.⁽²⁴⁾

De acordo com Silva,⁽³¹⁾ devido à subjetividade envolvida na análise histológica, tem-se buscado marcadores biológicos que possam auxiliar no diagnóstico e classificação das lesões de alto grau e carcinoma de colo uterino. Os dois marcadores mais citados para esse fim, proteína p16 é um inibidor da cinase ciclino-dependente está ligada a quase todas as lesões precursoras de HSIL e carcinoma invasor. A Ki-67 é uma proteína que se pode detectar no núcleo das células apenas quando estão em proliferação. Logo, o termo simultâneo de Ki-67 e p16 deve ser considerado um indicador de desregulação do ciclo celular e consequente transformação celular.⁽²⁴⁾

CONCLUSÃO

Dado o exposto, a utilização de testes moleculares e o estudo de biomarcadores para pesquisa de HPV de alto risco na detecção de lesão intraepitelial cervical através da técnica de dupla coloração p16 / Ki-67 tornam-se uma ferramenta de suma importância para maior precisão no diagnóstico clínico e na minimização de resultados falsos-negativos no método de esfregaço cervical do colo uterino.

Por esse estudo, podemos observar que a saúde da mulher vem sendo discutida há décadas, e mais do que nunca se faz necessário a exposição de métodos preventivos para toda a população. Dessa forma, expõe o câncer do colo do útero como uma doença grave, e se não for diagnosticada precocemente pode levar a óbito. Tendo em vista os aspectos mencionados, é possível identificar a importância do diagnóstico fidedigno através de biomarcadores para as proteínas p16 e Ki-67, tornando necessário para a confirmação de casos graves de lesão de alto grau e carcinoma invasor uterino.

Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer pelo apoio financeiro ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico (CNPq), pela concessão da Bolsa de iniciação científica e ainda a todo o grupo de pesquisa na área onde teve colaboração neste trabalho.

Abstract

Cervical cancer is the second neoplasm that most affects women in Brazil. It is a slow-progressing disease with well-defined stages. When diagnosed early, it has a high probability of cure, and it is essential to study methods that help in its diagnosis. The main factor associated with this neoplasm is infection with HPV, a virus that infects approximately 75% of sexually active people. Currently in Brazil the most used prevention method is the Pap smear test. With further studies on molecular biology and HPV, screening methods for cervical carcinoma have emerged, based on the detection of HPV DNA. Among these new methods is the double staining p16 / Ki-67, a technique developed aiming at a high specificity for detecting high-grade lesions. This is a bibliographic review work with the objective of discussing how biomolecular methods can be important tools for the early diagnosis of cervical cancer. The most used methods to diagnose HPV are cytopathological, colposcopic and histopathological exams, however these methods can present high variations in the detection of neoplastic lesions. With this study, we concluded the importance of using double staining p16 / Ki-67 for an accurate diagnosis in cases of cervical cancer.

Keywords

Uterine cervical neoplasms; Papillomavirus infections; cell biology; cytology

REFERÊNCIAS

1. Heise A, Lima APW. Citopatologia convencional e Citologia em meio líquido: uma revisão integrativa. Revista Saúde e Desenvolvimento, v. 10, n. 5, p. 208-221, 2016.
2. Aguilar RP, Soares DA. Barreiras à realização do exame Papanicolaú: perspectivas de usuárias e profissionais da Estratégia de Saúde da Família da cidade de Vitória da Conquista-BA. Physis: Revista de Saúde Coletiva, v. 25, p. 359-379, 2015.
3. Brito-Silva K, Bezerra AF, Chaves LD, Tanaka OY. Integrality in cervical cancer care: evaluation of access. Rev Saude Publica. 2014 Apr;48(2):240-8. doi: 10.1590/s0034-8910.2014048004852. [Article in English, Portuguese].
4. Goulart APS, Gonçalves MAG, Da-Silva VD. Avaliação da expressão de Telomerase (hTert), Ki67 e p16 ink4a em lesões intraepiteliais cervicais de baixo e alto graus. Rev. Col. Bras. Cir. [online]. 2017, vol.44, n.2, pp.131-139. <http://dx.doi.org/10.1590/0100-69912017002005>.
5. Marcelino MY, et al. Avaliação de exames coletados de colpocitologia oncótica em mulheres residentes no Município de Assis, estado de São Paulo, Brasil. Horus, v. 7, n. 2, p. 30-40, 2017.
6. Rama CH, Roteli-Martins CM, Derchain SFM, Longatto-Filho A, Gontijo RC, Sarian LOZ, et al. Prevalência do HPV em mulheres rastreadas para câncer cervical. Rev. Saúde Pública [Internet]. 2008 Feb;42(1):123-130. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102008000100016>.
7. Solares C, Velasco J, Álvarez-Ruiz E, González-Fernández L, Encinas AI, Astudillo A, Schneider J. Expression of p16/Ki-67 in ASC-US/LSIL or Normal Cytology with Presence of Oncogenic HPV DNA. Anticancer Res. 2015 Nov;35(11):6291-5.
8. Camara GNN de Lima, Cruz MR, Veras VS, Martins CRF. Os papilomavírus humanos-HPV: carcinogênese e imunogênese. Centro de Ensino Unificado de Brasília. Universitas: Ciências da Saúde, v. 1, n. 1, p. 159-168, 2008. doi: 10.5102/ucs.v1i1.503.
9. Casarin MR, Piccoli JCE. Educação em saúde para prevenção do câncer de colo do útero em mulheres do município de Santo Ângelo/RS. Ciênc. saúde coletiva [online]. 2011, vol.16, n.9, pp.3925-3932. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232011001000029>.
10. Magno VA. Avaliação da segurança e efetividade da termocoagulação no tratamento da neoplasia intraepitelial cervical de alto grau. 2015. 68 f. Tese (Doutorado) - Curso de Faculdade de Medicina,

- Programa de Pós Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.
11. Zampirolo JA, Merlin JC, Menezes ME. Prevalência de HPV de baixo e alto risco pela técnica de biologia molecular (Captura Híbrida II) em Santa Catarina. *Rev. bras. anal. clin.*, p. 265-268, 2007.
 12. Moraes MN, Jerônimo CGF. Análise dos resultados de exames citopatológicos do colo uterino. *J Nurs UFPE*. [online]. *Rev Enferm UFPE on line.* v.9, n.3, p.7510-7515, 2015.
 13. Nakagawa JTT, Schirmer J, Barbieri M. Human papillomavirus (HPV) and uterine cervical cancer. *Revista brasileira de enfermagem*, v. 63, n. 2, p. 307-311, 2010.
 14. Loghavi S, Walts AE, Bose S. CINtec® PLUS dual immunostain: A triage tool for cervical pap smears with atypical squamous cells of undetermined significance and low grade squamous intraepithelial lesion. *Diagn Cytopathol.* 2013 Jul;41(7):582-7. doi: 10.1002/dc.22900.
 15. Qian QP, Zhang X, Ding B, Jiang SW, Li ZM, Ren ML, Shen Y. Performance of P16/Ki67 dual staining in triaging hr-HPV-positive population during cervical Cancer screening in the younger women. *Clin Chim Acta.* 2018 Aug;483:281-285. doi: 10.1016/j.cca.2018.05.023
 16. Fachin O. Fundamentos de Metodologia. São Paulo: Saraiva. *Rev. Int. Investig. Cienc. Soc.*, 2005.
 17. Sellitz C, Wrightsman LS, Cook SW. Métodos de pesquisa das relações sociais. São Paulo: Herder, 1965.
 18. Vergara SC. Projetos e relatórios de pesquisa em administração. 3ª ed. Rio de Janeiro: Atlas, 2000.
 19. Oliveira PS, Coelho CC, Cerqueira EFS de, Lopes FVF, Fernandes MSA, Monteiro DLM. Conduta na lesão intraepitelial de alto grau em Mulheres Adultas. *Rev. Col. Bras. Cir.* [online]. 2011, vol.38, n.4, pp.274-279. <https://doi.org/10.1590/S0100-69912011000400012>.
 20. Soares MC, Mishima SM, Meincke SMK, Simino GPR. Câncer de colo uterino: caracterização das mulheres em um município do sul do Brasil. *Esc. Anna Nery* [online]. 2010;14(1): 90-96. <https://doi.org/10.1590/S1414-814520100001000014>.
 21. Pinto VFC, Barbosa VFC, Paiva SG. Aspectos epidemiológicos e citológicos de infecções pelo papilomavirus humano (HPV) em adolescentes: uma revisão. *Revista Científica do ITPAC, Araguaína*, v. 5, n. 4, 2012.
 22. Zardo GP, Farah FP, Mendes FG, Franco CAGS, Molina GVM, Melo GN, et al. Vacina como agente de imunização contra o HPV. *Ciênc. saúde coletiva* [online]. 2014, vol.19, n.9, pp.3799-3808.
 23. De Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer.* 2017 Aug 15;141(4):664-670. doi: 10.1002/ijc.30716.
 24. Da Costa MC. Cintec R PLUS (Ki-67 e p16INK4a) vs Métodos Biomoleculares em casos de Lesão Intraepitelial Baixo Grau do colo do útero. 2014. (Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina e Oncologia Molecular, submetida à Faculdade de Medicina da Universidade do Porto)
 25. Da Silva Réus B, Machado AR, Madeira K, Simões PWTA, Ronchi DI. Achados Citológicos em Pacientes com Captura Híbrida Positiva para Papilomavírus Humano em um Laboratório de Patologia de Criciúma. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, v. 46, n. 4, p. 62-71, 2017.
 26. Nascimento MI do, Silva GA, Monteiro GTR. Previous history of Pap smears and cervical cancer: a case-control study in the Baixada Fluminense, Rio de Janeiro State, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2012 Oct;28(10):1841-53. doi: 10.1590/s0102-311x2012001000004. [Article in Portuguese]
 27. Wright Jr, Thomas C, Kuhn Louise. Alternative approaches to cervical cancer screening for developing countries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012 Apr;26(2):197-208. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.11.004
 28. De Melo FL, Lancellotti CL, Da Silva MA. Expression of the immunohistochemical markers p16 and ki-67 and their usefulness in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasms. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2016 Feb;38(2):82-7. doi: 10.1055/s-0036-1571470
 29. Meneses MSL, Toralles MBP, Mendes CMC. Evolução da técnica de PCR: sua contribuição no diagnóstico da infecção por HPV. *Rev. Ciênc. Méd. Biol.*, v. 18, n. 3, p. 361-366, 2019.
 30. Resende JCP. Detecção de lesão intraepitelial cervical de alto grau em mulheres com citologia de ASC-US e LIEBG: comparação entre a expressão imunocitoquímica dos biomarcadores p16/ki-67 e teste molecular de dna-*hpv* de alto risco. 2014. Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde. Área de concentração: Oncologia.
 31. Silva VR da. O impacto da marcação imuno-histoquímica para p16 e ki-67 na reprodutibilidade diagnóstica das biópsias do colo uterino. 2017. Tese de Doutorado.
 32. Shi Q, Xu L, Yang R, Meng Y, Qiu L. Ki-67 and P16 proteins in cervical cancer and precancerous lesions of young women and the diagnostic value for cervical cancer and precancerous lesions. *Oncol Lett.* 2019 Aug;18(2):1351-1355. doi: 10.3892/ol.2019.10430.
 33. Olaya M, Olaya-C M, López EMC, Moreno CHP. Inmunotinción dual p16INK4a/ki-67 en citología vaginal en medio líquido. Prueba piloto de complemento diagnóstico. *Universitas Medica*, v. 61, n. 1, 2020. DOI: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed61-1.dual>
 34. Leite PM de O, Tafuri L, Costa MZO, Lima MIM, Simões RT. Evaluation of the p16 and Ki-67 Biomarkers as Predictors of the Recurrence of Premalignant Cervical Cancer Lesions after LEEP Conization. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017 Jun;39(6):288-293. doi: 10.1055/s-0037-1598643. English.

Correspondência

Samira Dal-Toé de Pra

Sociedade Educacional de Santa Catarina UniSociesc

R. Gothard Kaesemodel, 833 - Anita Garibaldi

89203-400 – Joinville-SC, Brasil

Coinfecção entre HIV e Sífilis: principais complicações clínicas e interferências no diagnóstico laboratorial

HIV and Syphilis coinfection: major clinical complications and laboratory diagnosis coinfection

Marília Sena Barbosa de Vasconcelos¹

Deise dos Santos Brito Silva¹

Isabela Brandão Peixoto²

Resumo

Introdução: Devido às mudanças do comportamento sexual, os casos de coinfecção entre HIV e sífilis vêm se tornando um desafio para saúde pública mundial. As complicações dessa coinfecção, como manifestações cutâneas e neurológicas, são causadas principalmente pelo diagnóstico tardio. **Objetivo:** Apontar as principais complicações no quadro clínico de coinfectados com HIV e sífilis e descrever os possíveis interferentes no diagnóstico. **Métodos:** O presente artigo trata-se de uma revisão literária integrativa que tem como base artigos publicados em Inglês e Português no período de 2009 a 2019, que relatam sobre coinfecção de HIV e sífilis. **Discussão:** Pacientes coinfectados com HIV e sífilis podem apresentar quadro clínico atípico, isso ocorre em decorrência das alterações no curso natural da sífilis. Durante o diagnóstico da sífilis, em indivíduos coinfectados com HIV, reações atípicas, como o efeito prozona, podem gerar quadros de falso-positivo e falso-negativo nos testes não treponêmicos. Essas variações podem retardar o diagnóstico, causando complicações, como a neurosífilis. **Conclusão:** Por fim, os interferentes, como resultados falso-negativo e falso-positivo, no diagnóstico da sífilis, podem alterar o resultado dos exames laboratoriais. Além disso, a falta de um protocolo para diagnóstico contribui para os desafios na investigação da coinfecção.

Palavras-chave

Coinfecção; HIV; neurosífilis; sorodiagnóstico

INTRODUÇÃO

Descoberto no ano de 1980, o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) tornou-se um desafio para a saúde mundial, em virtude do seu caráter pandêmico.⁽¹⁾ De acordo com a *Joint United Nations Program on HIV/AIDS* (UNAIDS), até o final de 2018, o número de infectados era de 37,9 milhões de pessoas no mundo. Contudo, no Brasil, de 2007 até junho de 2019, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) 300.496 casos de infecção pelo HIV.⁽²⁾

O HIV é um retrovírus, sexualmente transmissível, que pode causar o desenvolvimento da síndrome da imunodeficiência adquirida, a SIDA. O vírus HIV diferencia-se entre HIV-1, o mais patogênico e o mais prevalente no mundo, e o HIV-2, o mais endêmico na África Ocidental.⁽³⁾ O HIV suprime profundamente o sistema imunológico, atacando as principais células de defesa, os linfócitos TCD4+, tornando

o organismo suscetível a doenças oportunistas, como neoplasias, doenças neurológicas e tuberculose.⁽¹⁾

Classificados como IST's (infecções sexualmente transmissíveis), o HIV e a sífilis, uma doença infecciosa causada pela bactéria *Treponema pallidum*, podem ser frequentemente associados em quadros de coinfecção.⁽⁴⁾ Isso ocorre devido às mudanças no comportamento humano condicionadas por fatores como o uso de contraceptivos orais e práticas sexuais sem preservativos.⁽⁵⁾ Diferente do HIV, a sífilis possui cura com um tratamento de baixo custo, utilizando-se penicilina cristalizada.

Como se trata de uma infecção gradual, a sífilis é classificada, de acordo com sua evolução clínica, em primária, secundária e terciária. Entre dez a noventa dias após o contágio, no sítio da infecção, nos órgãos genitais, apresenta-se um dos principais sinais característicos da fase primária da sífilis, o cancro duro, lesão indolor, de cor avermelhada, que geralmente não apresenta sinais inflamatórios e cos-

¹Bacharelada do curso de Biomedicina do Centro Universitário Jorge Amado (Unijorge). Salvador-BA, Brasil.

²Mestre em Biotecnologia. Professora universitária. Universidade Federal da Bahia (UFBA). Salvador-BA, Brasil.

Instituição: Centro Universitário Jorge Amado (Unijorge). Salvador-BA, Brasil.

Conflito de interesse: sem conflito de interesses.

Suporte financeiro: sem suporte financeiro.

Recebido em 05/11/2020

Aprovado em 14/01/2021

DOI: 10.21877/2448-3877.202102057

tuma regredir espontaneamente após algumas semanas.

⁽⁶⁾ No estágio secundário, há a disseminação sistêmica da bactéria pelo organismo, apresentando um quadro clínico amplo, onde a principal característica é o surgimento de lesões mucocutâneas e erupções eritematosas típicas que acometem principalmente o tronco, as palmas das mãos e as plantas dos pés.⁽⁷⁾ No estágio terciário, pode levar ao comprometimento do sistema nervoso central, causando a neurosífilis. A coinfeção do *T. pallidum* com o vírus HIV pode influenciar no desenvolvimento da sífilis, levando a uma alteração no seu curso natural.⁽⁸⁾

Os testes sorológicos, treponêmicos e não treponêmicos, são os principais métodos para se confirmar o diagnóstico de infecção por sífilis.⁽⁹⁾ Segundo a Portaria nº-3.242, de 30 de dezembro de 2011, o Ministério da Saúde dispõe o Fluxograma Laboratorial da Sífilis e a utilização de teste rápidos para triagem da sífilis, seu diagnóstico e tratamento. De acordo com o Manual Técnico, disponibilizado pelo Ministério da Saúde, pacientes com sífilis devem realizar exames complementares para investigações de IST's, como hepatites e HIV. Os resultados dos testes sorológicos para sífilis podem sofrer alterações em pacientes HIV positivos. A produção excessiva de anticorpos em resposta à infecção pelo *Treponema pallidum* leva à inibição da floculação do *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL), teste não treponêmico, causando resultado falso-negativo, sendo esse fenômeno denominado efeito prozona. Esta reação ocorre principalmente na sífilis secundária e coinfeção com HIV.⁽¹⁰⁾

Diante disso, o objetivo deste trabalho foi analisar os desafios no diagnóstico laboratorial da sífilis em pacientes HIV positivos, descrevendo os métodos de diagnósticos disponíveis e os riscos e complicações da coinfeção HIV e *Treponema pallidum*.

MATERIAL E MÉTODOS

O método utilizado, para o presente artigo, trata-se de uma revisão literária, integrativa, descritiva e qualitativa, com o intuito de agrupar diversas pesquisas com metodologias distintas, tendo o objetivo de aprofundar o conhecimento sobre os desafios do diagnóstico laboratorial da sífilis em pacientes HIV positivos e suas complicações.⁽¹¹⁾

As bases de dados utilizadas para as pesquisas foram o *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e NCBI/Pubmed, no período entre 2 de março a 4 de junho de 2020. Os idiomas selecionados para as buscas foram o Português e o Inglês, nos quais foram escolhidos os seguintes descritores: efeito prozona (*prozone effect*), coinfeção HIV e sífilis (*HIV and syphilis coinfection*) e neurosífilis (*neurosyphilis*). Além disso, foram incluídos materiais disponibilizados pela Fiocruz, Ministério da Saúde e Organização Mundial da Saúde. Os critérios antepostos para inclusão foram: arti-

gos científicos na língua portuguesa e inglesa, indexados no período de dez anos (2009 a 2019), que estivessem disponíveis para visualização. Já para critérios de exclusão foram definidos: artigos que estivessem fora do período de tempo pré-estabelecido e que não correlacionaram de forma direta com o tema: coinfeção HIV e sífilis ou que não tratasse sobre efeito prozona.

Foram realizadas pesquisas sobre efeito prozona e coinfeção HIV e sífilis, onde 593 documentos foram encontrados (PubMed: 442 e SciELO: 151) e após aplicação dos filtros, seguindo os critérios de inclusão e exclusão, obtiveram-se 259 artigos. Duzentas e vinte e sete publicações foram excluídas através da leitura dos títulos, resumos e objetivo, sendo um duplicado e 226 excluídos por não atenderem os critérios da pesquisa. Por fim, foi selecionado um total de 29 materiais que atendiam aos critérios estabelecidos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A primeira correlação entre sífilis e o vírus HIV é estabelecida por meio de contágio, pois ambas são infecções sexualmente transmissíveis (IST). Estudos mostram um predomínio de 9,5% de casos de sífilis em infectados por HIV.⁽¹²⁾ Em contrapartida, pacientes com sífilis apresentam de duas a nove vezes mais chances de serem infectados com HIV.⁽¹³⁾ O aumento recente dos casos de sífilis está relacionado ao comportamento sexual de risco, principalmente ao não uso de preservativos, de usuários de drogas, trabalhadoras sexuais e homens que fazem sexo com outros homens (HSH).^(14,15)

As lesões sífilíticas causam danos às mucosas e às barreiras epiteliais, elevam o risco de transmitir e contrair o HIV, gerando conseqüentemente uma coinfeção.⁽¹³⁻¹⁶⁾ Pacientes coinfectados, com HIV e sífilis, podem apresentar manifestações clínicas atípicas.⁽¹⁷⁾ A uveíte é uma complicação clínica reemergente de pacientes HIV positivos com sífilis, podendo ser considerada o primeiro sintoma a se manifestar.⁽¹⁸⁾

O HIV pode alterar o curso natural da sífilis no organismo, esse fator facilita o aumento de lesões ulceradas no estágio secundário, retardo nos resultados sorológicos e acometimento frequente e precoce do Sistema Nervoso Central (SNC).⁽⁸⁾ O SNC pode ser comprometido na coinfeção, desencadeando a neurosífilis, que pode ser classificada em assintomática ou sintomática, nas formas meníngea, cérebro-vascular e parenquimatosa.⁽¹⁹⁾ Estudos demonstram que a manifestação clínica da sífilis está associada a uma condição temporária no aumento da carga viral do HIV e na diminuição da contagem das células TCD4, principalmente em pacientes HIV positivo com sífilis secundária. Este fenômeno ocorre sem explicações plausíveis. Porém, esses níveis retornam à sua normalidade após o tra-

tamento da sífilis.⁽²⁰⁾ Entretanto, a diminuição na contagem das células TCD4 desencadeia uma maior probabilidade de desenvolvimento da neurosífilis.⁽²¹⁾

A patogenia da coinfecção entre sífilis e HIV pode ser associada ao fato de o organismo se tornar mais suscetível a doenças oportunistas. Isso ocorre devido à diminuição da resposta imune mediada pelas células T. Com a sua função reduzida, as células T diminuem a ativação das células B, interferindo na formação das imunoglobulinas.⁽¹⁸⁾

O diagnóstico da coinfecção sífilis e HIV segue o mesmo protocolo já estabelecido pela Portaria nº- 3.242, de 30 de dezembro de 2011 do Ministério da Saúde. Inicia-se com uma anamnese detalhada, onde é importante observar a presença de cancro duro ou lesões mucocutâneas características de sífilis secundária, o histórico sexual do paciente, além de exames laboratoriais, onde os mais recorrentes são os testes sorológicos (treponêmicos e não treponêmicos) e a pesquisa direta (campo escuro).⁽⁸⁾

De acordo com o Manual técnico de diagnóstico da sífilis (2016), divulgado pelo Ministério da Saúde, o diagnóstico imunológico padrão deverá ser realizado através de testes treponêmicos e não treponêmicos. Os testes não treponêmicos, como o VDRL (*Ve-nereal Disease Research Laboratory*) e RPR (*Rapid Test Reagin*) que são utilizados como triagem, além de serem indispensáveis para o rastreamento e monitoramento da resposta ao tratamento, detectam a presença de anticorpos não treponêmicos (lipídicos, reagínicos e anticardiolipínicos), entretanto, também estão presentes em outras patologias como a hanseníase, hepatite crônica e lupus. Por esse fator, são considerados inespecíficos, apesar da sua elevada sensibilidade. Em contrapartida, os testes treponêmicos, como o FTA-ABS (*Fluorescent Treponemal Antibody Absorption*), são altamente específicos pois utilizam o *T. pallidum* como antígeno, identificando, dessa forma, anticorpos antitreponêmicos, confirmando o diagnóstico.^(22,23)

A microscopia de campo escuro é um método fundamental para o diagnóstico da sífilis primária e secundária, sendo considerada um dos testes mais eficazes no diagnóstico de forma direta da sífilis. O exame é realizado com a amostra extraída do cancro primário e das lesões sífilíticas secundária (exsudato seroso de lesões ativas), onde através de um microscópio com condensador de campo escuro é possível visualizar o *T. pallidum* ainda vivo e móvel. Caso o resultado seja negativo, é possível que as lesões, provavelmente, não sejam provenientes da sífilis, porém, também podem indicar que o paciente recebeu tratamento tópico ou sistêmico, que a lesão está perto da cura ou que o número de *T. pallidum* era insuficiente para a detecção pelo método de campo escuro. Portanto, com um resultado negativo não pode ser totalmente excluída a possibilidade de infecção por sífilis. Além disso, indivíduos com cancro primário, que apresentam resultados positivos na microscopia

de campo escuro, podem apresentar sorologia negativa para sífilis devido ao processo de soroconversão. A coleta para realização dos testes sorológicos devem ser feitos, independente dos resultados obtidos.⁽²⁴⁾

Durante o diagnóstico da sífilis podem ocorrer reações atípicas que podem contribuir para um quadro de falso-positivo ou falso-negativo, essas reações surgem geralmente nos testes não treponêmicos. Os testes não treponêmicos que utilizam o método de floculação, por não serem específicos, ou seja, os anticorpos pesquisados não estão presentes exclusivamente na sífilis, podem gerar um quadro de falso-positivo. Geralmente, os casos de falso-positivo apresentam baixa titulação (< 1:8), porém, as baixas titulações não podem ser associadas somente a quadros de falso-positivo. Em casos menos recorrentes, pode ocorrer a associação de titulações altas a resultados falso-positivo, por exemplo, em indivíduos com hanseníase, pessoas que fazem uso de drogas injetáveis e em pessoas vivendo com HIV.⁽²²⁾

Os testes não treponêmico podem apresentar resultados falso-negativos, principalmente na sífilis secundária, devido a formação do efeito prozona. Este fenômeno ocorre devido à alta concentração de anticorpos nas amostras, impossibilitando a floculação, resultando em uma amostra não reativa.⁽¹⁰⁾

Pacientes vivendo com HIV podem apresentar resultados falso-negativos, em testes não treponêmicos, como por exemplo o VDRL, pelo declínio da imunidade humoral ou pela elevação das titulações de anticorpos devido à estimulação clonal das células B4. O funcionamento anômalo das células B pode levar a uma superprodução de anticorpos em resposta a um antígeno, colaborando no aparecimento do efeito prozona.⁽⁸⁾ Um falso-negativo, em consequência do efeito prozona, pode retardar o diagnóstico da sífilis, possibilitando uma evolução do quadro clínico. Para evitar este fenômeno deve-se diluir a amostra até 1:4 ou 1:8. A titulação deve ser diluída até não reativar.⁽²⁵⁾ Os casos de falso-negativo acontecem entre 1% a 2%, porém, entre coinfectados por HIV e sífilis, essa resposta sorológica atípica pode aumentar em até 10%.⁽²⁶⁾

Pessoas que vivem com HIV, quando infectadas pela sífilis, podem apresentar manifestações clínicas concomitantes, como o desenvolvimento de dois estágios diferentes da sífilis, além de haver uma maior predisposição de câncer, lesões maiores e mais profundas, sífilis primária assintomática, sífilis secundária mais agressiva e alto índice de envolvimento neurológico precoce.⁽⁹⁾ O *T. pallidum* é altamente neuroinvasivo, o acometimento do sistema nervoso central (SNC) pode ocorrer em qualquer estágio da sífilis e as anormalidades no líquido cefalorraquidiano (LCR) podem ser encontrada em até 40% dos pacientes com sífilis precoce, mesmo sem apresentar sintomas neurológicos. A neurosífilis é recorrente em pessoas vivendo

com HIV, podendo ser assintomática ou sintomática nas formas meníngea, meningovascular ou parenquimatosa.⁽²⁷⁾

A análise do LCR em indivíduos coinfectados com HIV e sífilis, que são acometidos pela neurosífilis, é recomendada pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). Os achados anormais comuns são a presença de pleocitose e aumento nos níveis de proteínas. O diagnóstico laboratorial é realizado através dos testes treponêmicos e não treponêmicos. O VDRL, teste não treponêmico, no LCR é considerado padrão pela sua especificidade (99,13%), porém possui baixa sensibilidade (30%-70%).⁽²⁸⁾ A confirmação laboratorial da neurosífilis se dá através dos testes reativos no LCR: contagem de células com pleocitose ou alta concentração das proteínas e VDRL positivo. A presença no líquido de uma contagem de leucócitos $\geq 20/mm^3$, teste não-treponêmico com título $\geq 1:32$ e contagem de linfócitos T CD4 $\pm \leq 350$ células/mm³ no sangue são indicativos de neurosífilis nos coinfectados pelo HIV.⁽⁸⁾ Entretanto, não existe um teste padrão ouro ideal para o diagnóstico da neurosífilis. Com isso, há dificuldades na conduta dos casos suspeitos, atrasando o tratamento e aumentando o risco de sequelas neurológicas.⁽²³⁾

De acordo com o estudo realizado por Oliveira e colaboradores (2011), pode ser observado a presença do efeito prozona em quadro de infecção HIV e sífilis. O paciente foi submetido a três testes não treponêmicos,

após o 1º VDRL apresentar um resultado falso-negativo, em decorrência desse fenômeno. Assim como no trabalho apresentado por Slaibi e colaboradores (2013), onde foi relatada a presença do efeito prozona, havendo um retardo no diagnóstico, além do desenvolvimento da neurosífilis assintomática, diagnosticada através do VDRL, utilizando a amostra do LCR. Além disso, o trabalho de Slaibi corrobora com o relato de caso realizado por Sadeghani et al., (2014) onde o paciente apresenta um quadro de neurosífilis, confirmado após a realização do VDRL em LCR (Tabela 1), observando-se assim que a análise utilizando o líquido cefalorraquidiano no VDRL é relevante no diagnóstico da neurosífilis, mesmo não sendo considerado teste padrão ouro. No Brasil, não há um padrão de diagnóstico para coinfeção de HIV e sífilis, porém, diretrizes internacionais recomendam que indivíduos HIV positivo façam triagem para rastreio de sífilis no mínimo uma vez ao ano, com o objetivo de acelerar o diagnóstico e tratamento, rompendo, dessa forma, a transmissão subsequente da sífilis.⁽²⁹⁾ O Ministério da Saúde disponibiliza testes rápidos para HIV e para sífilis nas redes públicas de saúde, sendo de fácil acesso à população. O tratamento da sífilis, em indivíduos coinfectados com HIV, permanece o mesmo dos indivíduos que não são infectados com o retrovírus. A penicilina G, por via intramuscular, mantém-se como a primeira opção, seguido da doxiciclina, por via oral.⁽¹²⁾

Tabela 1 - Relatos de casos publicados

Autor e ano	Título	Paciente	Manifestações clínicas	Resultados dos exames	Conclusão
Sadeghani et al., 2014	Neurosyphilis in a man with Human immunodeficiency virus	Homem, 33 anos. Homossexual, relata uso de preservativo ocasionalmente	Erupção pruriginosa nas palmas das mãos e nas plantas dos pés, hiperpigmentação pós-inflamatória no tronco, dor de cabeça, pápulas e placas escamosas eritematosas nas mãos.	RPR reagente; FTA-ABS reagente; anti-HIV reagente; VDRL no LCR reagente, indicativo de neurosífilis.	A neurosífilis deve ser considerada no diagnóstico diferencial de doenças neurológicas em pessoas infectadas pelo HIV, a fim de evitar maiores complicações.
Slaibi et al., 2013	Sífilis e infecção pelo HIV: efeito prozona em um paciente com neurosífilis	Homem, 26 anos, residente do Rio de Janeiro, solteiro (previamente diagnosticado com HIV e hepatite crônica)	Lesões cutâneas nos pés e nas mãos; artralgia, febre; queda difusa de pelos, lesões ulcerada na narina esquerda e lesões eritemato-descamativas na fronte, nariz, mento e pavilhões auriculares e apresenta perda de peso.	Proteína C reativa 24%, VHS 135mm; VDRL reagente (1/1024) e FTA-ABS positivo; histopatologia da região palmo-plantar inconclusivo; LCR com VDRL reagente (1/64) e BAAR negativo. FAN, fator reumatoide e látex não reagente.	A neurosífilis deve ser incluída no diagnóstico diferencial das doenças neurológicas em infectados pelo HIV, além do reconhecimento e tratamento precoce da sífilis, para evitar a transmissão do <i>T. pallidum</i> e do HIV.
Oliveira et al., 2011	Manifestações clínicas e sorológicas conflitantes de sífilis em coinfeção com HIV	Homem, 33 anos, residente do Rio de Janeiro. Bissexual, relata relações sexuais sem uso de preservativo	Queixa principal: tosse, fraqueza, febre, perda de 15 kg em 6 meses. Exame físico: linfonodos em cadeia cervical e submandibular; lesões papulosas no tronco; lesões ulceradas na região perianal	Anti-HIV positivo; ELISA e Western blot reagentes; 1ºVDRL não reagente, após início do tratamento com Penicilina benzatina, 2º VDRL reagente (1/32), 3º VDRL reagente (1/64); BAAR negativo	Com a possibilidade de erros laboratoriais, aumentando a frequência de resultados falso-positivos e falsos-negativos, deve-se implementar novas sorologias eficientes não treponêmicas, para acelerar o diagnóstico laboratorial, evitando complicações na doença.

Sendo assim, um diagnóstico precoce e eficiente em casos de coinfecção HIV e sífilis, se faz necessário para evitar as complicações clínicas em ambas as infecções, pois desse modo a terapêutica pode ser iniciada rapidamente, levando à cura da sífilis, impossibilitando o acometimento do Sistema Nervoso Central e, conseqüentemente, o desenvolvimento da neurosífilis em coinfectados. Para isso, é importante a formulação de um protocolo de diagnóstico, executado pelo Ministério da Saúde, para que dessa maneira, haja uma padronização no processo e como resultado, uma agilidade no diagnóstico. Além da inclusão das informações sobre as coinfeções nas fichas de notificação compulsória das IST's, para que se possa reconhecer a prevalência desse dado. Dessa forma, seria possível a implementação de medidas de prevenção e controle desse agravo.

CONCLUSÃO

Durante o quadro de coinfecção entre HIV e sífilis, pode ocorrer um aumento da carga viral do HIV e uma diminuição das células TCD4, causados pela estimulação da expressão gênica do HIV nas células infectadas. Além disso, o HIV altera o curso natural da sífilis, facilitando o aumento das lesões sífilíticas, na sífilis secundária, além de interferências nos exames sorológicos e acometer o Sistema Nervoso Central, levando a um possível desenvolvimento da neurosífilis. As interferências nos exames sorológicos podem retardar o diagnóstico da sífilis. Os resultados falso-negativos, causados pelo efeito prozona, nos testes não treponêmicos, são mais detectados em pessoas vivendo com HIV. Em contrapartida, os resultados falso-positivos ocorrem por causa dos testes não treponêmicos não serem específicos para sífilis, podendo ser reativos em pacientes com lúpus, hanseníase e também HIV.

Apesar das dificuldades no diagnóstico laboratorial, não existe um protocolo específico para essas coinfeções. Esse fator contribui para um retardo no diagnóstico, colaborando no desenvolvimento de complicações clínicas graves. Portanto, concluímos que um protocolo se faz necessário para um diagnóstico mais apropriado e preciso nos casos de coinfecção de HIV e sífilis.

Agradecimentos

Primeiramente a Deus por toda coragem e força, para superar os desafios e dificuldades. Aos nossos familiares, pelo apoio e incentivo nos momentos difíceis. À nossa orientadora Isabela Peixoto, por todo ensinamento, auxílio e dedicação.

Abstract

Introduction: Changes in sexual behavior increase cases of co-infection between HIV and syphilis, and it is becoming a challenge for public health worldwide. Complications of this co-infection, such as cutaneous and neurological manifestations, are mainly caused by

late diagnosis. **Objective:** to describe the main complications in the clinical picture of co-infected with HIV and syphilis and the possible interferences in the diagnosis. **Methods:** This article is an integrative literary review based on articles published in English and Portuguese from 2009 to 2019, which report on HIV and syphilis co-infection. **Discussion:** Patients co-infected with HIV and syphilis, may present atypical symptoms, this occurs due to changes in the natural course of syphilis. During the diagnosis of syphilis, in HIV-infected individuals, atypical reactions, such as the prozone effect, can generate false-positive and false-negative conditions in non-treponemal tests. These variations can delay the diagnosis, causing complications, such as neurosyphilis. **Conclusion:** However, the interfering, as false-negative and false-positive results, with the diagnosis of syphilis, can alter the results of laboratory test.

Keywords

Coinfection; HIV; neurosyphilis; serodiagnosis

REFERÊNCIAS

1. Santos IK, Azevedo KPM, Silveira APKF, Leitão JC, Bento T, Dantas PMS, et al. Physical activity and sleep of persons living with HIV/AIDS: A systematic review. Rev Andal Med Deporte (internet). 2017;10(1):19-24. Disponível em: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1888-75462017000100019&lng=es. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ramd.2016.08.001>.
2. Secretaria de vigilância em saúde. Boletim Epidemiológico de HIV e Aids. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
3. Lazzarotto AR, Deresz A, Sprinz EF. HIV/AIDS e Treinamento Concorrente: a Revisão Sistemática. Rev Bras Med Esporte. 2010;16(2):149-153. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-86922010000200015&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S1517-86922010000200015>.
4. Oliveira FL, Benicio K, Cerutti G, Natividade N, Nery J.A.C. Manifestações Clínicas e Sorológicas Conflitantes de Sífilis em Coinfecção pelo HIV. DST- J bras Doenças Sex Transm. 2011;23(4):222-224.
5. Luppi CG, Gomes SEC, Silva RJC, Ueno AM, Santos AMK, Tayra A, et al. Fatores associados à coinfecção por HIV em casos de sífilis adquirida notificados em um Centro de Referência de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids no município de São Paulo. Epidemiol. Serv. Saúde. 2018;27(1):1-11. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222018000100307&lng=en. <https://doi.org/10.5123/s1679-49742018000100008>.
6. Hamerschlak N, Saraiva JCP. Sífilis. In: Pereira RAAP, Levi JE, Kutner JM. Hemoterapia e doenças infecciosas. 1ª ed. Barueri, SP. Manole, 2014. p. 63-6.13.
7. Salado-Rasmussen K. Syphilis and HIV co-infection: Epidemiologia, tratamento e tipagem molecular de Treponema pallidum. Dan Med J. 2015;62 (12): B5176.
8. Slaibi EB, Nina FCAF, Velihovetchi N, Bastos MLS, Ronchini K, Nery JAC, et al. Sífilis e infecção pelo HIV: efeito prozona em um paciente com neurosífilis. Revista SPDV. 2013; 71(1):111-117.
9. Abdul Wahab A, Rahman MM, Mohammad M, Hussin S. Case series of syphilis and HIV co-infections. Pak J Med Sci. 2013 May;29(3):856-8. doi: 10.12669/pjms.293.3346.
10. Vasconcelos P, Fraga A, Costa JB, Felipe P, Almeida LS, Marques MS. Fenômeno prozona em sífilis secundária. a importância da comunicação entre o clínico e o laboratório. Revista SPDV.2012; 70(1):113-116.
11. Soares CB, Hoga LAK, Peduzzi M, Sangaleti C, Yonekura T, Silva DRAD. Revisão integrativa: conceitos e métodos utilizados na enfermagem. Rev Esc Enferm. 2014; 48(2):335-45.
12. Santos AMG, Souza Júnior VR, Melo FL, Aquino AECA, Ramos MOA, Araujo LM, et al. Prevalence and risk factors of syphilis and

- human immunodeficiency virus co-infection at a university hospital in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2018; 51(6):813-818. doi: 10.1590/0037-8682-0097-2018.
13. Köksal MO, Beka H, Evliceb O, Çiftçi S, Keskin F, Basaran S, et al. Syphilis seroprevalence among HIV-infected males in Istanbul, Turkey. *Rev Argent Microbiol.* 2020;52 (4): 266-271. doi: 10.1016/j.ram.2020.01.002.
 14. Saje A, Tomazic J. Syphilis and HIV co-infection: excellent response to multiple doses of benzathine penicillin. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2014 Mar;23(1):1-3
 15. Bourouache M, Mimouni R, Nejmeddine M, Chadli S, Benmeliani F, Sardi J, et al. The prevalence of syphilis in HIV-seropositive patients: a retrospective study at the regional hospital in Agadir, Morocco. *Pan Afr Med J.* 2019 Jul 25;33:252. doi: 10.11604/pamj.2019.33.252.15781.
 16. Kidd S, Torrone E, Su J, Weinstock H. Reported Primary and Secondary Syphilis Cases in the United States: Implications for HIV Infection. *Sex Transm Dis.* 2018 Sep;45(9S Suppl 1):S42-S47. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000810.
 17. Veasey JV, Salem LAN, Santos FHY. Corymbiform syphilis associated with three other sexually transmitted infections. *An Bras Dermatol.* 2018;93(1):129-132. doi: 10.1590/abd1806-4841.20186850.
 18. Sadeghani K, Kallini J.R, Khachemoune A. Neurosyphilis in a Man with Human Immunodeficiency Virus. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7(8):35-40.
 19. Bastos TC, Gomes NM, Francesconi V, Maia DCC, Menezes CKS, Francesconi F. Syphilis associated with parietic neurosyphilis mimicking Reiter's syndrome in HIV-infected patients. *An Bras Dermatol.* 2015 May-Jun;90(3 Suppl 1):212-5. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153625
 20. Buchacz K, Patel P, Taylor M, Kerndt PR, Byers RH, Holmberg SD, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. *AIDS.* 2004; 18(15): 2075-2079. doi: 10.1097/00002030-200410210-00012.
 21. Shilaih M, Marzel A, Braun DL, Scherrer AU, Kovari H, Young J, et al; the Swiss HIV Cohort Study. Factors associated with syphilis incidence in the HIV-infected in the era of highly active antiretrovirals. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jan;96(2):e5849. doi: 10.1097/MD.0000000000005849. Erratum in: *Medicine (Baltimore).* 2017 Mar 10;96(10):e6435.
 22. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual técnico para diagnóstico da sífilis. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
 23. Versiani I, Cabral-Castro MJ, Puccioni-Sohler M. A comparison of nontreponemal tests in cerebrospinal fluid for neurosyphilis diagnosis: equivalent detection of specific antibodies. *Arq Neuropsiquiatr.* 2019;77(2):91-95. doi: 10.1590/0004-282X20180155.
 24. Organização Mundial da Saúde. Diagnóstico laboratorial de doenças sexualmente transmissíveis, incluindo o vírus da imunodeficiência humana. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
 25. Jung DL, Becker D, Renner JDP. Efeito prozona no diagnóstico de sífilis pelo método VDRL: experiência de um serviço de referência no sul do Brasil. *Rev Epidemiol Control Infect.* 2014; 4(1):02-06.
 26. Mosquera G, Cuéllar I, Tamayo M, Charry L. Secondary syphilis in hiv infection, with Prozone phenomenon. *Acta Med Colomb.* 2014; 39: 69-71.
 27. Ho E.L, Maxwell CL, Dunaway SB, Sahi SK, Tantaló CL, Lukahart SA. Neurosyphilis Increases Human Immunodeficiency Virus (HIV)-associated Central Nervous System Inflammation but Does Not Explain Cognitive Impairment in HIV infected Individuals With Syphilis. *Clin Infect Dis.* 2017 Sep 15;65(6):943-948. doi: 10.1093/cid/cix473.
 28. Morshed MG, Singh A.E. Recent Trends in the Serologic Diagnosis of Syphilis. *Clin Vaccine Immunol.* 2015 Feb;22(2):137-47. doi: 10.1128/CVI.00681-14.
 29. Burchell AN, Allen VG, Grewal R, MacPherson PA, Rachlis A, Walmsley S, et al. Enhanced syphilis screening among HIV positive men (ESSAHM): a study protocol for a clinic-randomized trial with stepped wedge design. *Implement Sci.* 2016 Jan 16;11:8. doi: 10.1186/s13012-016-0371-0.

Correspondência

Marília Sena Barbosa de Vasconcelos

Av. Luís Viana, 6775 - São Marcos
41680-400 – Salvador - BA, Brasil

Resistência bacteriana: potencial de plantas medicinais como alternativa para antimicrobianos

Bacterial resistance: potential of medicinal plants as an antimicrobial alternative

Lillian Oliveira Pereira da Silva¹

Joseli Maria da Rocha Nogueira²

Resumo

A resistência bacteriana aos antibióticos é um problema de saúde pública que origina consequências clínicas e econômicas, reduzindo as chances de cura e, conseqüentemente, elevando os custos de tratamento e a taxa de mortalidade. Ainda que ocorra naturalmente, a pressão seletiva causada pelo uso indiscriminado de antibióticos acelera a resistência bacteriana, originando as chamadas bactérias multirresistentes, que apresentam novos mecanismos de resistência. A necessidade emergente de novos fármacos para combater essas bactérias abre a possibilidade de pesquisa de novos princípios ativos oriundos de plantas, também chamados de fitoterápicos. Em 2006, o Ministério da Saúde instituiu diretrizes quanto ao uso e o acesso dos usuários do SUS à esses medicamentos. Esta revisão bibliográfica tem como objetivo ressaltar a eficácia das plantas medicinais como alternativa terapêutica no tratamento de microrganismos multirresistentes, difundindo a importância das políticas públicas de saúde que embasam a implantação da fitoterapia. Após uma busca refinada, 36 artigos foram compilados. Os resultados obtidos poderão auxiliar no mapeamento da ação de plantas e de seus metabólitos. Todavia, o seu uso incorreto pode causar graves danos ao paciente, sendo necessário o acompanhamento de um profissional da saúde para orientar a maneira correta de utilização e garantir a eficácia do tratamento.

Palavras-chave

Antimicrobianos; resistência microbiana; plantas medicinais

INTRODUÇÃO

O uso inadequado e indiscriminado de antibióticos induz os microrganismos a mutações, exercendo uma pressão seletiva causada pelo seu contato com o ambiente externo, capaz de alterar características estruturais e funcionais inerentes às espécies bacterianas. A resistência bacteriana é uma grande ameaça à saúde pública, pois tais bactérias deixam de ser susceptíveis aos antimicrobianos utilizados na prática clínica, diminuindo as chances de cura do paciente e, conseqüentemente, aumentando os custos do tratamento e elevando as chances de óbito.⁽¹⁻⁵⁾ A Tabela 1 apresenta os principais mecanismos de resistência relatados na literatura.

Apesar do surgimento de novos antibióticos, a resistência bacteriana ocorre em um ritmo crescente e desenfreado,

originando assim as chamadas bactérias multirresistentes, ou seja, bactérias resistentes a três ou mais das classes de antimicrobianos. Entretanto, já existem relatos de bactérias resistentes a todas as classes de antibióticos disponíveis, sendo denominadas bactérias pan-resistentes.^(6,7) A existência de tais microrganismos faz com que seja necessário o desenvolvimento de novos fármacos mais eficazes. Todavia, os estudos relacionados ao desenvolvimento de novos antimicrobianos é lento e necessita de grandes prazos para obter resultados conclusivos, estimulando assim, o emprego de práticas integrativas e complementares (PICs), que não são consideradas convencionais na clínica médica.⁽⁸⁾

Definidas como espécies vegetais, cultivadas ou não, que possuem em um ou mais órgãos substâncias que podem ser utilizadas com fins terapêuticos ou como precursores de fármacos semissintéticos, as plantas medicinais são

¹Mestranda em Saúde Pública e Meio Ambiente – ENSP, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) – Manguinhos. Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

²Doutorado/Fiocruz. Chefe do Laboratório de Microbiologia – ENSP, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) – Manguinhos. Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

Instituição: Departamento de Ciências Biológicas, Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) – Manguinhos. Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

Conflito de interesses: sem conflito de interesses

Recebido em 05/11/2020

Aprovado em 14/01/2021

DOI: 10.21877/2448-3877.202002033

Tabela 1 - Principais mecanismos de resistência

	Mecanismo de resistência	Ref.
Modificação do alvo farmacológico	Mudanças estruturais do alvo farmacológico que evitam a ligação do antibiótico ao receptor, que, por sua vez, mantém suas funções normais. Ex: Mutações nos genes produtores de PBP, proteínas ligadoras da penicilina, originam moléculas estruturalmente diferentes, as PBPa2, reduzindo a afinidade ao fármaco	3, 4, 7
Bomba de efluxo	Proteínas de membrana que são capazes de exportar os antibióticos para o meio extracelular. Isso faz com que a concentração desses antibióticos no meio intracelular se mantenha em níveis mais baixos.	4
Inativação enzimática	Produção de enzimas responsáveis pela inativação e/ou degradação do fármaco. Ex: Bactérias produtoras de beta-lactamases	4, 6
Alteração da permeabilidade de membrana	Mudanças nos lipopolissacarídeos (LPS), na estrutura e na quantidade de porinas alteram a permeabilidade dos fármacos.	4,8
Formação de biofilme	Por ocorrer nas mais diversas superfícies, o biofilme foi considerado como um novo mecanismo de resistência. Trata-se de um agregado formado por uma matriz de exopolissacarídeos, capaz de proteger os microrganismos contra a entrada de antibióticos.	4,9

uma das principais opções de tratamento complementar, haja vista que são utilizadas pela população através de chás e preparos caseiros pela medicina tradicional.^(9,10) Ainda que sejam empiricamente utilizadas pela população, com possíveis atividades antimicrobiana, anti-inflamatória e analgésica, por exemplo, o efeito biológico das plantas medicinais e sua inocuidade nem sempre são comprovados cientificamente.^(11,12) Pensando nisso, o Ministério da Saúde elaborou o RENISUS, Relação de Plantas Mediciniais de Interesse ao SUS, que contem 71 espécies de plantas com potencial terapêutico e efeito medicinal comprovado, sendo capazes de tratar algumas doenças que acometem o país.⁽¹³⁾

O estudo mais aprofundado sobre o potencial das plantas medicinais e de seus metabólitos pode auxiliar no desenvolvimento de alternativas terapêuticas capazes de combater os microrganismos multirresistentes, melhorando a qualidade de vida da população, além de contribuir para a saúde dos pacientes, sendo um tratamento mais barato e acessível, e, na maioria das vezes, de baixa toxicidade, haja vista que o Brasil é um país de grande biodiversidade.^(10,14,15)

MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia utilizada envolveu uma busca nas bases de dados Portal de Periódico Capes, PubMed e Google Acadêmico, sendo considerados artigos em Inglês, Espanhol e Português, no período de 2015 até 2020. A palavra-chave “medicinal plants” (plantas medicinais) foi associada a outras palavras-chave para a busca, como *antibacterial activity* (atividade antibacteriana), *antimicrobial activity* (atividade antimicrobiana) e *antibiotic resistance* (resistência a antibiótico). Os critérios de seleção foram implementados nas três primeiras páginas de busca de cada fonte, realizando-se a leitura dos títulos seguida dos resumos, excluindo aqueles que apresentavam informações irrelevantes e selecionados os que apresentavam as palavras-chave buscadas e/ou nomes de plantas medicinais. Após esse refino, uma

leitura na íntegra dos trabalhos selecionados foi realizada, onde os mais relevantes totalizaram 36 referências, que deram origem aos resultados deste artigo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em células vegetais, o metabolismo é dividido em primário e secundário. Apesar de receberem esse nome, os metabólitos secundários são de extrema importância para as plantas, desempenhando funções como proteção contra raios UV e poluição, atração de polinizadores, regulação do metabolismo e sinalização molecular. Todavia, essa gama de moléculas oriundas do metabolismo secundário também possuem grande importância na clínica através de suas propriedades antibióticas, como os terpenos, glicosídeos, flavonoides e polifenóis que, apesar de apresentarem efeitos menos potentes que os antibióticos convencionais, ainda podem combater infecções.⁽¹⁶⁾

A partir disso, Waheed e colaboradores⁽¹⁷⁾ testaram e comprovaram o efeito antimicrobiano da *Euphorbia helioscopia* frente a bactérias Gram positivas, Gram negativas e fungos, como *Aspergillus niger*, *Trichoderma harzianum* e *Rhizopus nigricans*. O extrato etanólico de 1mg/mL foi capaz de inibir o crescimento de *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* e *Klebsiella pneumoniae*. Todavia, o extrato aquoso na mesma concentração resultou em uma maior zona de inibição contra *Staphylococcus aureus*, *Salmonella Typhi* e *Pseudomonas aeruginosa*. Neste mesmo ano, Mustarichie e colaboradores⁽¹⁸⁾ sugeriram ser possível desenvolver um produto antiacne através do extrato alcoólico das folhas de mandioca (*Manihot esculenta*), testado contra isolados clínicos de *Staphylococcus epidermidis* e *Propionibacterium acnes*.

O *S. aureus* é uma das principais preocupações para a saúde pública, sendo transmitido nos serviços de saúde e na comunidade, capaz de causar bacteremias, endocardites, infecções de pele e ósseas, além de ser re-

corrente em infecções nosocomiais.⁽¹⁹⁾ Essa bactéria ainda é considerada uma grande representante dos microrganismos multirresistentes, pois originou o conhecido MRSA (do inglês, *Multi-drug resistant Staphylococcus aureus* ou *Methicilin-resistant Staphylococcus aureus*), apresentando diversos fatores de virulência, como toxinas, fatores imuno-evasivos, como a cápsula e proteína A, e enzimas de invasão tecidual, como, por exemplo, hialuronidase.⁽²⁰⁾

Pensando nisso, Manilal e colaboradores⁽²¹⁾ avaliaram a eficácia antibiofilme e antiestafilocócica de extratos de cinco plantas medicinais, onde três apresentaram bons resultados. O extrato de *Moringa stenopetala* apresentou a melhor atividade, inibindo o crescimento de MRSA na matriz de biofilme pré-formada. Essa planta, além de apresentar maior efeito quando comparada às outras, foi classificada como bacteriostática pelos autores. Panda e colaboradores,⁽²²⁾ por sua vez, utilizaram os extratos de vinte plantas tradicionais da medicina indiana, para impedir a formação de biofilme e o crescimento de *S. aureus* multirresistente, obtendo, com esse estudo, um efeito antibacteriano a ponto de ser considerado uma alternativa terapêutica.

Em 2019, Benites e André⁽²³⁾ compararam a eficácia do extrato de *Allium sativum* em cepas de *S. aureus* frente à Oxacilina. A média de halos de inibição na planta foi significativamente menor que no antimicrobiano, mas comprovou sua capacidade de inibição. Nesse mesmo ano, Harfouch e colaboradores⁽²⁴⁾ testaram a eficácia antibacteriana da casca de *Citrus limon* contra *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *K. pneumoniae* e *E. coli*, onde os resultados atestaram que a casca de *Citrus limon* é mais efetiva contra bactérias Gram positivas. Os autores, então, sugerem sua utilização como conservantes de alimentos e em desinfetantes dérmicos.

Ainda no ano de 2019, Martins e Casali⁽²⁵⁾ comprovaram, como previsto na literatura, a potencialidade da romã (*Punica granatum*) na inibição do crescimento bacteriano através dos extratos etanólicos da casca do fruto, casca do tronco e das folhas, contra *S. aureus* e *E. coli*, enquanto que Nascimento e colaboradores⁽²⁶⁾ realizaram testes microbiológicos comprovando as propriedades de *Momordica charantia* no combate ao *S. aureus*. Já Sanchez-Vasquez⁽²⁷⁾ buscou avaliar a atividade *in vitro* dos extratos aquosos de cebola e alho contra o *S. aureus* ATCC 25923, sendo que o extrato aquoso do fruto de *Allium sativum* foi considerado o mais ativo.

Goulart e colaboradores⁽²⁸⁾ analisaram visualmente a atividade antibacteriana do óleo essencial obtido da casca da laranja pêra (*Citrus sinensis*), onde o mesmo apresentou ação inibitória sobre bactérias da família *Enterobacteriaceae*. Os autores acreditam que tal atividade seja correspondente ao limoneno, composto majoritário do material extraído e pertencente à família dos terpenos. Todavia, segundo os autores, mais estudos devem ser

realizados quanto à efetividade desse composto frente a outras cepas bacterianas. Seguindo o mesmo raciocínio, Souza e colaboradores⁽²⁹⁾ avaliaram a ação dos flavonoides presentes nas folhas de *Morus nigra*, que possui uma quantidade considerável de compostos fenólicos, testando sua ação contra *Bacillus cereus*, *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Salmonella Choleraesuis*, *Serratia marcescens*, *Shigella flexneri* e *S. aureus*. Ainda que seja necessário um aprofundamento da pesquisa, os compostos fenólicos podem ser responsáveis pela atividade antibacteriana e antioxidante relatadas.

Em 2017, Sabudak e colaboradores⁽³⁰⁾ determinaram a atividade antibacteriana e antioxidante do extrato de *Cirsium vulgare*, cultivada na Turquia de forma selvagem, frente *S. aureus* (ATCC 43300), *E. coli* (ATCC 35218), *Bacillus subtilis* (NRRL NRS-744) e *P. aeruginosa* (ATCC 27853), apresentando maior efeito contra esta última. Nesse mesmo ano, extratos de 36 espécies de plantas medicinais de origem paquistanesa comumente utilizadas no tratamento de conjuntivite, foram testados contra as cepas bacterianas *S. aureus* e *P. aeruginosa* por Meher e sua equipe,⁽³¹⁾ onde dez extratos exibiram propriedades diferentes contra as cepas bacterianas específicas. Entre as amostras testadas, a planta Anaar exibiu a maior inibição contra o isolado clínico de *S. aureus*, enquanto que Pista, seguido de Zeera, mostraram a maior inibição contra o isolado clínico de *P. aeruginosa*.

Em 2006, o Decreto Federal de nº 5.813 de 22 de junho instituiu a “Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos” (PNPMF), incentivando a pesquisa e a implantação de práticas complementares pelas Secretarias de Saúde, tendo as diretrizes para o uso de plantas medicinais e fitoterápicos estipuladas de acordo com a portaria nº 971, que aprovou a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares.^(32,33,34,35) A Tabela 2 apresenta o levantamento realizado sobre o potencial antimicrobiano de plantas medicinais frente aos microrganismos mais relatados na clínica.

Além das espécies assinaladas na tabela acima, a análise dos extratos brutos de 239 plantas tradicionais da medicina chinesa mostrou que cerca de 74 plantas possuem atividade antibacteriana frente ao *S. aureus*.⁽³⁶⁾

Em 2017, as folhas de *Hypericum roeperianum*, *Crema spora triflora*, *Heteromorpha arborescens*, *Pittosporum viridiflorum*, *Bolusanthus speciosus*, *Calpurnia aurea*, *Mesa lanceolata*, *Elaeodendron croceum* e *Morus mesozygia* apresentaram atividade contra bactérias causadoras de diarreia, como *S. aureus*, *E. faecalis*, *B. cereus*, *E. coli*, *S. Typhimurium* e a *P. aeruginosa*. Nesse mesmo ano, cinco plantas da medicina tradicional armênic se mostraram eficazes contra *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *S. Typhimurium* e *S. aureus*, além de apresentarem atividade antifúngica contra *C. albicans* e *Candida guilliermondii*.^(37,38)

Tabela 2 - Ação antimicrobiana de plantas medicinais

Nome Científico	Parte da planta	Ação	CIM (mg/mL) CBM (mg/mL)	Microrganismos	Ref.
Rosa rugosa	Fruto	Antibacteriano	CIM:0,395 a 0,780	<i>B. cereus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>Listeria innocua</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i> ,	Cendrowski ^A , et al. ⁽⁴¹⁾
		Antioxidante	CBM: 1,563 a 3,125	<i>K. pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>E. coli</i> , <i>Salmonella Enteritidis</i>	
<i>Bidens sulphurea</i> , <i>Bidens pilosa</i> ,	Extrato bruto	Antibacteriano	CIM: 7,81 a 125,00 CBM: 7,81 a 500,00	<i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. coli</i> ,	Chiavari-Frederico, MO ⁽⁴²⁾
<i>Tanacetum vulgare</i>				<i>P. aeruginosa</i>	
239 plantas tradicionais da medicina chinesa	Extrato bruto	Antibacteriano	CIM: 0.1 a 12,5	<i>S. aureus</i>	Rosenberger MG, et al. ⁽⁴³⁾
<i>Moringa stenopetala</i>	Folhas	Citotoxicidade	CBM: 0,78 a 25,0		
		Antibacteriano		MRSA	Spézia FP, et al. ⁽⁴⁴⁾
<i>Rosmarinus officinalis</i>				Antibiofilme	
<i>Manihot esculenta</i>	Folhas	Anti-acne	CIM: 12,5 a 50,0 CMB: 25,0 a 50,0	<i>S. epidermidis</i> , <i>P. acnes</i>	Su P. et al ⁽⁴⁵⁾
20 plantas medicinais indianas	Folha, flor e casca	Antibacteriano	CIM: 0,220 a 2,768	MRSA	Tchangoue YAN, et al. ⁽⁴⁶⁾
		Antibiofilme	CIB: 0,100 a 0,890		
<i>Coix Lacryma-jobi</i>	Folhas e sementes	Antibacteriana Antifúngica	CIM: 1,50	<i>Xanthomonas axonopodis</i> ,	Gomes RBA, et al. ⁽⁴⁷⁾
				<i>Fusarium graminearum</i>	
<i>Alternanthera brasiliana*</i> ,	Partes aéreas	Antibacteriana	CIM: 0,03125 a 0,250	<i>Mycoplasma genitalium</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , <i>Ureaplasma urealyticum</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. saprophyticus</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>K. pneumoniae</i>	Silva EAJ, et al. ⁽⁴⁸⁾
<i>Plantago major*</i> , <i>Arctostaphylos uva-ursi</i> ,					
<i>Phyllanthus niruri</i>					
<i>Pongamia pinnata</i>	Semente	Antibacteriano (Bactericida)	CIM: 0,39 a 0,78 CBM: 0,78 a 3,12	MRSA	Aguilar L, Milagros S ⁽⁴⁹⁾
<i>Mallotus oppositifolius</i>	Folhas	Antibacteriano	CIM:0,0031 a 0,050 CBM: 0,00312	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. flexneri</i> , <i>Salmonella Typhi</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i>	Gamboa F, et al. ⁽⁵⁰⁾
<i>Schinus terebinthifolia</i>	Folhas e frutos	Antimicrobiano (Contra multirresistentes)	CIM: 0,60 a 2,10	<i>S. aureus</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>	Silva TM, et al. ⁽⁵¹⁾
<i>Psidium guajava</i>	Folhas	Antibacteriana, Antiproliferativa	CIM: 0,1 a 0,4	<i>Streptococcus mutans</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. sanguinis</i> , <i>S. sobrinus</i> , <i>S. salivarius</i>	Cárdenas AR, et al. ⁽⁵²⁾
<i>Medicago sativa</i>	Folhas	Antibacteriana	CIM não significativo	<i>K. pneumoniae</i>	Pereira ADC. ⁽⁵³⁾
<i>Piper marginatum</i> <i>Ilex guayusa</i>	Folhas e inflorescências	Doença periodontal	CIM: 1 a 4	<i>P. gingivalis</i> , <i>F. nucleatum</i> , <i>P. intermedia</i>	Córdova-Guerrero, I. et al. ⁽⁵⁴⁾
25 plantas da medicina tradicional tailandesa	Diversas partes	Antibacteriano (Oral e TGI)	CIM: 0,32 a 10,0	<i>B. cereus</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>E. coli</i> , <i>H. pylori</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Salmonella Rissen</i> , <i>S. Typhimurium</i> , <i>Y. enterocolitica</i> , <i>S. aureus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i>	Estevam et al. ⁽⁵⁵⁾
<i>Maytenus guianensis</i>	Frações e isolados	Antibacteriana	CIM: 0,00037 a 0,005	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Medina-Flores D, et al. ⁽⁵⁶⁾
<i>Morus nigra L.</i>	Folhas	Antibacteriana, Citotoxicidade, Antioxidante	CIM: < 0,195 a 12,5 CBM: < 0,195 a 25,0	<i>B. cereus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Salmonella Choleraesuis</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>S. flexneri</i> , <i>S. aureus</i>	Estevam et al. ⁽⁵⁷⁾
<i>Solanum dolichosepalum</i>	Fruto	Antibacteriana	CIM: 15,62 a 500,0	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>	De Grandis RA, et al. ⁽⁵⁸⁾
9 plantas atuantes contra diarreia	Folhas	Citotoxicidade	CIM: 0.09 a 0.28	<i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>B. cereus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Salmonella Typhimurium</i> , <i>P. aeruginosa</i>	
		Antibacteriana			

CIM – Concentração inibitória mínima; CBM – Concentração bactericida mínima.

No ano anterior, Nanasombat e colaboradores comprovaram a atividade antibacteriana de 25 plantas da medicina tradicional tailandesa frente a patógenos orais e do trato gastrointestinal, apresentando uma concentração inibitória mínima de 0,32 a 10,0 mg/mL.⁽³⁹⁾

Como é possível perceber, o uso de plantas é uma prática difundida pela população em geral, com o objetivo alternativo de curar doenças, tratar sintomas e melhorar a qualidade de vida do paciente, haja vista que se trata de uma opção de tratamento mais acessível para as classes baixas. Todavia, seu uso incorreto pode causar graves danos à saúde,⁽⁴⁰⁾ portanto, é aconselhável a realização de maiores estudos sobre o tema e, quando da utilização, o acompanhamento de um profissional da saúde a fim de garantir a eficácia do tratamento, bem como evitar efeitos indesejáveis.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao compreender a resistência bacteriana, os profissionais de saúde são capazes de contribuir, de forma eficaz, na reformulação das políticas públicas de saúde e na prática clínica convencional. O uso de plantas medicinais se mostra uma excelente opção no tratamento e prevenção de doenças, com baixo custo e acessibilidade à população. Ainda que a maioria dos vegetais presentes na biodiversidade do país não estejam presentes nos códigos oficiais, há uma infinidade de antibióticos em potencial a serem descobertos e/ou desenvolvidos. Portanto, esse estudo de revisão se torna uma importante ferramenta para promover a eficácia das plantas medicinais e seus metabólitos como alternativa terapêutica no tratamento de microrganismos multirresistentes.

Abstract

Bacterial resistance to antibiotics is a public health problem that has clinical and economic consequences, reducing the chances of cure and, consequently, increasing treatment costs and the mortality rate. Although it occurs naturally, the selective pressure caused by the indiscriminate use of antibiotics accelerates bacterial resistance, giving rise to multi-resistant bacteria, which have new resistance mechanisms. The emerging need for new drugs to combat these bacteria opens up the possibility of researching new active ingredients from plants, also called phytotherapies. In 2006, the Ministry of Health instituted guidelines regarding the use and access of SUS users to these drugs. This bibliographic review aims to highlight the efficacy of medicinal plants as a therapeutic alternative in the treatment of multi-resistant microorganisms, disseminating the importance of public health policies that support the implementation of phytotherapy. After a refined search, 36 articles were compiled. The results obtained may assist in mapping the action of plants and their metabolites. However, its incorrect use can cause serious damages, being necessary that a health professional accompany the patient to guide the correct way of use and guarantee the effectiveness of the treatment.

Keywords

Antimicrobial; microbial resistance; medicinal plants

REFERÊNCIAS

1. WHO. World Health Organization. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. Genebra, 2014.
2. Cruz, E M. Antibióticos vs. resistência bacteriana. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta, Cuba, v. 40, n. 2, fev./2015.
3. Blair JM, et al. Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance. Nature, v. 13, p. 42-51, 2015.
4. Costa ALPD, Junior ACS. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. Estação Científica: (UNIFAP), Macapá, v. 7, n. 2, p. 45-57, ago./2017. Disponível em: <https://periodicos.unifap.br/index.php/estacao>. Acesso em: 17 mar. 2020.
5. Baptista AB. As bactérias multirresistentes hospitalares e as plantas medicinais. Revista Desafios, Palmas, v. 4, n. 4, p. 1-2, 2017. Disponível em: <https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/desafios/article/view/5030/12706>. Acesso em: 17 mar. 2020.
6. Basak, S., et al. Multidrug Resistant and Extensively Drug Resistant Bacteria: A Study. Journal of Pathogens, v. 2016, n. 1, p. 1-5, jan./2016.
7. Chen, L. et al. Notes from the Field: Pan-Resistant New Delhi Metallo-Beta-Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae*. MMWR and Morbidity and Mortality Weekly Report, Nevada, v. 66, jan./2017. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/66/wr/mm6601a7.htm>. Acesso em: 17 mar. 2020.
8. Zen, A. L. B. et al. Utilização de plantas medicinais como remédio caseiro na Atenção Primária em Blumenau, Santa Catarina, Brasil. Ciência & Saúde Coletiva, Blumenau, v. 22, n. 8, p. 2703-2712, 2017.
9. Rocha, F. A. G., et al. O uso terapêutico da flora na história mundial. Holos, v.1, p.49-60, 2015.
10. Rempel, C. et al. Efeito antimicrobiano de plantas medicinais: uma revisão de estudos científicos. Revista Ibero-Americana de Ciências Ambientais, v.10, n.4, p.57-82, 2019.
11. Freires, I.A. et al. Antibacterial activity of essential oils and their isolated constituents against cariogenic bacteria: a systematic review. Molecules, v. 20, n. 4, 2015.
12. Alves, V. F. et al. Atividade antimicrobiana de plantas medicinais indicadas para uso no Sistema Único de Saúde. Revista Cubana de Estomatologia, v. 56, n. 4, 2019. Disponível em: <http://scielo.sld.cu/pdf/est/v56n4/1561-297X-est-56-04-e1159.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2020.
13. Ministério Da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Práticas integrativas e complementares: Plantas Medicinais e Fitoterapia na Atenção Básica. Brasília, 2012.
14. Pinho, L. et al. Antimicrobial activity of hydroalcoholic extracts from rosemary, peppertree, barbatimão and erva baleeira leaves and from pequi peel meal. Ciência Rural, Santa Maria, v. 42, n. 2, fev./2012.
15. Simonetti, E. et al. Avaliação da atividade antimicrobiana de extratos de *Eugenia anomala* e *Psidium salutare* (Myrtaceae) frente à *Escherichia coli* e *Listeria monocytogenes*. Revista Brasileira de Plantas Medicinais, Botucatu, v. 18, n. 1, p. 9-18, 2016.
16. Meyer, J.M., et al. Metabolismo Secundário. In: III Botânica no Inverno. (org.) Alejandra Matiz Lopez et al. Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, São Paulo. 183p, 2013.
17. Waheed, K. et al. Antimicrobial activity and phytochemical screening of *Euphorbia helioscopia*. Planta daninha, Sociedade Brasileira da ciência das plantas daninhas, v. 38, 2020.
18. Mustarichie, R. et al. Antibacterial Activity Test of Extracts and Fractions of Cassava Leaves (*Manihot esculenta* Crantz) against Clinical Isolates of *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes* Causing Acne. International Journal of Microbiology, v. 2020, n. 1, jan./2020.
19. Turner, N. A. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. Nature Reviews Microbiology, EUA, v. 17, n. 1, p. 203-218, fev./2019.

20. Uhlemann, A. et al. Molecular tracing of the emergence, diversification, and transmission of *S. aureus* sequence type 8 in a New York community. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, EUA, v. 111, n. 18, p. 6738-6743, mai./2014.
21. Manilal, A. et al. In vitro antibacterial activity of medicinal plants against biofilm-forming methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: efficacy of *Moringa stenopetala* and *Rosmarinus officinalis* extracts. *Heliyon*, Etiópia, jan./2020.
22. Panda, S. K. et al. Indian medicinal plant extracts to control multi-drug-resistant *S. aureus*, including in biofilms. *South African Journal of Botany*, v. 128, p. 283-291, 2020.
23. Benites, S.; André, K. Efecto antibacteriano in vitro del extracto etanólico de *Allium sativum* sobre cepas de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 comparado con Oxacilina. Trabalho de conclusão de curso - Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Medicina. Trujillo, Peru, 39p. 2019.
24. Harfouch, R. M. et al. In Vitro Antibacterial Activity of *Citrus limon* Peel Extracts against Several Bacterial Strains. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, Síria, v. 11, n. 7, p. 48-51, 2019.
25. Martins, F. W. P.; Casali, A. K. Atividade antimicrobiana in vitro de extratos etanólicos de Romã (*Punica granatum*, L.) sobre as bactérias *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. *Brazilian Journal of Development*, Curitiba, v. 5, n. 11, p. 22970-22980, nov./2019.
26. Nascimento, T. H. D. et al. Avaliação da atividade antimicrobiana de *Momordica charantia* L, contra *Staphylococcus aureus*. *Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa*, v. 34, n. 67, mar./2019. Disponível em: <http://periodicos.unifil.br/index.php/Revistateste/article/view/966>. Acesso em: 1 mar. 2020.
27. Sánchez Vásquez, J.O.B. Efecto antibacteriano in vitro del extracto acuoso del fruto de *Allium cepa* (cebolla) Y *Allium sativum* (ajo) en *Staphylococcus aureus*. Trabalho de conclusão de curso - Facultad Ciencias de la Salud. Escuela profesional de Farmacia y Bioquímica. Trujillo, Peru, 84p. 2019.
28. Goulart, A. L. R. M. et al. Atividade antibacteriana do óleo essencial extraído da casca da laranja pêra frente às bactérias da família Enterobacteriaceae. *Acta Biomedica Brasiliensis*, Brasil, v. 9, n. 2, p. 117-123, ago./2018.
29. Souza, G. R. et al. Assessment of the antibacterial, cytotoxic and antioxidant activities of *Morus nigra* L. (Moraceae). *Brazilian Journal of Biology*, Brasil, v. 78, n. 2, p. 248-254, mai./2018.
30. Sabudak, T. et al. Investigation of Some Antibacterial and Antioxidant Properties of Wild *Cirsium vulgare* from Turkey. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, Índia, v. 51, n. 3, p. 363-367, set./2017.
31. Meher, S. et al. Screening of some medicinal plants for antibacterial activity against conjunctivitis. *The Journal of Animal & Plant Sciences*, v. 27, n. 6, p. 2069-2074, 2017.
32. Ministério da Saúde (Brasil). Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília, 2009. Disponível em: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvsm/publicacoes/programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapicos.pdf
33. Silva, N. C. S. et al. A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos em prol da saúde. *ÚNICA Cadernos Acadêmicos*, v. 3, n. 1, 2017.
34. Ruela, L. O. et al. Implementação, acesso e uso das práticas integrativas e complementares no Sistema Único de Saúde: revisão da literatura. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 24, n. 11, out./2019.
35. Ministério da Saúde (Brasil). Portaria Nº 971, de 03 de Maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. D.O.U. Brasília, 2006. Disponível em: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvsm/saudelegis/gm/2006/prt0971_03_05_2006.html.
36. Kim, G. et al. Large-Scale Screening of 239 Traditional Chinese Medicinal Plant Extracts for Their Antibacterial Activities against Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus* and Cytotoxic Activities. *Pathogens*, v. 9, n. 3, mar./2020.
37. Elisha, I. L. et al. The antibacterial activity of extracts of nine plant species with good activity against *Escherichia coli* against five other bacteria and cytotoxicity of extracts. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, v. 17, n. 133, fev./2017.
38. Ginovyan, M; Petrosyan, M; Trchouni, A. Antimicrobial activity of some plant materials used in Armenian traditional medicine. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, v. 17, n. 50, jan./2017.
39. Nanasombat, S. et al. Antibacterial Activity of Thai Medicinal Plant Extracts Against Oral and Gastrointestinal Pathogenic Bacteria and Prebiotic Effect on the Growth of *Lactobacillus acidophilus*. *Chiang Mai Journal of Science*, Tailândia, v. 45, n. 1, p. 33-44, jun./2016.
40. Abrantes, J. A. Avaliação de atividade antimicrobiana e prospecção fitoquímica de *Eugenia florida* DC.. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, Instituto de Tecnologia em Fármacos - Fiocruz. Rio de Janeiro, 99f. 2017.
41. Cendrowski, A. et al. Antibacterial and Antioxidant Activity of Extracts from *Rose Fruits* (*Rosa rugosa*). *Molecules*, v. 25, mar./2020.
42. Chiavari-Frederico, M. O. Antimicrobial activity of Asteraceae species against bacterial pathogens isolated from postmenopausal women. *PLoS ONE*, v. 15, n. 1, jan./2020.
43. Rosenberger, M. G. et al. Atividade antimicrobiana de extrato de Coix Lacryma-jobi sobre *Xanthomonas axonopodis* pv. Manihotis e *Fusarium graminearum*. *Revista em Agronegócio e Meio Ambiente, Maringá (PR)*, v. 13, n. 1, p. 135-148, jan./2020.
44. Spézia, F. P. et al. Evaluation of antibacterial activity of medicinal plants in popular medicine: *Alternanthera brasiliana* (penicillin), *Plantago major* (broadleaf plantain), *Arctostaphylos uva-ursi* (bearberry), and *Phyllanthus niruri* (stone breaker). *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, v. 10, 2020.
45. Su, P. et al. In Vitro Synergy of *Pongamia pinnata* Extract in Combination with Antibiotics for Inhibiting and Killing Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics*, v. 9, n. 103, fev./2020.
46. Tchangoue, Y. A. N. et al. Antibacterial phloroglucinols derivatives from the leaves of *Mallotus oppositifolius* (Geisler) Müll. Arg. (Euphorbiaceae). *Fitoterapia*, v. 142, n. 1, fev./2020.
47. Gomes, R. B. A. et al. Residues from the Brazilian pepper tree (*Schinus terebinthifolia* Raddi) processing industry: Chemical profile and antimicrobial activity of extracts against hospital bacteria. *Industrial Crops & Products*, Espírito Santo, v. 143, n. 1, 2019.
48. Silva, E. A. J. et al. Antibacterial and antiproliferative activities of the fresh leaf essential oil of *Psidium guajava* L. (Myrtaceae). *Brazilian Journal of Biology*, Brasil, v. 79, n. 4, p. 697-702, nov./2019.
49. Aguilar L, Milagros S. Efecto antibacteriano in vitro del extracto alcohólico de *Medicago sativa* "Alfafa" en cultivos de *Klebsiella pneumoniae* cepa clínica. Trabalho de conclusão de curso - Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Medicina. Trujillo, Peru, 65p. 2018.
50. Gamboa, F. et al. antimicrobial Activity of *Piper marginatum* Jacq and *Ilex guayusa* Loes on Microorganisms Associated with Periodontal Disease. *International Journal of Microbiology*, v. 2018, n. 1, p. 1-9, set./2018.
51. Silva, T. M. et al. Antibacterial activity of fractions and isolates of *Maytenus guianensis* Klotzsch ex Reissek (Celastraceae) Chichuá Amazon. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Brasil, v. 51, n. 4, p. 533-536, ago./2018.
52. Cárdenas, A. R. et al. Estudio fitoquímico preliminar y evaluación de la actividad antibacteriana del *Solanum Dolichosepalum* Bitter (Frutilla). *Revista Cubana De Plantas Medicinales*, Colombia, v. 22, n. 1, 2017.
53. Pereira, A. D. C. et al. Actividad antibacteriana del extracto total de hojas de *Cucurbita moschata* Duchesne (Ahuyama). *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, Cuba, v. 22, n. 1, 2017.
54. Córdova-Guerrero, I. et al. Actividad antibacteriana y antifúngica de un extracto de *Salvia apiana* frente a microorganismos de importancia clínica. *Revista Brasileira de Microbiologia*, Argentina, v. 48, n. 3, p. 217-221, mai./2016.

55. Estevam et al. Avaliação das atividades antibacteriana, tripanocida e citotóxica do extrato hidroalcolico das raízes de *Tradescantia sillamontana* Matuda (Veludo Branco) (Commelinaceae). Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, Campinas, v. 18, n. 2, p. 415-422, abr./2016.
56. Medina-Flores, D. et al. Antibacterial activity of *Bixa orellana* L. (achiote) against *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguinis*. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, Lima, Peru, v. 6, n. 5, p. 400-403, mar./2016.
57. Conrado et al. Antibacterial activity and chemical compounds of leaves and branches of *Protium hebetatum*. Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, Brasil, v. 17, n. 4, p. 865-874, jan./2015.
58. De Grandis, R. A. et al. Avaliação da Atividade Antibacteriana do Gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe) e do Maracujá Amarelo (*Passiflora edulis* Sims). Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, Brasil, v. 36, n. 1, p. 77-82, jan./2015.

Correspondência

Joseli Maria da Rocha Nogueira

Laboratório de Microbiologia

Departamento e Ciências Biológicas

Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP)

Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) – Manguinhos

Rio de Janeiro-RJ, Brasil

Riscos prevalentes para câncer de bexiga: uma revisão da literatura

Prevalent risks for bladder cancer: a literature review

Davilyn Conte

Resumo

O câncer de bexiga se inicia nas células que revestem a bexiga as quais sofrem um crescimento anormal devido às mutações. O carcinoma urotelial é o nono tipo de câncer mais frequente no mundo, e em geral é diagnosticado como uma doença superficial. O objetivo dessa pesquisa é saber quais são os riscos prevalentes para o câncer de bexiga. O levantamento bibliográfico desta revisão foi realizado por meio de busca por artigos científicos encontrados em bancos de dados da SciELO, PubMed, Biblioteca Virtual em saúde (BVS) e no Google acadêmico. Foram utilizados ao todo 23 artigos, sendo artigos científicos, resumos e revisões no período de dezembro de 2019. Nas últimas décadas, a incidência global desse câncer parece estar crescendo e isso poderá ser consequência dos efeitos dos riscos. Cerca de 20% dos casos de câncer de bexiga estão associados a riscos de exposição ocupacional, tabagismo, carcinógenos industriais, as aminas aromáticas, substâncias químicas orgânicas, e uma série de atividades profissionais. Também, consideram-se risco os medicamentos, a dieta e as infecções por parasitas. Nesta pesquisa foram apresentados os principais riscos estabelecidos e propostos ao desenvolvimento do câncer de bexiga.

Palavras-chave

Neoplasias; tabagismo; dieta; infecções

INTRODUÇÃO

O câncer é o nome dado a um conjunto de mais cem doenças⁽¹⁾ desencadeadas por células que perderam seu controle e que não vão conseguir ativar a morte celular programada por apoptose, sofrendo sucessivas mitoses descontroladamente na formação de tecidos em excesso.⁽²⁾ Esses tecidos são chamados de tumores e podem se espalhar para diversas regiões do corpo quando classificados como um crescimento canceroso ou tumor maligno. Já um crescimento não canceroso benigno não se espalha para as regiões do corpo.⁽²⁾

O câncer de bexiga se inicia nas células que revestem a bexiga, as quais sofrem um crescimento anormal devido às mutações. O carcinoma urotelial é o nono tipo de câncer mais frequente no mundo, e em geral é diagnosticado como uma doença superficial.⁽³⁾ Entretanto, o tumor superficial de bexiga apresenta grande tendência de recidiva e progride em subgrupo significativo de pacientes.⁽³⁾

Essa neoplasia é a segunda neoplasia maligna genitourinária mais frequente.^(4,5) Entre os homens é o quarto tumor mais frequente, após os cânceres de próstata, pulmão e o colorretal,^(6,7) e entre as mulheres é o oitavo mais fre-

quente.^(5,8) Apesar de ocorrer em qualquer idade, é diagnosticado mais frequentemente nas 60 e 70 décadas de vida.

⁽⁵⁾ Segundo o Instituto Nacional do Câncer,⁽⁹⁾ a estimativa é que quase 10 mil novos casos da doença apareçam todos os anos, e a maioria em homens. As estimativas, segundo a *American Cancer Society*, para o câncer de bexiga, nos Estados Unidos, para o ano de 2019, é de 80.470 novos casos, sendo 61.700 nos homens e 18.770 em mulheres.

⁽¹⁰⁾ Em relação a número de óbitos, 17.670 mortes por esse câncer, sendo em homens 12.817 e em mulheres 4.800.⁽¹⁰⁾

Como citado anteriormente, cerca de 70 % dos casos de câncer de bexiga são diagnosticados inicialmente como doença superficial.⁽¹¹⁾ Eles apresentam alta probabilidade de recorrência, porém, mais de 80% persistem confinados à mucosa ou à submucosa.⁽¹²⁾ Mais de 90% dos tumores de bexiga são carcinomas uroteliais, que diferem do urotélio normal por apresentar mais camadas epiteliais, alteração na maturação celular, nucléolos proeminentes e mais mitoses. Já o carcinoma de células escamosas (CCE), associados a irritação crônica por cálculo, cateter vesical permanente, infecção urinária ou infecção crônica por *Schistosoma haematobium* (mais comum em países do norte africano), vão compreender cerca de 3% a 7% dos casos de câncer

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

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

Recebido em 05/11/2020

Aprovado em 14/01/2021

DOI: 10.21877/2448-3877.202101991

de bexiga.⁽¹³⁾ O adenocarcinoma é responsável por menos de 2% dos casos de câncer de bexiga e está associado à irritação crônica, como extrofia vesical, podendo também originar no úraco.⁽¹³⁾

O câncer de bexiga pode ser detectado acidentalmente ou em consequência de seus sintomas. Hematúria é o sintoma mais comum, ocorrendo em aproximadamente 85% dos pacientes,⁽¹⁴⁾ podendo estar presente em muitas situações benignas como infecção do trato urinário, outras condições inflamatórias, nefrolitíase e hiperplasia prostática benigna. Sintomas irritativos como polaciúria ou disúria também podem estar presentes. Como infecções do trato urinário são muito mais comuns em mulheres, interpretações errôneas da hematúria e dos sintomas irritativos podem resultar num diagnóstico tardio nessas pacientes, o que pode ter como consequência um diagnóstico realizado num estágio mais avançado da doença.⁽¹⁵⁾ O objetivo desse trabalho será saber quais são os riscos prevalentes para o câncer de bexiga.

MATERIAL E MÉTODOS

No presente artigo utilizou-se o método de revisão da literatura cuja finalidade é reunir e sintetizar resultados de pesquisas sobre determinado tema ou questão, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento do tema investigado, visto que possibilita sumarizar as pesquisas já concluídas e obter conclusões a partir de um tema de interesse.

O levantamento bibliográfico desta revisão foi realizada por busca de artigos científicos encontrados em bancos de dados na SciELO, PubMed, Biblioteca Virtual em saúde (BVS), e no Google acadêmico. Foram ao todo 23 artigos, sendo artigos científicos, resumos e revisões no período de dezembro de 2019. Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em Português, artigos na íntegra que retratassem a temática proposta. Os critérios de exclusão foram artigos que fugissem do tema proposto para a pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nas últimas décadas, a incidência global desse câncer parece estar crescendo e isso poderá ser consequência dos efeitos dos riscos. Cerca de 20% dos casos de câncer de bexiga estão associados à exposição ocupacional, tabagismo, carcinógenos industriais, as aminas aromáticas, e as substâncias químicas orgânicas em uma série de atividades profissionais. Também consideram-se risco os medicamentos, dieta e a infecções por parasitas.

Exposições ao local de trabalho

Certos produtos químicos industriais têm sido associados ao câncer de bexiga. Produtos químicos como aminas aromáticas benzidina e beta-naftilamina, que às vezes são

usados na indústria de corantes, podem causar câncer de bexiga.⁽¹⁰⁾ Trabalhadores de outras indústrias que usam certos produtos químicos orgânicos também podem ter um risco maior de câncer de bexiga. As indústrias que apresentam mais altos riscos incluem fabricantes de borracha, couro, têxteis, produtos de tinta, além de empresas de impressão.⁽¹⁰⁾ Outros trabalhadores com um risco aumentado de desenvolver câncer de bexiga incluem pintores, mecânicos, cabeleireiros provavelmente devido à forte exposição a corantes capilares e caminhoneiros provavelmente devido à exposição a vapores a diesel. O tabagismo e as exposições no local de trabalho podem agir em conjunto para causar câncer de bexiga. Assim, os fumantes que também trabalham com substâncias químicas causadoras de câncer têm um risco especialmente alto de câncer de bexiga.⁽¹⁰⁾

Tabagismo

O tabagismo é o fator de risco mais importante para o câncer de bexiga. Foi encontrada uma relação entre dose e resposta positiva para ambos, número de cigarros fumados diariamente e número de anos de tabagismo. O risco de carcinoma de células não transicionais também vem aumentando em fumantes.⁽¹⁶⁾ A inalação da fumaça do tabaco aumenta moderadamente o risco em comparação com a não inalação. As aminas aromáticas também estão presentes na fumaça de cigarros e seus metabólicos excretados na urina de fumantes são responsáveis por cerca de 50% dos casos de câncer de bexiga. As N-nitrosaminas são conhecidas como carcinógenos da bexiga em modelos animais. Estão presentes na fumaça do cigarro e são encontrados na urina de pacientes com alto risco de câncer de bexiga, especialmente pacientes com sondas vesicais de demora ou por infecções por esquistossomose. De modo que os indivíduos tabagistas apresentam incidência de câncer de bexiga até quatro vezes maior em comparação aos não fumantes. O consumo de tabaco preto está associado ao maior risco em comparação ao tabaco claro. Alguns estudos relatam um maior risco de câncer de bexiga em fumantes de cachimbo.⁽¹⁶⁾

A interrupção do consumo de tabaco, após o diagnóstico dessa neoplasia, é uma recomendação amplamente aceita. Porém, uma revisão sistemática demonstrou que pouco se sabe se a interrupção do tabagismo diminui o risco de recorrência ou progressão da doença.⁽¹⁷⁾ Poucos estudos avaliaram esta questão e não chegaram a resultados conclusivos, ainda que cessar o tabagismo pareça estar relacionado a melhores desfechos.^(17,18)

Medicamentos - Analgésicos e Ciclofosfamida

O consumo de grandes quantidades, 5 kg a 15 kg, durante dez anos, de combinações analgésicas contendo fenacetina está associado ao maior risco de câncer de bexiga.⁽¹⁹⁾ O consumo de grandes quantidades do analgésico

fenacetina por longo tempo está associado a um maior risco de desenvolvimento de câncer de bexiga.⁽¹⁹⁾

Esse medicamento costuma ser utilizado para tratar uma série de doenças: leucemias, linfomas, doenças reumáticas, autoimunes entre outras. Os pacientes tratados com ciclofosfamida têm risco até nove vezes maior de desenvolver o câncer de bexiga, embora a relação específica ainda não tenha sido formalmente demonstrada em estudos epidemiológicos do tipo caso-controle.⁽²⁰⁾ Alguns pacientes tratados também com ciclofosfamida apresentam maiores risco de câncer de bexiga, sendo esses tumores geralmente agressivos.⁽²¹⁾

Dieta

A urina tem um papel importante na carcinogênese da bexiga, porque além de transportar agentes carcinogênicos e fatores de crescimento, também afeta indiretamente alterando a concentração de componentes urinários como eletrólitos, água e proteínas. Estes últimos efeitos são amplamente modificados pela composição e consumo da dieta, relacionado a alimentos como café, chá bacon, e alimentos a base de soja.⁽⁴⁾

Carne vermelha

Comer grandes quantidades de carnes vermelhas processadas, como salsicha, pepperoni e salame pode aumentar o risco de desenvolver câncer de bexiga, de acordo com um estudo feito pelo *National Cancer Institute*, em Maryland, nos Estados Unidos. A descoberta envolveu mais de 300 mil participantes e sete anos de análises.⁽²²⁾ Os participantes tinham entre 50 a 70 anos de idade e foram avaliados em relação à quantidade e frequência de carnes processadas que consumiam, ao estilo de vida, tabagismo, sedentarismo e à condição social. Durante o estudo foram identificados 854 casos (720 homens e 134 mulheres) com câncer de bexiga.⁽²²⁾

Os pesquisadores descobriram que o grande vilão na verdade era o conservante usado nas carnes processadas dos embutidos, em especial o nitrato e o nitrito. Quando essas carnes processadas são ingeridas em grandes quantidades e por um longo período de tempo, esses conservantes passam para urina e podem interferir no tecido da bexiga, ajudando a desenvolver o câncer. Os pesquisadores disseram ainda que, nos Estados Unidos, esses dois conservantes estão em 90% das carnes processadas e, por isso, o alerta.⁽²²⁾ No entanto, os pesquisadores ressaltam que os índices de aparecimento de câncer de bexiga não foram associados ao bacon, hambúrguer, bife e às carnes brancas como frango e o peru.⁽²²⁾ Em outro estudo, o bacon é a principal fonte de nitrosaminas pré-formadas. E o consumo frequente de bacon foi associado ao risco elevado de câncer de bexiga,⁽²³⁾ ocasionando assim uma divergência na literatura.

Alimentos à base de soja

Em um estudo de coorte baseado na população indicou que o alto consumo de alimentos à base de soja está significativamente associado ao risco elevado de câncer de bexiga.⁽²⁴⁾

Café e chá

Nas últimas quatro décadas, vários fatores de risco para o câncer de bexiga foram pesquisados. Recentemente uma meta-análise atualizada sobre o consumo de café e chá revelou risco pouco elevado de câncer de bexiga para indivíduos que tomam café diariamente e não identificou uma associação entre indivíduos que tomam chá e os que não o tomam.⁽²⁵⁾ Os resultados atuais sugerem uma possível associação positiva entre o consumo de café e o risco de câncer de bexiga na população masculina. O consumo de sete xícaras por dia apresentou maior risco desse câncer. O chá esteve inversamente associado ao câncer de bexiga em homens e mulheres.⁽²⁶⁾

Cistite crônica

A cistite crônica na presença de cateteres de demora ou cálculos está associada ao maior risco de carcinoma de células escamosas (CCE) da bexiga.⁽²⁷⁾ Griffiths e Mellon⁽²⁸⁾ concluíram que o papilomas vírus humano (HPV) desempenha um papel na tumorigênese celular em pacientes imunocomprometidos.

Infecções pelo parasita *Schistosoma haematobium*

A schistosomose *haematobium* é endêmica em várias regiões da África e do Oriente Médio. O *Schistosoma haematobium* é um parasita cujo desenvolvimento ocorre em duas fases: uma no organismo humano (o hospedeiro definitivo) e outra no interior de um caracol (*Bulinus* hospedeiro intermediário). Este caracol vive em pequenas porções de águas paradas ou de fraca corrente, e é neste o local onde ocorre a infecção para humanos.⁽²⁹⁾ Este parasita induz irritação crônica e inflamação na bexiga e pode promover condições para o aparecimento de lesões pré-malignas e a transformação maligna do urotélio.⁽²⁹⁾ O grau de infecção pelo *Schistosoma haematobium* tem aparentemente um papel importante na indução de diferentes tipos de carcinoma da bexiga. Figueiredo e colaboradores, ao estudarem trezentos indivíduos provenientes da região da Angola, onde a schistosomose *haematobium* é endêmica, verificaram que 71,7% encontravam-se infectados.⁽³⁰⁾

CONCLUSÃO

Nesta pesquisa foram apresentados os principais fatores estabelecidos e propostos, associados ao desenvolvimento do câncer de bexiga. Os riscos como exposição aos carcinógenos ambientais e ocupacionais evitáveis, e combinando com outros importantes fatores de risco como

medicamentos, a dieta e as infecções por parasitas são as causas dessa neoplasia.

Abstract

Bladder cancer begins in the cells lining the bladder that undergo abnormal growth due to mutations. Urothelial carcinoma and the ninth most common cancer in the world, is generally diagnosed as a superficial disease. The purpose of this research is to find out what are the prevalent risks for bladder cancer. The bibliographic survey of this review was carried out by searching for scientific articles found in SciELO, PubMed, Virtual Health Library (VHL) databases and in Google academic. A total of 23 articles were used, including scientific articles, abstracts, reviews in the period of December 2019. In the last decades, the global incidence of this cancer seems to be increasing and this may be a consequence of the effects of the risks. About 20% of bladder cancer cases are associated with occupational exposure risks, smoking, industrial carcinogens, aromatic amines, organic chemicals in a range of professional activities. Also, drugs, diet and parasite infections are considered risky. This research presented the main risks established and proposed for the development of bladder cancer.

Keywords

Neoplasms; smoking; diet; infections

REFERÊNCIAS

- Instituto Nacional de Câncer José Alencar. Câncer. [Acesso em 05 dez 2019]. Disponível em: < <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/loquee>>.
- Tortora GJ. Corpo Humano: Fundamentos de anatomia e fisiologia. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2000.
- O'Donnell MA. Advances in the management of superficial bladder cancer. *Semin Oncol*. 2007;34(2):85-97. doi: 10.1053/j.seminoncol.2006.12.012.
- Tanagho EA. Urologia Geral de Smith. 16ª ed. Barueri: Manole; 2007.
- Sociedade Brasileira de Urologia. Diretrizes de tratamentos de câncer urológico, 1ª ed. Rio de Janeiro: Ed. Doc; 2009.
- Netto Júnior NR. Urologia: fundamentos para o clínico, 1ª ed. São Paulo: ed. Sarvier; 2000.
- Wein AJ. Campbell- Walsh urology, 9ª ed. Philadelphia: ed. Saunders Elsevier; 2007.
- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wings PA. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2000;50(1):7-33. doi: 10.3322/canjclin.50.1.7.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar. Tipos de câncer: bexiga. [Acesso em 05 dez 2019]. Disponível em: www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/bexiga.
- American Cancer Society- Estatísticas- chave para o câncer de bexiga. [Acesso em 05 dez de 2019]. Disponível em <http://www.cancer.org/cancer/bladder-cancer/about/key-statistics.html>.
- Borden LS Jr, Clark PE, Hall MC. Bladder cancer. *Curr Opin Oncol*; 2005,17: 275-80. doi: 10.1097/01.cco.0000156985.47984.9e.
- van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol*; 2005; 47:736-48. doi: 10.1016/j.eururo.2005.03.014.
- Messing EM. Urothelial tumors of the urinary tract. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al., eds *Campbell's urology* 8th ed. Philadelphia: Saunders. 2002; pág. 2732-84.
- Wakui M, Shiigai T. Urinary tract cancer screening through analysis of urinary red blood cell volume distribution. *Int J Urol* 2000; 7:248-253. doi: 10.1046/j.1442-2042.2000.00184.x.
- Madeb R, Messing EM. Gender, racial and age differences in bladder cancer incidence and mortality. *Urol Oncol* 2004; 22: 86- 92. doi: 10.1016/S1078-1439(03)00139-X.
- Murta-Nascimento C, Schmitz-Drager BJ, Zeegers MP, Steineck G, Kogevinas M. Epidemiology of urinary bladder cancer: from tumor development to patient's death. *World J. Urol*. 2007; 25(3):285-95. doi: 10.1007/s00345-007-0168-5.
- Aveyard P, Adab P, Cheng KK, Wallace DM, Hey K, Murphy MF. Does smoking status influence the prognosis of bladder cancer? A systematic review. *BJU Int*. 2002; 90(3):228-39. doi: 10.1046/j.1464-410x.2002.02880.x
- Vineis P, Esteve J, Hartge P, Hoover R, Silverman DT, Terracini B. Effects of timing and type of tobacco in cigarette-induced bladder cancer. *Cancer Res* 1988 Jul 1;48(13):3849-52.
- Piper JM, Tonascia J, Metanoski GM. Heavy phenacetin use and bladder cancer in women aged 20 to 49 years. *N Engl J Med*. 1985; 315(5): 292-5. doi: 10.1056/NEJM198508013130504.
- Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linehan WM, Hallahan CW, Lubensky I, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*. 1996 Mar 1;124(5):477-84. doi: 10.7326/0003-4819-124-5-199603010-00003.
- Fernandes ET, Manivel JC, Reddy PK, Ercole CJ. Cyclophosphamide associated bladder cancer- a highly aggressive disease: analysis of 12 cases. *J Urol*. 1996 Dec;156(6):1931-3.
- Minha vida Estudo liga consumo de carne processada ao câncer de bexiga. [Acesso em 09 dez de 2019]. Disponível em <https://www.minhavidacom.br/alimentacao/noticias/11697-estudo-liga-consumo-de-carne-processada-ao-cancer-de-bexiga>.
- Michaud DS, Holick CN, Giovannucci E, Stampfer MJ. Meat intake and bladder cancer risk in 2 prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2006 Nov;84(5):1177-83. doi: 10.1093/ajcn/84.5.1177.
- Sun CL, Yuan JM, Arakawa K, Low SH, Lee HP, Yu MC. Dietary soy and increased risk of bladder cancer: the Singapore Chinese Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002; 11(12): 1674-7.
- Sala M, Cordier S, Chang-Claude J, Donato F, Escobar-Pujolar A, Fernandez F et al. Coffee consumption and bladder cancer in nonsmokers: a pooled analysis of case control-studies in European countries. *Cancer Causes Control*. 2000;11(10):925-31. doi: 10.1023/a:1026524014954.
- Zeegers MP, Dorant E, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Are coffee, tea, and total fluid consumption associated with bladder cancer risk? Results from the Netherlands Cohort Study. *Cancer Causes Control*. 2001; 12(3): 231-8. doi: 10.1023/a:1011245627593.
- Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Narayana AS, Sullivan JW, Fraumeni JF Jr. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemiol*. 1985; 119(4):510-5. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113768
- Griffiths TR, Mellon JK. Human papillomavirus and urological tumours: I. Basic Science and role in penile cancer. *BJU Int*. 1999 Sep;84 (5):579-86. doi: 10.1046/j.1464-410x.1999.00271.x.
- Gryseels B, Polman K, Clerinx J, Kestens L. Human schistosomiasis. *Lancet*. 2006, 368:1106-18. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69440-3.
- Figueiredo JC. Contribuição para o estudo da epidemiologia e mortalidade da schistosomose vesical na população adulta de Angola: províncias de Luanda Bengo e Kwanza Sul. Tese apresentada para obtenção do grau de Mestre em Parasitologia Médica. Universidade Nova Lisboa, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, 2008.

Correspondência

Davilyn Conte

Faculdade da Serra Gaúcha (FSG) - Centro Universitário
Rua Os Dezoito do Forte, 2366 - Centro
95020-472 – Caxias do Sul-RS, Brasil

Utilização de saliva para o diagnóstico laboratorial

Saliva use for laboratory diagnosis

Ana Paula Rios Santana de Oliveira¹

Camila Oliveira de Carvalho¹

Isabela Peixoto Brandão²

Resumo

A saliva tem ganhado espaço no meio laboratorial, devido a sua potencialidade como amostra biológica. Por se tratar de um fluido em tempo real, de fácil acesso e obtenção, a saliva vem sendo estudada com o intuito de se obter o diagnóstico e prognóstico de determinadas doenças. Esta é uma amostra de natureza menos invasiva, mais confortável e de baixo custo. Este trabalho visa descrever sobre a utilização da saliva como amostra biológica para exames imunológicos, relacionando os analitos já existentes na saliva e com a associação da sensibilidade desse método em relação a outras amostras biológicas. O presente artigo trata-se de uma revisão integrativa, feita através da análise de 238 artigos, dos quais, foram selecionados 25. Os principais critérios para a inclusão foram de artigos científicos na língua inglesa e portuguesa, publicados entre o período de 2010 a 2019 que tratam do uso da saliva para exames imunológicos. Já existem exames que utilizam a análise salivar, contudo ainda há necessidade de padronização dos valores de referência nas dosagens dos analitos, comprovando assim a sua capacidade de detecção de biomarcadores. Podendo assim afirmar que a utilização da saliva tem muitos benefícios para análise diagnóstica.

Palavras-chave

Saliva; diagnóstico laboratorial; biomarcadores

INTRODUÇÃO

O câncer, as doenças cardiovasculares, metabólicas e neurológicas são exemplos de patologias que trazem um impacto global, afetando grande parte dos seres humanos. Diagnosticar e tratar essas patologias têm se tornado um desafio para todos os profissionais da área de saúde, e nesse quesito de investigação, favorece os testes laboratoriais que são de suma importância, pois trazem uma complementação e confirmação para as avaliações clínicas.⁽¹⁾

Existem inúmeros métodos que são utilizados no diagnóstico de certas doenças. Muitos são invasivos, dolorosos ou de alto custo, o que leva desconforto para o paciente. Para exames clínicos, podem ser usadas amostras biológicas de diferentes naturezas como soro, plasma, urina, saliva, outros líquidos como o pleural, sinovial, cefalorraquidiano e ascítico. A saliva, por outro lado, é uma amostra de natureza menos invasiva e de fácil obtenção.⁽²⁾

A saliva é um fluido biológico secretado a partir das glândulas salivares, composta de uma variedade de substâncias como hormônios, proteínas, ácidos nucleicos

e anticorpos. Em virtude de ser um fluido que pode ser coletado em tempo real, a saliva tem sido muito visada, pois ela reflete o estado de saúde atual de um indivíduo através da atividade de biomarcadores. Assim, é ideal para a detecção de doenças em estágios iniciais e um viés para o desenvolvimento de tecnologias para o diagnóstico salivar, dentre eles, o imunológico.⁽³⁾

Devido a algumas particularidades que envolvem a amostra sorológica, a saliva apresenta cada vez mais relevância aos investigadores. Como instrumento de diagnóstico, torna-se um fluido corporal altamente desejável, sendo utilizado na realização do diagnóstico por possuir biomarcadores definitivos específicos para as doenças. Além disso, permite métodos simples e minimamente invasivos a baixo custo e por provê um diagnóstico exato, portátil e fácil de manusear.⁽⁴⁾

Atualmente, já se utiliza a saliva para a detecção de álcool e drogas ilícitas, para mensurar níveis hormonais, como, por exemplo, os níveis de estrogênio em mulheres que sofrem de desordem hormonal, endometriose e para diagnosticar vírus, como o HIV (vírus da imunodeficiência humana) e os das Hepatites.⁽⁵⁾

¹Biomédica, Faculdade Nobre de Feira de Santana (FAN). Feira de Santana-BA, Brasil.

²Biomédica, Mestre em Biotecnologia. Docente da Faculdade Nobre de Feira de Santana (FAN). Feira de Santana-BA, Brasil; Orientadora do artigo.

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

Recebido em 05/11/2020

Aprovado em 14/01/2021

DOI: 10.21877/2448-3877.202000896

Portanto, o presente trabalho visa descrever sobre a utilização de saliva como amostra biológica para exames imunológicos, correlacionando a facilidade da obtenção das amostras salivares, os níveis de analitos determinados e a sensibilidade desse método em relação a outras amostras biológicas.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente artigo é uma revisão literária integrativa, descritiva e qualitativa, que possibilitou uma abordagem ampla sobre a utilização de saliva para as análises clínicas, descrevendo-se as suas características e expondo a utilização da saliva como amostra biológica para o diagnóstico laboratorial.

Para isso, foi feita uma busca de artigos científicos através dos bancos de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE), disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e no PubMed através do Centro Nacional de Informações sobre Biotecnologia (NCBI), utilizando-se das terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) nos idiomas português e inglês, sendo estas: saliva (*saliva*); biomarcadores (*biomarkers*); diagnóstico (*diagnosis*). Assim, foram selecionados artigos de 2010 a 2019, e, por ser um tema promissor, os artigos encontrados na literatura sobre a temática foram publicados nesse recorte temporal.

A coleta de dados inicialmente foi realizada a partir de uma leitura exploratória onde se analisou de forma rápida o potencial dos artigos, e os classificou de acordo com o inte-

resse para esta revisão. Os seguintes critérios de inclusão foram estabelecidos: artigos científicos na língua inglesa e portuguesa com disponibilidade eletrônica para visualização do texto completo, artigos publicados nos anos de 2010 a 2019 que abordam a temática de utilização da saliva para o diagnóstico laboratorial.

Em contrapartida, os critérios de exclusão foram: artigos científicos com mais de dez anos de publicação, monografias, teses e artigos que abordam a temática de saliva sem especificação para utilização ou associação ao diagnóstico laboratorial. Posteriormente, foi realizada uma leitura seletiva que teve como objetivo um maior aprofundamento no conteúdo de cada artigo selecionado, construindo-se um agregado que serviu de embasamento para o registro de informações extraídas desses artigos, que foram discutidas e forneceram a elaboração da temática desta revisão.

Foram encontrados 238 artigos. Em seguida, foi realizada a leitura dos títulos e resumos dos materiais encontrados, excluindo-se um total de 213 artigos, sendo um duplicado e 212 por não atenderem aos objetivos da pesquisa. Para escolha analítica dos artigos foram pontuados os seguintes critérios: ano de publicação, tipo de estudo, classificação do artigo e a temática abordada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os 25 artigos incluídos no presente trabalho, para melhor compreensão dos dados foi elaborada a Tabela 1, que descreve os respectivos ítems dos artigos de maior relevância por ordem cronológica: autor, ano, principais resultados e conclusão.

Tabela 1 - Artigos selecionados de maior relevância para construção desse trabalho (Parte 1)

Autores	Ano	Principais Resultados	Conclusão
Lee, Wong.	2010	A saliva tem capacidade de avaliar estados fisiológicos, detectar o início e a progressão da morbidade e monitorar os resultados terapêuticos pós-tratamento através de uma abordagem não invasiva.	A descoberta de biomarcadores salivares e o desenvolvimento de diagnósticos salivares agora e no futuro.
Henson, Wong.	2010	A saliva é um espelho do corpo, refletindo todo o espectro de estados normais e de doença e seu uso como fluido de diagnóstico atende às demandas por ser um sistema barato, não invasivo e acessível como uma ferramenta de diagnóstico local e sistêmica.	O avanço da tecnologia permitiu estudos de alto rendimento a serem realizados em uma escala não realizada anteriormente e está servindo para a descoberta e validação de biomarcadores de doenças salivares.
Oliveira Júnior e Guerra.	2010	A saliva apresenta compostos do sistema imunológico tanto do próprio sítio oral, como também de outros sítios orgânicos distantes.	A utilidade dessa nova abordagem depende da sensibilidade, especificidade, assim como a reprodutibilidade dos métodos e resultados, visando estabelecer critérios de controle de qualidade.
Curvelo, Ferreira, Gonçalves, Bertolini E Fernandes.	2010	As alterações sistêmicas alteram o funcionamento das glândulas salivares de forma direta ou indireta. Estas alterações, ao serem detectadas e mensuradas na composição final da saliva, podem contribuir para o diagnóstico e detecção precoce dessas doenças, como por exemplo a Fibrose Cística.	Dentre as mais variadas aplicações diagnósticas da saliva, pode-se destacar a confirmação de desordens hereditárias, a identificação e o monitoramento de alterações imunológicas, o diagnóstico de processos infecciosos e o controle e monitoramento dos níveis hormonais.

Tabela 1 - Artigos selecionados de maior relevância para construção desse trabalho (Continuação)

Autores	Ano	Principais Resultados	Conclusão
Sebastien Farnaud, Kosti, Getting, Renshaw.	2010	Explorar a saliva como marcador de diagnóstico para câncer através de biomarcadores foi observado a detecção direta e indireta de infecções patogênicas da saliva humana.	O sucesso da saliva provavelmente dependerá da introdução de dispositivos de diagnóstico móveis que tenham a capacidade de medir múltiplos analitos de forma rápida, e o custo-benefício.
Lima, Diniz, Moimaz, Sumida, Okamoto.	2010	Esses analitos que podem viajar da circulação à saliva é uma ferramenta útil, pois pode fornecer biomarcadores específicos para uma doença particular.	A expectativa para o futuro é identificar características distintas entre analitos que podem mover-se para saliva da circulação e analitos que não podem obter em saliva.
Pfaffe, Cooper-White, Beyerlein, Kostner, Punyadeera.	2011	Foi estudado potencial diagnóstico da saliva em relação às doenças prevalentes nos países ocidentais e no mundo em desenvolvimento, como doença cardiovascular por exemplo o infarto agudo do miocárdio que pode ser monitorado através da saliva.	Algumas nanotecnologias demonstraram ter a sensibilidade analítica exigida para o uso de saliva como um meio de diagnóstico para detectar e prever a progressão da doença. No entanto, essas tecnologias ainda não foram integradas na prática clínica atual e no trabalho fluxo.
Ching, Burbelo, Gonzalez-Begne, Roberts, Coca, Sanz E Iadarola.	2011	A síndrome de Sjogren é um distúrbio autoimune crônico, principalmente afetando as glândulas salivares e lacrimais. O seu diagnóstico pode ser feito através de biomarcadores salivares.	A capacidade de examinar esses anticorpos na saliva pode trazer informações sobre a causa e sintomas relacionados à infecção.
Corstjens, Abrams, Malamud.	2012	A transmissão de infecção viral humana pode ocorrer através de múltiplos caminhos e o diagnóstico salivar pode auxiliar na pesquisa de antígenos e anticorpos.	Os anticorpos são conhecidos por serem detectáveis no sangue, eles também serão encontrados na saliva, embora de menor concentração.
Yoshizawa, Schafer, Schafer, Farrell, Paster, Wong.	2013	Biomarcadores microbianos, imunológicos e moleculares baseados em saliva oferece oportunidade para avaliar a condição de indivíduos saudáveis e doentes.	Para determinar a eficácia do diagnóstico salivar, é preciso considerar dois pontos importantes: sensibilidade, especificidade e eficácia.
Wang, Liang, Wang, Cui, Liu, Du, Xu.	2013	As proteínas podem se mover da circulação sanguínea para as glândulas salivares. Isso permitirá pesquisas direcionadas para biomarcadores eficazes na saliva usando técnicas baseadas em anticorpos.	É possível desenvolver uma ferramenta, que de alguma forma venha fornecer informação útil e mais confiável para o diagnóstico salivar.
Macdonald, Ghani, Wan, Cooper-White, Dimeski e Punyadeera.	2014	As medições de imunoglobulinas salivares são utilizados como indicadores para determinar e avaliar a imunidade do ser humano em determinadas patologias.	Este estudo também mostrou a influência significativa de diferentes métodos de estimulação, ilustrando a importância da necessidade de componentes pré-analíticos padronizados.
Zhang, Sun, Lin, Abemayor, Wang, Wong.	2014	Um fluido corporal altamente desejável, sendo utilizada na realização do diagnóstico por possuir biomarcadores definitivos específicos para as doenças, métodos simples minimamente invasivos a baixo custo e por prover um diagnóstico exato, portátil e fácil de manusear.	O desenvolvimento de tecnologia de alto rendimento desvelando uma compreensão avançada da saliva como um reflexo da condição de todo o corpo.
Shantala Arunkumar, Arunkumar, Burde, Shakuntala.	2014	A utilização da saliva se expandiu para a detecção de câncer, doenças cardíacas e infecciosas, presença de drogas ilícitas, álcool, para medir os níveis hormonais.	A saliva é uma ferramenta muito útil para programas de rastreamento de base populacional, diagnóstico confirmatório, estratificação de risco, determinação de prognóstico e monitoramento da resposta terapêutica.
Malathi, Mythili, Vasanthi.	2014	O diagnóstico salivar é uma grande promessa para doenças como câncer, doenças cardiovasculares, metabólicas e neurológicas. As vantagens da saliva como ferramenta clínica sobre soro e tecidos.	A saliva tem sido vista como um importante fluido diagnóstico por identificar os biomarcadores da doença e transferi-los do laboratório para o clínico.
Sun, Du, Zhou, Zhou, Cao, Tian e Wang.	2015	O diagnóstico salivar pode auxiliar na detecção precoce e no rastreamento de certos tumores malignos e contribui no monitoramento da eficácia do tratamento de cânceres de próstata, pescoço e cabeça, mama, oral, entre outros.	Com o progresso contínuo da tecnologia proteômica, o diagnóstico salivar se tornou um tópico de pesquisa que ganha cada vez mais atenção e ao se referir em eficácia, a saliva tem sido muito visada em relação aos estudos para sensibilidade e especificidade dos testes.
Zolotukhin.	2015	Através da saliva pode-se dosar hormônios variados, como cortisol, testosterona, melatonina, estradiol, entre outros.	Os receptores dos hormônios metabólicos salivares são expressos em glândulas salivares ou em células da mucosa oral.

Tabela 1 - Artigos selecionados de maior relevância para construção desse trabalho (Continuação)

Autores	Ano	Principais Resultados	Conclusão
Andries, Duong ¹ , Ong, Ros, Sakuntabhai, Horwood, Dussart, Buchy.	2016	A dengue é uma doença viral transmitida pelo mosquito <i>Aedes aegypti</i> comum em todo o mundo. A saliva pode auxiliar no diagnóstico precoce da dengue através de biomarcadores.	Estudos mostram que se pode detectar biomarcadores de dengue em amostras de saliva. A análise pode ser feita de forma direta e indireta.
Galloway, Keijser, Williams.	2016	Uma amostra de saliva pode ser particularmente útil para estudar biomarcadores associados a doenças orais. O câncer oral, por exemplo o carcinoma epidermóide de boca (CCEO), progride desde a hiperplasia até displasia de graus variados. Uma amostra de saliva pode estudar biomarcadores associados ao câncer oral.	Vários mediadores da resposta inflamatória (incluindo citocinas, prostaglandinas e vários crescimento fatores) pode ser prontamente detectado na saliva. O número de biomarcadores salivares está aumentando rapidamente e muitos desses marcadores parecem ser únicos à saliva.
Milanowski, Pomastowski, Ligor, Buszewski.	2016	A coleta salivar pode ser realizada de duas formas: estimulada e não estimulada. Além de constituintes de peso molecular mais elevado, contém compostos orgânicos voláteis que podem ter origem em fontes como sangue ou ser resultado de metabolismo bacteriano.	A saliva é um dos fluidos corporais, possuindo várias vantagens sobre os demais espécimes, isso faz da saliva uma ferramenta clínica atraente, no entanto, não é frequentemente investigado quando se obtém perfis voláteis.
Proctor	2016	Considerada um biofluido acessível, a saliva limpa substâncias da boca, tampões pH, mantém a mineralização dos dentes, neutraliza alguns componentes nocivos da dieta, influencia o microbioma bucal e protege, lubrifica e hidrata as superfícies mucosas orais.	Há uma enorme riqueza de potenciais biomarcadores salivares, incluindo muitas proteínas, mRNA e RNA não codificante, e microbiana componentes com muitas aplicações potenciais.
Chojnowska, Baranb, Wilinskac, Sienickad, Cabaj-Wiatere, Knasa.	2017	A saliva contém numerosas células, muitos orgânicos, substâncias inorgânicas, bem como drogas e seus metabólitos são secretados em saliva. A coleta salivar é indolor, fácil, barata, e completamente segura para pacientes e profissionais de saúde	Considera-se que a saliva é recomendada como excelente material para diagnósticos bioquímicos, toxicológicos, imunológicos e doenças sistêmicas.
Ngamchuea, Chaisiwamongkhol, Batchelor-Mcauley E Compton.	2017	O teste de saliva oferece vantagens sobre a análise de sangue, em parte devido à sua natureza não invasiva, a facilidade de coleta, armazenamento e envio de espécimes, bem como a possibilidade de várias amostras.	A saliva contém vários biomarcadores potenciais que exibem fortes correlações com as concentrações no plasma sanguíneo ou soro, seu uso como um fluido diagnóstico.
Gröschl.	2017	A saliva é composta pela secreção das glândulas salivares e pelo fluido crevicular gengival, e tem sido visada como uma matriz de amostra bioanalítica.	Pesquisadores consideram saliva como não-invasiva e livre de estresse alternativa à amostragem de sangue e pode ser uma alternativa útil para determinar muitos parâmetros.
Bessonneau, Pawliszyn e Rappaport	2017	Diversos estudos avaliaram a correlação entre saliva e concentrações sanguíneas para compostos com diversas propriedades físicas e químicas.	Embora o número de metabólitos detectados na saliva é menor do que no sangue, as melhorias analíticas irão revelar muitos metabólitos salivares.

PRODUÇÃO E OBTENÇÃO DA SALIVA

A saliva é um fluido biológico levemente ácido, composto pela secreção das glândulas salivares e pelo fluido crevicular gengival. Através do fluido crevicular gengival, pode-se encontrar derivados do sangue, células epiteliais descamadas, leucócitos, bactérias, vírus e outros componentes celulares. A sua produção normalmente é de um litro por dia, sendo seu principal elemento a água. Os constituintes presentes na saliva passam através da difusão intracelular trazendo uma abundância de hormônios, proteínas e outros produtos químicos que relevam o estado fisiológico do corpo.⁽⁶⁾

As glândulas salivares são divididas em extrínsecas e intrínsecas. As extrínsecas são: glândulas parótidas, encontradas nos dois lados da face, abaixo das orelhas. As glândulas submandibulares que se encontram na parte interna da mandíbula. Elas secretam a saliva sob a área da língua e as glândulas sublinguais que são encontradas sob o assoalho da boca e por baixo da língua. As glândulas salivares intrínsecas são predominantemente glândulas secretoras de muco. O fluxo salivar é controlado pelo sistema nervoso autônomo, que através dos nervos cranianos, as glândulas são supridas.⁽⁷⁾

Esse fluido biológico possui uma variedade de funções, que envolve tanto a saúde bucal como a homeostase.

As cinco principais são: lubrificação e proteção, tamponamento, manutenção da integridade do dente, atividade antibacteriana, sabor e digestão no processo de alimentação e protetora da mucosa oral.⁽⁸⁾ Auxilia na defesa contra microrganismos patogênicos, na presença de diferentes proteínas que reagem em formas específicas (imunoglobulinas) ou inespecíficas (lisozima, peroxidase, cistatinas, lactoferrina, histatinas e outras), inibindo o crescimento de microrganismos e atualmente vem sendo descoberta como uma alternativa de amostra biológica para diagnóstico.⁽⁹⁾

A coleta salivar pode ser realizada de duas formas: estimulada (pela mastigação de um pedaço de parafina ou pela ingestão de ácido cítrico ou ácido acético) e não estimulada (pode ser coletada pelo método de baba, cuspir, esfregar ou aspirar). O principal método de coleta comercializado é o uso do Salivette®, em um algodão colocado na boca, onde será umedecido através da mastigação e depois submetido à centrifugação para recuperar a saliva mista para análise.⁽¹⁰⁾

A obtenção da saliva é método de baixo custo por não necessitar de material laboratorial específico como ocorre com o sangue, mas, para se utilizar essa nova abordagem, é preciso determinar os parâmetros de sensibilidade, especificidade e a sua correlação com critérios diagnósticos já estabelecidos, assim como a reprodutibilidade dos métodos e resultados, visando estabelecer critérios de controle de qualidade.⁽¹¹⁾

ANALITOS DETERMINADOS POR MEIO DE EXAMES SALIVARES

Já foi relatado que é possível a aplicação diagnóstica utilizando-se a saliva como matriz de análise, dentre elas a comprovação das seguintes condições: doença hereditária, doenças orais, doenças sistêmicas, doença autoimune, malignidade, infecção, monitoramento dos níveis de hormônios, minerais e drogas. Tratando-se de exames imunológicos, o diagnóstico salivar é realizado por meio da pesquisa de antígeno e/ou anticorpo.⁽⁵⁾

Fibrose Cística é um exemplo de doenças hereditárias que pode ser diagnosticada através da saliva. Trata-se de uma desordem genética onde o gene defeituoso que está presente no cromossomo 7, codifica uma proteína chamada Regulador de Condução Transmembrana da Fibrose Cística (RCTFC), originando assim um eletrólito defeituoso de transporte nas células epiteliais, que resulta em secreções de muco viscoso das glândulas e epitélios. As glândulas sudoríparas, os pulmões e o pâncreas são os órgãos mais acometidos. O diagnóstico é estabelecido através de características clínicas e da análise da concentração dos eletrólitos, que vão estar elevados na saliva. Os analitos são: eletrólitos (sódio, cloreto, cálcio e fósforo), ureia e ácido úrico, proteína total e lipídios.⁽¹²⁾

Um exemplo de doença oral mais recorrente é o câncer oral, predominantemente o carcinoma epidermoide de boca (CCEO), que progride desde a hiperplasia até displasia de graus variados. Uma amostra de saliva pode estudar biomarcadores associados ao câncer oral. A identificação de biomarcadores como o TP53 e mutação do gene *p53* nas células da saliva complementam os achados clinicopatológicos, que podem ajudar a classificar o paciente em risco, prever a progressão da doença e auxiliar no tratamento.^(13,14)

Infarto agudo do miocárdio (IAM) é uma condição sistêmica, sendo classificada como uma doença cardiovascular. O IAM está associado ao depósito de lipídios no revestimento de artérias. Para monitorar os riscos dessa condição, pode-se realizar por meio da saliva as dosagens de proteína C reativa (PCR) e troponina cardíaca juntamente com evidências de isquemia.⁽¹⁵⁾

A Síndrome de Sjogren é uma doença autoimune crônica, caracterizada por disfunção nas glândulas salivares e lacrimais. O exame utilizando a saliva é o menos invasivo para se obter o diagnóstico dessa doença. Esse teste consiste na detecção de autoanticorpos são SSA e SSB, que conseguem ser identificados através do ELISA, portanto, alterações no perfil salivar dessas citocinas podem ser úteis no diagnóstico, bem como no controle de sua progressão.⁽¹⁶⁾

O câncer é o crescimento desordenado de células que apresentam um maior grau de autonomia com tendência a invadir tecidos e órgãos vizinhos podendo assim provocar metástase. O diagnóstico salivar pode auxiliar na detecção precoce e no rastreamento de certos tumores malignos e contribui no monitoramento da eficácia do tratamento, e as seguintes proteínas podem ser coletadas da saliva para diagnóstico e prognóstico de alguns tipos de câncer, como a proteína CA15-3 do câncer de mama, a PSA para o câncer de próstata, proteína CDD44 para câncer de cabeça e pescoço, onde os níveis de mRNA estarão elevados, proteína CA199 para câncer pancreático, entre outros.⁽¹⁷⁾

Helicobacter pylori é uma bactéria que pode causar infecção bacteriana e pode ser detectada e transmitida pela saliva. O local de desenvolvimento dessa bactéria é na camada mucosa protetora do revestimento gástrico. Seu principal acometimento está associado a úlcera péptica e gastrite crônica. Para auxiliar o seu diagnóstico, pode ser feita uma coleta salivar que irá detectar a presença da bactéria através do DNA de *H. pylori*.⁽⁵⁾

O fluido salivar tem em sua composição hormônios livres, que podem ser dosados e quantificados facilmente, fornecendo um resultado mais específico dos hormônios que estão disponíveis biologicamente para os nossos tecidos, ou seja, prontos para serem utilizados pelo nosso corpo. Dentre os hormônios que podem ser dosados, se destacam: androstenedioma, cortisol, dehidroepiandrosterona, melatonina, estradiol, progesterona e testosterona.⁽¹⁸⁾

A transmissão de infecção viral humana pode ocorrer através de múltiplos caminhos, como a ingestão de alimentos e bebidas contaminados, contato sexual, exposição ao sangue infectado, troca de saliva ou aerossóis gerados por espirros ou tosse. O diagnóstico é feito por triagem baseada em imunoenaios utilizando anticorpos e antígenos, tendo como exemplo de métodos utilizados: os testes rápidos, ELISA, *Western blotting* e PCR (reação em cadeia da polimerase). Como exemplo de infecção viral, destaca-se o HIV, que pode ser realizado com amostra salivar. Esse teste detecta o vírus através dos antígenos p24 e anticorpos contra o HIV-1 e o HIV.^(1,19) Atualmente já é comercializado teste rápido para detecção do HIV-1 através de anticorpos orais e tem alta sensibilidade e especificidade, chegando a 99,4%.

Tabela 2 - Analitos presentes na saliva para auxílio do diagnóstico da fibrose cística

Fibrose Cística	
Analito	Alteração
Sódio	Aumento da concentração
Cloreto	Aumento da concentração
Cálcio	Aumento da concentração
Fosfato	Aumento da concentração
Ureia	Aumento da concentração
Ácido úrico	Aumento da concentração
Proteínas totais	Aumento da concentração
Lípidios	Aumento da concentração

Tabela 3 - Analitos presentes na saliva para cânceres

Cânceres	
Analito	Alteração
Oral - TP53	Presença
Oral- Gene p53	Mutação de célula da saliva
Mama - Proteína CA15-3	Presença
Próstata – PSA	Presença
Pâncreas – Proteína CA199	Presença
Cabeça e pescoço – Proteína CDD44	Presença
Cabeça e pescoço – mRNA	Aumento de concentração

Tabela 4 - Analitos presentes na saliva para auxílio do diagnóstico do infarto agudo do miocárdio

Infarto Agudo do Miocárdio		
Analito	Alteração	Valor de Referência
PCR	aumento da concentração	5-600 ng / L
Troponina	aumento da concentração	-

Tabela 5 - Analitos presentes na saliva para auxílio do diagnóstico da síndrome de Sjogren

Síndrome de Sjogren	
Analito	Alteração
Autoanticorpo SSA	Presença
Autoanticorpo SSB	Presença

Tabela 6 - Analitos presentes na saliva para auxílio do diagnóstico de doenças infecciosas

Doenças Infecciosas	
Analito	Alteração
DNA - Bactéria <i>H. pylori</i>	Presença
Anticorpo HIV - 1	Presença
Anticorpo HIV - 2	Presença
ANTÍGENO p24 - HIV	Presença
IgM Específico - Dengue	Reagente
IgG Específico - Dengue	Reagente
IgM Específico - Hepatite	Reagente
IgG Específico - Hepatite	Reagente
DNA - quantificação - Hepatite	Presença
IgM Específico - Rubéola	Reagente
IgG Específico - Rubéola	Reagente

A saliva possui biomarcadores eficazes para o diagnóstico da dengue, que é uma doença viral transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti*. A análise pode ser feita de forma direta, onde a técnica será o isolamento do antígeno da dengue (DENV). E pode ser feita de forma indireta, usando-se métodos para detecção de imunoglobulina G (IgG) e imunoglobulina M (IgM) da dengue. Esses testes de diagnóstico rápido foram elaborados com a intenção de auxiliar os médicos na descoberta da patologia para que possam definir uma ação terapêutica.⁽²⁰⁾

Hepatite é uma infecção viral que acomete os hepatócitos. Existem três tipos principais: hepatite A (HAV), hepatite B (HBV) e hepatite C (HCV). O diagnóstico da HAV e HBV é baseado na presença de anticorpos IgM na saliva, e é utilizado DNA para quantificar o nível de vírus no corpo. Já a rubéola é uma doença infectocontagiosa causada pelo *Togavirus*. Assim como a hepatite, a rubéola pode ser detectada na saliva através do IgM.⁽⁵⁾

SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE ANALÍTICA DOS EXAMES SALIVARES

A utilização da saliva para o meio diagnóstico, de modo recente, passou a ser mais abrangente, devido à combinação de biotecnologias emergentes e diagnósticos salivares. Um grande número de biomarcadores na saliva é gradualmente detectado e alguns deles permitem o diagnóstico de diferentes doenças, incluindo doenças autoimunes e doenças virais.⁽²⁾

Para se diagnosticar uma infecção viral, é preciso detectar anticorpos ou antígenos que estão ativando a ação do sistema imune. E esses marcadores podem ser encontrados na saliva, o que caracteriza um relevante meio para o diagnóstico das infecções virais.⁽⁸⁾ Porém, para este método ser considerado pertinente é preciso identificar a sensibilidade e especificidade analítica desses exames,

como, por exemplo, os riscos de testes falso-positivos ou falso-negativos.

Para se determinar a eficácia do diagnóstico salivar, é preciso considerar três pontos importantes. O primeiro é que os testes precisam de especificidade, que é a capacidade de detectar os verdadeiros negativos, ou seja, diagnosticar corretamente os indivíduos saudáveis. O segundo é a sensibilidade, que é a capacidade dos testes de diagnosticar os indivíduos verdadeiramente positivos, ou seja, diagnosticar corretamente os doentes. Já o terceiro ponto é que os biomarcadores devem refletir o estado de saúde, sua regressão ou erradicação, ou seja, à medida que a condição do paciente melhora, a concentração ou detecção dos biomarcadores correspondentes deve diminuir.⁽²¹⁾

Testes epidemiológicos demonstraram que, para exames imunológicos, a saliva possui uma sensibilidade e especificidade igual ou superior ao soro para determinados biomarcadores. Temos como exemplo testes para hepatites, rubéola, dengue e outros vírus que possibilitaram o diagnóstico laboratorial através das imunoglobulinas.⁽¹⁵⁾ Na maioria dos diagnósticos imunológicos, são utilizados métodos como testes rápidos para se obter um resultado imediato, e métodos mais específicos como ELISA e *Western Blotting*.⁽⁹⁾

A eficácia de cada dosagem é identificada pela sensibilidade e especificidade do teste. Temos como exemplo o HIV, no qual é comprovada uma sensibilidade e especificidade de 99,4% por meio do teste rápido.⁽⁵⁾ O câncer de cabeça e pescoço com 84,35% de sensibilidade e 91,91% de especificidade.⁽¹⁷⁾ Já a síndrome de Sjogrens obteve a sensibilidade e especificidade de 89% e 92% respectivamente.⁽⁴⁾ Rubéola com 96%, dengue com 92% e hepatite C com 97,5% de sensibilidade pelo método PCR.^(5,21)

Em seu trabalho, Bessonneau e colaboradores avaliaram um caso controle onde seu objetivo era encontrar associação de metabólitos, presentes na saliva, com certas patologias. O estudo foi realizado com um grupo de pessoas que já sofreram exposição dos metabólitos de estudo, ou seja, esses metabólitos são resultado de fatores externos que causam doenças em seres humanos quando há exposição. Por exemplo, tem-se o fenilacetato de éster de ácido carboxílico, identificado devido às suas atividades antiproliferativas em células de câncer de mama. Esse metabólito encontrado na saliva mostra influência de hormônios em diferentes fases do desenvolvimento das mulheres.⁽²²⁾

MacDonald e colaboradores realizaram um estudo de caso para avaliar as concentrações e os tipos de proteínas presentes na saliva que podem variar com base no tipo de saliva coletada (não estimulação ou estimulação por meios ácidos). Em consequência houve uma avaliação complementar do ritmo circadiano, paladar e estado da doença. Este

estudo também mostrou a influência significativa de diferentes métodos de estimulação, ilustrando a importância da necessidade de componentes pré-analíticos padronizados, portanto é essencial que essas variáveis sejam consideradas e que o método de coleta de saliva seja padronizado antes que a saliva possa ser implementada como amostra para diagnóstico.⁽²³⁾

O sangue é a principal amostra para realização de exames, porém pesquisadores estão descobrindo inúmeras vantagens da saliva como ferramenta de diagnóstico para exames imunológicos. A principal vantagem é a facilidade para se obter a amostra, diminuindo o desconforto associado à coleta sanguínea e a necessidade de uma recoleta. Além disso, o método é de baixo custo por não necessitar de material laboratorial específico para coleta como ocorre com o sangue e é a dosagem de forma ativa, pois a saliva é um fluido em tempo real.⁽⁵⁾

A saliva pode ser considerada o “espelho do corpo” por refletir aproximadamente todo estado fisiológico do corpo, como também de doenças, tornando-se um fluido satisfatório, simplificado e que oferece a segurança para os profissionais de saúde quanto ao seu prognóstico e diagnóstico.⁽⁶⁾

Devido à saliva ser repleta em proteínas e moléculas genéticas, alguns pesquisadores a consideram ideal para a detecção de doenças em estágios iniciais através da exploração de biomarcadores e desenvolvimento de tecnologias para o diagnóstico salivar, tornando-se clinicamente esclarecedor por serem filtradas, processadas e secretadas a partir das glândulas salivares.⁽¹⁾

A principal desvantagem da saliva em relação ao soro é a intercorrência dos valores de referência encontrados no fluido salivar. A maioria dos compostos estudados no soro já é bem documentada e possuem uma condição estável em relação à sua utilidade e fidedignidade. A variação dos valores de referência desses compostos no soro se mantém em uma faixa estreita, entretanto o mesmo não acontece na saliva, o que dificulta a elaboração de valores padronizados desses compostos.⁽¹²⁾

Existem alguns exames no Brasil que já utilizam a saliva como amostra biológica, são eles: cortisol, dehidroepiandrosterona, melatonina, testosterona, progesterona, estradiol, amilase, imunoglobulina A e alguns minerais. Esses exames já possuem consenso e são documentados.

A expectativa para o futuro é identificar características distintas entre analitos que podem mover-se para saliva da circulação e analitos que não se podem obter em saliva. Esses analitos que podem viajar da circulação à saliva representará uma ferramenta útil, pois podem fornecer biomarcadores específicos para uma doença particular. Isso permitirá pesquisas direcionadas para biomarcadores eficazes na saliva.^(24,25)

Tabela 7 - Analitos já documentados para dosagem na saliva no Brasil

Analito	Método	Valor de Referência
Cortisol	Eletroquimioluminescência	tarde: Inferior a 0,252 ug/dL noite: Inferior a 0,274 ug/dL manhã: Inferior a 0,736 ug/dL
Deidroepiandrosterona	Enzimaimunoensaio	Homens: 21 a 30 anos: 103,9 a 578,3 pg/mL 31 a 40 anos: 116,2 a 471,8 pg/mL 41 a 50 anos: 109,1 a 475,3 pg/mL 51 a 60 anos: 86,1 a 488,0 pg/mL 60 a 75 anos: 41,8 a 184,3 pg/MI Mulheres: 21 a 30 anos: 82,5 a 496,1 pg/mL 31 a 40 anos: 75,4 a 328,5 pg/mL 41 a 50 anos: 54,4 a 412,0 pg/mL 51 a 60 anos: 43,8 a 236,1 pg/mL 60 a 75 anos: 33,8 a 229,7 pg/mL
Melatonina	Radioimunoensaio	dia: Inferior a 5,00 pg/mL noite: Superior a 10,00 pg/mL
Testosterona	Enzimaimunoensaio	Homens: 21 a 30 anos: 47,2 a 136,2 pg/mL 31 a 40 anos: 46,8 a 106,8 pg/mL 41 a 50 anos: 36,5 a 82,7 pg/mL 51 a 60 anos: 19,1 a 89,0 pg/mL 61 a 75 anos: 12,2 a 68,6 pg/mL Mulheres: 21 a 30 anos: 7,9 a 50,4 pg/mL 31 a 40 anos: Inferior 44,8 pg/mL 41 a 50 anos: Inferior 39,4 pg/mL 51 a 60 anos: Inferior 29,8 pg/mL 61 a 75 anos: Inferior 29,3 pg/mL
Progesterona	Enzimaimunoensaio	Homens: 21 a 50 anos: 12,7 a 57,4 pg/mL 51 a 75 anos: 15,2 a 65,1 pg/mL Mulheres: Fase folicular: 19,6 a 86,5 pg/mL Fase lútea: 99,1 a 332,6 pg/mL Pós-menopausa: 6,0 a 56,4 pg/mL
Estradiol	Enzimaimunoensaio	Homens: 0,60 a 3,10 pg/mL Mulheres: 19 a 50 anos: 0,60 a 6,30 pg/mL 51 a 75 anos: 0,60 a 3,10 pg/mL
Amilase	Espectrofotometria	80.000,00 a 625.000,00 U/L
Imunoglobulina A	Nefelometria	1,59 A 41,45 mg/dL

Abstract

Saliva has gained space in the laboratory because of its potential as a biological sample. For treating a real-time fluid, easy access and obtainment, saliva has been studied in order to achieve the diagnosis and prognosis of certain diseases. This is a less invasive sample, more comfortable and has lower cost. This work aims to describe the use of saliva as a kind of biological analysis for immunological tests, relating the existing analytes in saliva and the association of the disease control mechanism. The present article is an integrative review, through an analysis of 238 articles which 25 were selected. The main criteria of inclusion were scientific English and Portuguese articles, published between 2010 to 2019 of saliva's use for immunological exams. There are already tests that use a salivary analysis, although there is still the need for patterning of a reference values in analyte dosages, thus proving its biomarker detection capability. Being able to state that the use of saliva has many benefits for diagnostic analysis.

Keywords

Saliva; laboratory diagnosis; biomarkers

REFERÊNCIAS

- Malathi N, Mythili S, Vasanthi HR. Salivary Diagnostics: A Brief Review. ISRN Dent. 2014 Jan 29;2014:158786. doi: 10.1155/2014/158786. eCollection 2014.
- Chojnowska S, Baranb T, Wilinskac I, Sienickad P, Cabaj-Wiater I, Knasa M. Human saliva as a diagnostic material. Adv Med Sci. 2018 Mar;63(1):185-191. doi: 10.1016/j.advms.2017.11.002.
- Lee YH, Wong DT. Saliva: an emerging biofluid for early detection of diseases. Am J Dent. 2009 Aug;22(4):241-8.
- Zhang Y, Sun J, Lin CC, Abemayor E, Wang MB, Wong DTW. The emerging landscape of salivary diagnostics. Periodontol 2000 2016;70:38-52. doi: 10.1111/prd.12099
- Arunkumar S, Arunkumar JS, Burde KN, Shakunthala GK. Developments in diagnostic applications of saliva in oral and systemic diseases- A comprehensive review. Journal of Scientific and Innovative Research 2014; 3(3): 372-387.
- Henson BS, Wong DT. Collection, storage, and processing of saliva samples for downstream molecular applications. Methods Mol Biol. 2010;666:21-30. doi: 10.1007/978-1-60761-820-1_2.
- Proctor GB. The physiology of salivary secretion. Periodontol 2000 2016;70:11-25. doi: 10.1111/prd.12116.
- Ngamchuea K, Chaisiwamongkhok K, Batchelor-McAuley C, Compton RG. Chemical Analysis in Saliva and the Search for Salivary Biomarkers - A Tutorial Review. Analyst. 2017 Dec 18; 143(11):81-99. doi: 10.1039/c7an01571b
- Gröschl M. Saliva: a reliable sample matrix in bioanalytics. Bioanalysis 2017 Mar;9(8):1-14. doi: 10.4155/bio-2017-0010.
- Milanowski M, Pomastowski P, Ligor T, Buszewski B. Saliva - volatile biomarkers and profiles. Anal Chem Res 2016 Dec;47:251-266. doi: 10.1080/10408347.2016.1266925.
- Oliveira Junior JJ, Guerra RNM. Biomarcadores imunológicos da saliva. Rev Ciênc Saúde 2010 Dec;12(2):136-145.
- Curvelo JAR, Ferreira DC, Gonçalves EAS, Bertolini MM, Fernandes LBF. Análise da Saliva nas Desordens Sistêmicas. Rev Odontol Univ São Paulo 2010 Aug;22(2):163-73.
- Galloway JW, Keijser BJB, Williams DM. Saliva in studies of epidemiology of human disease: the UK Biobank project. Periodontol 2000 2016;70:184-95. doi: 10.1111/prd.12108.
- Farnaud SJC, Kosti O, Getting SJ, Renshaw D. Saliva: physiology and diagnostic potential in health and disease. ScientificWorldJournal 2010 Feb;10:434-456. doi: 10.1100/tsw.2010.38.
- Pfaffe T, Cooper-White J, Beyerlein P, Kostner K, Punyadeera C. Diagnostic potential of saliva: current state and future applications. Clin Chem 2011;57(5):675-87. doi: 10.1373/clinchem.2010.153767

16. Ching KH, Burbelo PD, Gonzalez-Begne M, Roberts ME, Coca A, Sanz I, Iadarola MJ. Salivary anti-Ro60 and anti-Ro52 antibody profiles to diagnose Sjögren's Syndrome. *J Dent Res*. 2011 Apr; 90(4):445-9. doi: 10.1177/0022034510390811
17. Sun Y, Du W, Zhou C, Zhou Y, Cao Z, Tian Y, Wang Y. A computational method for prediction of saliva-secretory proteins and its application to identification of head and neck cancer biomarkers for salivary diagnosis. *IEEE Trans Nanobioscience* 2015 Mar;14(2):167-74. doi: 10.1109/TNB.2015.2395143.
18. Zolotukhin S. Metabolic hormones in saliva: origins and functions. *Oral Dis*. 2013 Apr; 19(3): 219–229. Published online 2012 Sep 21. doi: 10.1111/odi.12015
19. Corstjens PL, Abrams WR, Malamud D. Detecting viruses by using salivary diagnostics. *J Am Dent Assoc*. 2012 Oct;143(10 Suppl):12S-8S. doi: 10.14219/jada.archive.2012.0338
20. Andries AC, Duong V, Ong S, Ros S, Sakuntabhai A, Horwood P, et al. Evaluation of the performances of six commercial kits designed for dengue NS1 and anti-dengue IgM, IgG and IgA detection in urine and saliva clinical specimens. *BMC Infect Dis* 2016;16(201):1-9. doi: 10.1186/s12879-016-1551-x.
21. Yoshizawa JM, Schafer CA, Schafer JJ, Farrell JJ, Paster BJ, Wong DT. Salivary biomarkers: toward future clinical and diagnostic utilities. *Clin Microbiol Rev*. 2013 Oct;26(4):781-91. doi: 10.1128/CMR.00021-13.
22. Bessonneau V, Pawliszyn J, Rappaport SM. The Saliva Exposome for Monitoring of Individuals Health Trajectories. *Environ Health Perspect*. 2017 Jul 20;125(7):077014. doi: 10.1289/EHP1011.
23. Wang J, Liang Y, Wang Y, Cui J, Liu M, Du W, Xu Y. Computational prediction of human salivary proteins from blood circulation and application to diagnostic biomarker identification. *PLoS One*. 2013 Nov 12;8(11):e80211. doi: 10.1371/journal.pone.0080211
24. Lima DP, Diniz DG, Moimaz SA, Sumida DH, Okamoto AC. Saliva: reflection of the body. *Int J Infect Dis* 2010;14:184-8. doi: 10.1016/j.ijid.2009.04.022.
25. MacDonald M, Ghani NA, Wan Y, Cooper-White J, Dimeski G, Punyadeera C. Profiling of immunoglobulins in resting and mechanically stimulated saliva. *Bioanalysis* 2014 Mar;6(5):697-704. doi: 10.4155/bio.14.21

Correspondência

Ana Paula Rios Santana de Oliveira
Faculdade Nobre de Feira de Santana- FAN
Av. Maria Quitéria, 2116 - Centro
44001-008 – Feira de Santana-BA, Brasil

Os biomarcadores ideais para o rastreamento de câncer de mama e de pulmão: uma revisão da literatura

The ideal markers for breast and lung cancer screening: a literature review

Davilyn Conte¹

Gisele da Silva da Fonseca²

Resumo

Os biomarcadores tumorais em sua maioria são proteínas ou pedaços de proteínas incluindo antígenos de superfície celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas e hormônios. O objetivo desse trabalho é revisar quais são os biomarcadores ideais para o rastreamento de câncer de mama e do câncer de pulmão. A busca foi desenvolvida nos meses de fevereiro a março de 2020 através das seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em saúde (BVS), SciELO, PubMed, e o Google acadêmico. Ao todo foram encontrados 28 artigos, sendo artigos originais, revisões e resumos científicos. Os biomarcadores tumorais ideais para o rastreamento de câncer de mama são os receptores hormonais o estrógeno e a progesterona, Carc B2, Catepsina D, e CA 15.3. Já os biomarcadores tumorais para o rastreamento do câncer de pulmão são os CEA (antígeno carcinoembrionário), TPA (antígeno polipeptídico tecidual), SCC-Ag (antígeno de carcinoma de células escamosas), Chr A (cromogranina A) e o NSE (enolase neurônio-específica). Conclui-se mediante a realização da revisão bibliográfica, que o estudo dos biomarcadores tumorais tem se mostrado de grande importância no rastreamento do câncer de mama e de pulmão. São eles que orientam a conduta quanto ao prognóstico, grau de estadiamento, tratamento e posteriormente para acompanhar a sua eficácia.

Palavras-chave

Biomarcadores; neoplasias; pulmão; mama

INTRODUÇÃO

O câncer é o nome dado a um conjunto de mais de cem doenças⁽¹⁾ desencadeadas por células que perderam seu controle e que não vão conseguir ativar a morte celular programada por apoptose, sofrendo sucessivas mitoses descontroladamente na formação de tecidos em excesso.⁽²⁾ Esses tecidos são chamados de tumores, e podem se espalhar para diversas regiões do corpo quando classificados como um crescimento canceroso ou tumor maligno. Já um crescimento não canceroso benigno não se espalha para as outras regiões do corpo.⁽²⁾ Segundo Gadelha et al.,⁽³⁾ o câncer pode ser definido como um conjunto de doenças de diferentes localizações e tipos morfológicos, porém com duas características presentes em todas as suas variantes: ocorre o crescimento celular descontrolado e a capacidade de extensão para um outro tecido fora o de origem.

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) divulga novos dados sobre a doença que pode atingir 625 mil pessoas em

2020 no Brasil. Desses 625 mil novos casos 50,3% deverão ocorrer em homens e 49,7% em mulheres. O INCA ainda ressalta que a prevenção continua sendo a melhor forma de evitar a doença, já que aproximadamente um terço dos casos novos poderiam ser evitados pela redução ou mesmo a eliminação de fatores de risco ambientais e os relacionados a hábitos de vida.⁽⁴⁾ Se não adotadas medidas de prevenção, 6 milhões de pessoas poderão morrer até 2025 de forma prematura pela doença.⁽⁴⁾

Os biomarcadores tumorais em sua maioria são proteínas ou pedaços de proteínas⁽⁴⁾ incluindo antígenos de superfície celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas e hormônios.⁽⁵⁾ Esses biomarcadores tumorais são macromoléculas presentes no tumor, no sangue ou em outros líquidos biológicos, cujo aparecimento ou alterações em suas concentrações estão relacionados com a gênese e o crescimento das células neoplásicas.⁽⁶⁾ Essas substâncias funcionam como indicadores da presença de câncer, e podem ser produzidas diretamente pelo tumor ou pelo organismo, em resposta à presença desse tumor.⁽⁷⁾

¹ Biomédica. Graduada pelo Centro Universitário - Caxias do Sul, RS, Brasil.

² Biomédica. Graduada pelo Centro Universitário - Caxias do Sul, RS, Brasil.

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

Recebido em 05/11/2020

Aprovado em 14/01/2021

DOI: 10.21877/2448-3877.202101974

Esses biomarcadores podem ser úteis no manejo clínico dos pacientes com câncer, auxiliando nos processos de diagnóstico, estadiamento, avaliação de resposta terapêutica, detecção de recidivas e prognósticos,^(7,8) além de auxiliar no desenvolvimento de novas modalidades de tratamento.⁽⁹⁾ Podem ser caracterizados ou quantificados por meios bioquímicos ou imunoistoquímicos nos tecidos ou no sangue, e por testes genéticos para pesquisas de oncogênese, genes supressores de tumores e alterações genéticas. Cada biomarcador tumoral tem um valor de referência determinado, taxas acima do valor de referência, apresentadas por pacientes deverão ser investigadas. O biomarcador ideal reúne as características de diagnóstico precoce de neoplasias e de sua origem, estabelecimento da extensão da doença, monitorização da resposta terapêutica e detecção precoce de recidiva.⁽¹⁰⁾

O biomarcador tumoral perfeito seria aquele que apenas se elevasse em caso de câncer, porém grande parte dos biomarcadores se altera também com situações fisiológicas como no caso a gravidez. Além disso, o biomarcador deverá garantir uma leitura de fase em que o câncer se encontra, indicando um prognóstico e uma relação com a efetividade do tratamento.⁽¹¹⁾ Até o momento, nenhum biomarcador tumoral atendeu a todos os requisitos que o tornariam 100% eficaz, mas inúmeras pesquisas na área vêm garantindo avanços importantes.⁽¹²⁾

O câncer de mama tornou-se de grande importância para saúde pública, sendo relacionado à principal causa de mortalidade por câncer entre mulheres no País. Pode ocorrer por diversos fatores, dentre eles: histórico familiar, susceptibilidade genética, idade, menstruação precoce, menopausa, ausência de gravidez, obesidade e a reposição hormonal. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), estima-se que para os anos de 2018-2019 sejam diagnosticados 59.700 novos casos de câncer de mama no Brasil. O câncer de mama apresenta diversos biomarcadores tumorais que podem ser encontrados em diferentes estágios do desenvolvimento do tumor desde o início até a possível cura. Alguns biomarcadores tumorais que são importantes para o diagnóstico do câncer de mama como os receptores de hormônios estrógeno e a progesterona, Cerb B2, Catepsina D e CA 15.3.

O câncer de pulmão é o segundo mais comum em homens e mulheres no Brasil, representando cerca de 13% dos novos casos de câncer. Aproximadamente 85% dos casos diagnosticados com câncer de pulmão estão relacionados ao tabagismo e exposição passiva ao tabaco, se tornando um importante fator de risco para o desenvolvimento da doença.⁽¹²⁾ O uso de biomarcadores moleculares tem sido auspicioso no rastreio das neoplasias pulmonares.⁽¹³⁾ Na neoplasia de pulmão, os biomarcadores biológicos mais utilizados são: antígeno carcinoembrionário (CEA), antígeno polipeptídeo tecidual (TPA), antígeno do carcinoma de células escamosas

(SCC-Ag), cromogranina A (Chr A), enolase neurônio-específica (NSE). Neste sentido, o objetivo deste trabalho será revisar os biobiomarcadores ideais para o rastreamento do câncer de mama e o câncer de pulmão.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa exploratória de caráter bibliográfico, apoiada nos artigos científicos publicados por autores que associem os biomarcadores tumorais correlacionando-os com a investigação dos cânceres. Uma pesquisa exploratória tem o intuito de tornar o problema mais explícito e seu principal objetivo é o aprimoramento de ideias ou descobertas de intuições.⁽¹⁴⁾ O estudo em questão apresentará uma trajetória bibliográfica a ser percorrida e se apoiará nas leituras exploratórias e seletivas de material de pesquisa, contribuindo para o processo de síntese e análise de vários estudos, criando um corpo de leitura compreensível.

Para as buscas foram utilizadas as seguintes palavras-chaves: biomarcadores tumorais; neoplasias; diagnóstico. A busca foi desenvolvida nos meses de fevereiro a março de 2020 através das seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em saúde (BVS), SciELO, PubMed, e o Google acadêmico. Ao todo foram encontrados 28 artigos, sendo artigos originais, revisões, resumos científicos. Após a seleção das publicações que atenderem aos critérios de inclusão, realizou-se a coleta de dados de interesse (autores, data, periódico de publicação, objetivos e os principais resultados). Os artigos que não correlacionavam biomarcadores tumorais e cânceres foram excluídos da pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

O câncer de mama e os principais biomarcadores tumorais (Receptores hormonais, o estrógeno e a progesterona, Cerb B2, Catepsina D, CA 15.3).

Os receptores hormonais, os receptores de estrógeno e progesterona, são biomarcadores associados aos tecidos onde estão presentes na superfície das células como proteínas que são específicas para cada hormônio, e os mais estudados em neoplasias mamárias são o estrógeno e a progesterona.⁽¹⁵⁾

O oncogene Cerb B2 pertence à família de receptores de membrana cujo domínio extracelular pode ser identificado por meio de dosagem em cultura ou liberado na circulação. Este é amplificado e hiperexpresso em 20% a 40% dos carcinomas primários de mama, tendo seu papel nesta neoplasia investigado, porém os resultados se mantêm controversos. A correlação entre o Cerb B2 e o prognóstico de câncer de mama tem sido examinado, contudo é considerável atenção à recidiva tumoral e à so-

brevia de pacientes. Entretanto, é um fator importante em pacientes em tratamento de câncer de mama cujos tumores exibem expressão aumentada desse biomarcador e podem ter benefício com altas doses de quimioterapia.⁽¹⁵⁾ O Cerb 2 tem sido estudado em carcinomas de mama desde que Slamon et al.,⁽²²⁾ demonstraram uma associação entre a sua amplificação e o mau prognóstico.

A catepsina D é uma endoprotease lisossomal ácida, que pode ser encontrada praticamente em todas as células dos mamíferos, sendo um biomarcador tumoral muito estudado no câncer de mama. A função fisiológica da catepsina D é desconhecida, mas parece estar envolvida na degradação das proteínas teciduais, ou seja, tanto em condições normais como patológicas. O seu papel na carcinogênese está associado à estimulação de DNA e mitose durante a regeneração tecidual e, devido ao seu poder proteolítico, facilitaria a disseminação tumoral, por digestão de proteoglicanos da matriz intersticial e a membrana basal.⁽¹⁶⁾ Estas evidências levaram à elaboração da hipótese de que a secreção de catepsina D pelas células tumorais facilitaria a iniciação e progressão do processo metastático.⁽¹⁷⁾ Segundo Nakopoulou et al.,⁽¹⁸⁾ a catepsina D é uma proteína claramente associada à invasividade tumoral e à presença de metástases para linfonodos axilares. Porém, alguns estudos têm demonstrado que altos níveis de catepsina D se associam com pior prognóstico para essa neoplasia,^(19,20) e a maioria dos autores não encontrou associação entre o alto grau histológico e a positividade para catepsina D.⁽²¹⁾

O CA 15.3 é um dos biomarcadores mais específicos e se torna superior ao CEA (antígeno carcinoma embrionário). Sua sensibilidade varia de acordo com a massa tumoral e o estado clínico do paciente. Na sua fase inicial, 23% dos casos apresentam aumento na sua grande utilização para o prognóstico no retorno do câncer antes de ocorrer os sinais em até um ano e um mês nestes casos se aconselha a dose sérica de CA 15.3 a certos tipos de neoplasias como: câncer de mama, ovário, colo útero e pulmão. Em outros níveis são observados diferentes tipos de hepatite crônica, tuberculose, lúpus e a sarcoidose. Entende-se que o CA 15.3 não é seguro para apresentar um diagnóstico preciso.

Câncer de pulmão e os principais biomarcadores tumorais (CEA, TPA, SCC-Ag, Chr A e NSE)

O antígeno carcinoembrionário (CEA), foi descrito em 1965 por Gold e Freedman, sendo definido como uma glicoproteína ácida oncofetal de 200 kDa. Está presente no epitélio gastrointestinal que muda eletroforicamente na área b-globulina, que normalmente é associado aos carcinomas do sistema digestório, pulmão e mama.^(23,24)

O antígeno polipeptídico tecidual (TPA) é útil na avaliação de neoplasias da bexiga, do mesotelioma, na asbestose e do câncer de pulmão. É caracterizado por um

conjunto de moléculas de peso molecular que varia de 22 a 45 kDa. Eleva-se nos tecidos em divisão ativa, também em proliferações malignas de origem epitelial, mas não em tumores necrosados ou estabilizados. Contrariamente de outros biomarcadores tumorais, sua taxa não está relacionada à massa tumoral e sim à atividade proliferativa.⁽²⁵⁾ O antígeno de carcinoma de células escamosas (SCC-Ag) caracteriza-se por uma subfração de antígenos que estão associados aos carcinomas de células escamosas e é frequentemente utilizado como marcador no carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, pulmão, esôfago, dentre outros.⁽²⁶⁾

A cromogranina A é uma glicoproteína secretada pelos tecidos neuroendócrinos, é um marcador relacionado com o avanço da doença, resposta à terapia, recidiva da neoplasia e com o tamanho do tumor. A cromogranina A pode elevar-se em tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos, em doenças endócrinas e gastrointestinais, cânceres não gastrointestinais, como o câncer de pulmão.⁽²⁷⁾ O uso da enolase neurônio-específica (NSE) como marcador tumoral de pulmão iniciou em 1980 a partir de estudos de Cole e colaboradores, descrevendo a NSE como um marcador histoquímico das células pulmonares que apresentam distinção neuroendócrina.⁽²⁸⁾ A determinação sérica da NSE parece ser um instrumento valioso para o diagnóstico de carcinoma de pulmão de pequenas células, combinando aceitável sensibilidade com alto grau de especificidade.^(29,30)

CONCLUSÃO

Conclui-se, mediante a realização da revisão bibliográfica, que o estudo dos biomarcadores tumorais tem se mostrado de grande importância no rastreamento do câncer de mama e de pulmão. São eles que orientam a conduta quanto ao prognóstico, grau de estadiamento, tratamento e posteriormente para acompanhar a sua eficácia. Há uma diversidade de biomarcadores tumorais, é necessário conhecimento para identificação do marcador mais eficiente conforme o tipo de neoplasia. Devem vir acompanhados de outros métodos complementares.

Abstract

Most tumor biomarkers are proteins or pieces of protein including cell surface antigens, cytoplasmic proteins, enzymes and hormones. The purpose of this work is to review what are the ideal biomarkers for screening for breast cancer and lung cancer. The search was developed from February to March 2020 through the following databases: Virtual Health Library (VHL), SciELO, PubMed and Google Academic. In all, 28 articles were found, including original articles, reviews, scientific abstracts. The ideal tumor biomarkers for breast cancer screening are the hormone receptors estrogen and progesterone, Cerb B2, Cathepsin D, CA 15.3. The tumor biomarkers for lung cancer screening are CEA (carcinoembryonic antigen), TPA (tissue polypeptide antigen), SCC-Ag (squamous cell carcinoma antigen), Chr A (chromogranin A) and NSE (neuron enolase -specific). It is concluded that by carrying out this literature review, in which the

study of tumor biomarkers has shown to be of great importance in screening for breast and lung cancer. They are the ones who guide the conduct regarding prognosis degree of staging, treatment and subsequently to monitor its effectiveness.

Keywords

Biomarkers; neoplasm; lung; breast

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar. Câncer. Disponível em: < <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/loquee>>. Acesso em 03 de março de 2020.
2. Tortora Gerard J. Corpo Humano: Fundamentos de anatomia e fisiologia. 4 ed. Porto Alegre: Artmed Editora, p.55, 2000.
3. Gadelha MIP, Costa MR, Almeida RT. Estadiamento de tumores malignos- análise e sugestões a partir de dados da APAC. Revista brasileira de Cancerologia, 2005. 51(3):193-199.
4. Dados divulgados em coletiva de imprensa do INCA para o lançamento da Estimativa 2020. Rio de Janeiro, 4 de fevereiro de 2020. Documento disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Sociedade brasileira de medicina de família e comunidade- Disponível em: <https://www.sbmfc.org.br/noticias/estimativa-2020-cancer-no-brasil/acesso-em-17-de-março-de-2020>.
5. Mattos LL, Machado LN, Sugiyama MM, Bozzetti RM, Pinhal MAS. Tecnologia aplicada na detecção de biomarcadores tumorais. Arq méd ABC. 2005; 30(1):19-25.
6. Capelozzi VL. Entendendo o papel de biomarcadores biológicos no câncer de pulmão. J Pneumol. 2001; 27(6):321-28.
7. Silveira AS. Câncer ginecológico: Diagnóstico e tratamento. In: Gil RA. Fatores prognósticos, preditivos e biomarcadores tumorais no câncer ginecológico. Florianópolis: UFSC; 2005: 135-52.
8. Alonzo TA. Standards for reporting prognostic tumor marker studies. J Clin Oncol. 2005; 23(36):9053-9054.
9. Pacheco FA, Paschol MEM, Carvalho MGC. Biomarcadores tumorais no câncer de pulmão: um caminho para uma terapia biológica. J Pneumol. 2002; 28(3):143-49.
10. Reis FJC. Rastreamento e diagnóstico das neoplasias de ovário: papel dos biomarcadores tumorais. Rev Bras Ginecol Obstet. 2005; 27(4):222-27.
11. Solnica, Bogdan. Not easy to became a tumor marker. Pol Arch Med Wewn. 2016; 126(11): 845-846.
12. Almeida, José Ricardo Chamhum et al. Biomarcadores tumorais: Revisão de Literatura. Revista Brasileira de Cancerologia 2007; 53(3):305-316.
13. Instituto Nacional do Câncer - Câncer de Pulmão- Disponível em www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pulmao acesso em 17 de março de 2020.
14. Silva HAP, Mainenti P, Laizo A. O papel de biomarcadores tumorais no câncer de pulmão: revisão da literatura. Rev Med Minas Gerais 201.
15. Almeida JRC, Pedrosa NL, Leite JB, Fleming TRP, Carvalho VH, Cardoso AAA. Biomarcadores tumorais: revisão de literatura. Revista Brasileira de Cancerologia 2007; 53(3):305-316.
16. Eisenberg ALA, Koifman S. Câncer de mama: biomarcadores tumorais (revisão de literatura) . Revista Brasileira de Cancerologia, 2001, 47(4): 377-88.
17. Derossi DR, Bacchi CE. Cathepsina D em carcinoma de mama: correlação com grau histológico e receptor de estrógeno. J Bras Patol. 1995;31:100-105.
18. Nakopoulou L, Lazaris AC, Baltas D, Giannopoulou I, Kavantzias N, Tzonou A. Prognostic evaluation of estrogenregulated protein immunoreactivity in ductal invasive breast cancer. Virchows Archiv. 1995;427:33-40.

19. Göhring UJ, Scharl A, Thelen U, Ahr A, Crombach G, Titius BR. Prognostic value of cathepsin D in breast cancer: comparison of immunohistochemical and immunoradiometric detection methods. J Clin Pathol. 1996;49(1):57-64. doi: 10.1136/jcp.49.1.57.
20. Pujol P, Maudelonde T, Daures JP, Rouanet P, Brouillet JP, Pujol H, et al. A prospective study of the prognostic value of cathepsin D levels in breast cancer cytosol. Cancer. 1993;71(6):2006-2012. doi: 10.1002/1097-0142(19930315)71:6<2006::aid-cnrcr2820710614>3.0.co;2-q
21. J Isola J, Weitz S, Visakorpi T, Holli K, Shea R, Khabbaz N, et al. Cathepsin D expression detected by immunohistochemistry has independent prognostic value in axillary node-negative breast cancer. J Clin Oncol. 1993;11:36-43.
22. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al., Studies of the her 2- neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. Science. 1989; 235: 177-82.
23. Simonetti AC, Melo de Lima HJ, Andrade Barbosa CE, de Vasconcelos Soares V. Variações dos valores séricos do CEA, bilirrubinas e aminotransferases em indivíduos oncológicos. Rev. Bras. An. Clin. 2017.
24. Hoskovec D, Varga J, Konecná E, Antos F. Levels of CEA and Ca 19- 9 in the sera and peritoneal cavity in patients with gastric and pancreatic cancers. Acta Cirúrgica Brasileira - 2012, Vol. 27 (6).
25. Antígeno Tissular Polipeptídico - Câncer de Bexiga- Exames afins. Disponível em ciriades@yahoo.com
26. Fu J, Wang W, Wang Y, Liu Ch, Wang P. The role of squamous cell carcinoma antigen (SCC Ag) in outcome prediction after concurrent chemoradiotherapy and treatment decisions for patients with cervical cancer. Radiation Oncology (2019) 14:146 doi.org/10.1186/s13014-019-1355-4.
27. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M. Chromogranin A-biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. Ann Surg Oncol. Sep. 2010; 17 (9): 2427-43. doi: 10.1245 / s10434-010-1006-3.
28. Fleury medicina e saúde- Novo método de dosagem de cromogranina A por proteômica direcionada entra em rotina no Fleury. Revista Médica Ed. 3 - 2018. Disponível em: www.fleury.com.br/medico/artigos-cientificos/novo-metodo-de-dosagem-de-cromogranina-a-por-proteomica-direcionada-entra-em-rotina-no-fleury-revista-m.
29. Silva Junior CT, Cardoso GP, Araujo EG. Avaliação preliminar da enolase neurônio-específica para o diagnóstico diferencial na síndrome do derrame pleural. Pulmão RJ 2008;17(1):13-17.
30. Esscher T, Steinholtz L, Bergh J, Nöu E, Nilsson K, Pahlman S. Neurone specific enolase: a useful diagnostic serum marker for small cell lung carcinoma of the lung. Thorax. 1985;40:85-90. doi: 10.1136/thx.40.2.85.

Correspondência

Davilyn Conte

*Faculdade da Serra Gaúcha (FSG) - Centro Universitário
Rua Os Dezoito do Forte, 2366 - Centro
95020-472 – Caxias do Sul-RS, Brasil*

Prevalência sorológica do vírus da Hepatite C na região carbonífera do Rio Grande do Sul

Serological prevalence of Hepatitis C virus in carboniferous region of Rio Grande do Sul

Cleomara Vieira Almeida

Resumo

Objetivo: Estimar a prevalência sorológica de pacientes portadores do HCV na Região Carbonífera do Rio Grande do Sul. **Métodos:** Foram coletados 1.136 dados de pacientes que realizaram exame sorológico para HCV em um laboratório localizado na Região Carbonífera do Rio Grande do Sul durante o período de janeiro de 2017 a julho de 2018. **Resultados:** Identificaram-se 29 (2,6%) pacientes com o HCV, sendo que o maior número de infectados são do sexo masculino, com uma prevalência maior na cidade de Arroio dos Ratos. **Conclusão:** Os resultados podem servir de base para se desenvolverem ações de promoção da saúde, prevenção e assistência aos pacientes com HCV, reforçando a vigilância epidemiológica e sanitária.

Palavras-chave

Hepatite C; sorologia; prevalência

INTRODUÇÃO

Em 1989, mediante sucessivos estudos de biologia molecular, Qui-Lim-Choo, George Kuo, Daniel Bradley e Michael Houghton, após seis anos de intensa investigação (1982-1988), identificaram o genoma de um agente viral que revelou a presença do maior causador de doenças hepáticas, o vírus da hepatite C (HCV). A suspeita do vírus surgiu nos anos 70 quando foram relatados vários casos de indivíduos infectados com um agente infeccioso diferente dos vírus da hepatite A e B (HAV e HBV), que causava hepatite crônica e era frequentemente transmitido por sangue e produtos sanguíneos.⁽¹⁻³⁾

A decodificação do genoma do HCV, no ano de 1989, a partir de um clone derivado de um paciente infectado por um vírus causador da então denominada hepatite não A não B, facilitou a compreensão da biologia viral e permitiu o desenvolvimento de todos os testes laboratoriais para detecção, identificação e caracterização deste vírus.⁽⁴⁻⁶⁾ Com a introdução da terapia para as hepatites causadas pelo HCV, principalmente o emprego de Interferon e Ribavirina, constatou-se uma grande variabilidade quanto à resposta terapêutica obtida.⁽⁷⁾

Estudos recentes têm atribuído esta variabilidade à existência de tipos de HCV mais ou menos sensíveis à terapia. Entre os seis genótipos caracterizados (nomeados

de 1 a 6 e subclassificados em subtipos 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a, 4a, 4d, 5a e 6a), os HCV de genótipo 1 estão ligados a um prognóstico desfavorável, além de apresentarem pior resposta ao tratamento, enquanto que os HCV do tipo 2 e 3 apresentam uma melhor resposta aos medicamentos. Por este motivo, o tratamento de pacientes com genótipos 2 e 3 pode ser feito por apenas seis meses, dependendo da carga viral, enquanto que os pacientes com genótipo 1 devem ser sempre tratados por um ano. A determinação do genótipo do HCV por PCR e sequenciamento é indicado para a determinação do tratamento de portadores do HCV.⁽⁷⁾

Habitualmente, a hepatite C é diagnosticada em sua fase crônica. Como os sintomas são muitas vezes escassos e inespecíficos, quando ocorrem são sintomas de resfriado ou gripe, elevação dos níveis de enzimas hepáticas, fadiga (cansaço muscular), perda de apetite, dores nas articulações ou musculares e náuseas. A doença evolui durante décadas sem diagnóstico.^(8,9)

A epidemiologia do HCV não é homogênea no cenário nacional. No início da epidemia, o desconhecimento da doença e a falta de exame para o diagnóstico dos portadores assintomáticos levaram à maior concentração da doença em indivíduos submetidos à transfusão de sangue e hemoderivados. As regiões em que o uso de drogas injetáveis era frequente abrigam também maior número de portadores do HCV.⁽¹⁰⁻¹³⁾

Biomédica. Ulbra. Canoas-RS, Brasil.

Instituição: Universidade Luterana do Brasil. Canoas-RS, Brasil.

Recebido em 05/11/2020

Aprovado em 14/01/2021

DOI: 10.21877/2448-3877.202100949

A infecção pelo HCV é atualmente considerada como um grande problema também de saúde pública. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) estimam que 170 a 200 milhões de pessoas no mundo estejam infectadas pelo HCV. No Brasil, o inquérito epidemiológico de âmbito nacional realizado pela Sociedade Brasileira de Hepatologia apontou prevalência de 1,23% entre 1.173.406 doadores de sangue. No entanto, dados da OMS estimam que 2,5% a 4,9% da população em geral esteja infectada pelo HCV, podendo corresponder à existência de 3,9 a 7,6 milhões de portadores crônicos do vírus no Brasil. Com relação ao genótipo, 64% possuíam o genótipo 1, 33% o genótipo 3 e 3% os genótipos 2 e 4.^(10,12)

De 1999 a 2015, foram notificados 289.459 casos de HCV no Brasil. Do total de casos nesse período, 64,2% foram contabilizados na região sudeste, 24,2% na região sul, 5,6% na região nordeste, 3,2% na região centro-oeste e 2,7% na região norte.⁽⁵⁾ Do ano 2000 até 2014, foram identificados 42.383 óbitos associados ao HCV. Dentre eles, 54,4% tiveram o HCV como causa básica, sendo 57,0% registrados no Sudeste, 23,6% no Sul, 10,6% no Nordeste, 4,5% no Norte e 4,2% no Centro-Oeste.⁽¹⁴⁾

O presente estudo teve como objetivo estimar a prevalência sorológica e fatores de risco para o HCV da Região Carbonífera do Rio Grande do Sul. O presente estudo possui aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Luterana do Brasil, sob o número de CAAE 13308019.9.0000.534.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram coletados 1.136 dados de prontuários de pacientes que realizaram exame sorológico para HCV em um laboratório localizado na Região Carbonífera do Rio Grande do Sul durante o período de janeiro de 2017 a julho de 2018. A metodologia empregada no exame de Anti-HCV foi a quimioluminescência.

Dos laudos, foram analisadas as variáveis socio-demográficas, incluindo sexo, faixa etária, cidade de origem e variáveis clínicas, como a realização da vacina H1N1.

Os dados foram compilados e analisados através do *software* SPSS® (23.0 version, Chicago, IL Statistical Package for the Social Sciences). As avaliações de possíveis diferenças estatísticas entre as variáveis qualitativas foram verificadas pelo teste qui-quadrado de Pearson. O tipo de distribuição da variável idade foi verificado pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e a comparação entre os grupos foi efetuada pelo teste t de Student para amostras independentes. Todas as análises foram bilaterais com nível de significância pré-estabelecido para o erro α de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Os resultados do presente estudo estão apresentados na Tabela 1 e no Gráfico 1.

Tabela 1 - Resultados encontrados sobre os pacientes que realizaram exame Anti-HCV.

Variáveis	HCV						Valor de p
	Total (n = 1136)		Reagente (n = 29)		Não Reagente (1107)		
	n	%	N	%	N	%	
Sexo							
Masculino	226	19,9	15	51,7	211	19,1	<0,01
Feminino	910	80,1	14	48,3	896	80,9	
Cidade de origem							
Butiá	541	47,6	8	27,6	533	48,1	<0,01
Minas do Leão	259	22,8	2	6,9	257	23,2	
Arroio dos Ratos	145	12,8	13	44,8	132	11,9	
Triunfo	191	16,8	6	20,7	185	16,7	
Vacina H1N1*							
Vacinado	285	29,8	6	37,5	279	29,7	0,58
Não Vacinado	670	70,2	10	62,5	660	70,3	
Idade (média \pm DP)	35,9 \pm 15,7		47,7 \pm 12,1		35,7 \pm 15,7		<0,01

*Há dados faltantes (*missings*);

Os valores de p significativos estão destacados em negrito. Dados qualitativos foram comparados pelo teste qui-quadrado de Pearson. O teste t de Student para amostras independentes foi empregado para comparar as idades entre os grupos (HCV reagente vs HCV não reagente).

DP: Desvio padrão.

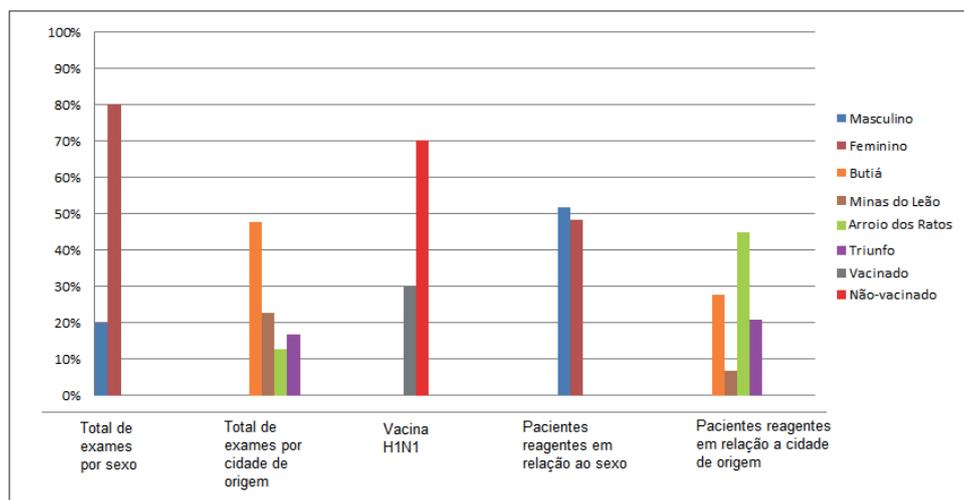


Gráfico 1. Resultados encontrados sobre os pacientes que realizaram exame Anti-HCV. Fonte: autoral.

Foram analisados 1.136 laudos de exames para detecção de HCV, predominando o mês de agosto de 2017 como o mês com mais realização de exames (7,1%) e o mês de fevereiro de 2017 com menos exames efetuados (3,7%).

Sobre o perfil sociodemográfico, observou-se que o sexo feminino realizou mais exames (80,1%) comparados ao sexo masculino (19,9%) tendo uma idade média no momento da realização do exame de 35,9 anos (DP \pm 15,7), apresentando um maior número de pacientes na cidade de Butiá (47,6%), seguida de Minas do Leão (22,8%), Triunfo (16,8%) e Arroio dos Ratos (12,8%). Quanto à variável clínica, procedeu a não vacinação da H1N1 (70,2%).

Em relação à variável do vírus da Hepatite C, 29 (2,6%) apresentaram resultados reagentes enquanto 1.107 (97,4%) não reagentes. Considerando os pacientes reagentes para a detecção do Anti-HCV, constatou-se que houve predomínio do sexo masculino 15 (51,7%), seguido das mulheres 14 (48,3%).

Quanto a cidade de origem dos pacientes observou-se que a cidade de Arroio dos Ratos tem uma prevalência maior para presença do vírus HCV, 13 (44,8%), seguida por Butiá, 8 (27,6%), Triunfo, 6 (20,7%) e Minas do Leão, 2 (6,9%).

DISCUSSÃO

O presente estudo foi realizado com pacientes atendidos em um laboratório da Região Carbonífera do Rio Grande do Sul, para a detecção da prevalência da presença do HCV. A doença evolui durante décadas sem diagnóstico. Em geral, o diagnóstico específico ocorre após teste sorológico de rotina ou por doação de sangue⁽¹⁰⁾.

Neste estudo utilizamos a metodologia de quimio-luminescência com uma sensibilidade de \geq 98% e especificidade de \geq 97% em todos os exames realizados. A utilização de diferentes métodos de imunodiagnóstico traz uma grande

variabilidade de especificidade e sensibilidade e assim, consequentemente, resultados divergentes.⁽¹⁶⁾

Resultados falso-positivos podem ser decorrentes de problemas técnicos no procedimento do exame ou de alterações biológicas no indivíduo e que determinam reatividade, independente da condição investigada. Entre as causas de origem técnica, podemos citar: contaminação de ponteiras, contaminação da reação por soros vizinhos fortemente positivos, troca de amostras, ciclos repetidos de congelamento e descongelamento das amostras, pipetagens de baixa acurácia, inativação da amostra a 56°C e transporte ou armazenamento inadequado das amostras ou dos kits.^(17,18)

É importante salientar que nem todos os casos de reações falso-positivas tem a sua causa definida ou podem ser evitados. Além disso, tais causas podem variar ou não, de acordo com os métodos utilizados. No entanto, em populações de baixo risco, como doadores de sangue e população geral, o teste tem baixo valor preditivo positivo, gerando exames falso-positivos em pessoas que nunca foram expostas ao HCV.⁽¹⁸⁾

Com relação aos resultados falso-negativos, é importante mencionar a sensibilidade do teste como uma das principais causas, em função das diferentes capacidades de detecção dos kits, da ocorrência do período de janela imunológica ou da variabilidade na constituição antigênica dos conjuntos de diagnóstico. Entre as causas de ordem técnica como fatores que contribuem para o aparecimento de resultados falso-negativos, podemos citar: a troca da amostra, o uso de reagentes fora do prazo de validade, a utilização de equipamentos desajustados, pipetagem incorreta e o transporte ou armazenamento inadequado das amostras ou dos kits.⁽²⁶⁾

Todo resultado de um teste anti-HCV positivo deve ser obrigatoriamente seguido por um teste RNA/HCV (carga viral ou biologia molecular) a fim de confirmar se o indivíduo está realmente infectado, para então poder o paciente ser

encaminhado para cuidados e tratamento para evitar a morbidade e mortalidade associadas à infecção pelo HCV.⁽¹⁸⁾

Dados da Organização Mundial da Saúde estimam que de 2,5% a 4,9% da população brasileira esteja infectada pelo HCV, significando 3,9 a 7,6 milhões de pessoas com risco de desenvolver cirrose ou hepatocarcinoma. Estima-se também que no Brasil de 20% a 58% dos pacientes com hepatopatia crônica têm anticorpos contra o HCV.⁽¹⁰⁾ Neste estudo foi encontrada uma prevalência de 2,6% de pacientes reagentes para o HCV, o que condiz com os dados da OMS.

Um estudo de base populacional sobre as infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais brasileiras encontrou as seguintes prevalências de Anti-HCV reagente: 2,1% na região norte; 0,7% no Nordeste; 1,3% no Centro-Oeste; 1,3% no Sudeste; 1,2% na região sul; e 0,8% no Distrito Federal. O fator de risco mais relevante encontrado na população de 13 a 69 anos foi o uso de drogas.⁽¹⁰⁾ Neste estudo não foi possível encontrar a forma de contaminação dos pacientes, pois não se obteve acesso a esta informação na planilha de dados analisados.

Segundo o panorama das hepatites virais, as maiores taxas de detecção são observadas em homens com 58% de casos confirmados no Rio Grande do Sul.⁽¹⁹⁾ No estudo foi revelado que a prevalência maior de pacientes com o vírus HCV foi do sexo masculino com 51,7%. Uma das hipóteses para esse número ser elevado no sexo masculino pode estar relacionada com a falta de uso de preservativo em relações sexuais, uso compartilhado de aparelho de barbear e o uso de drogas injetáveis. Ainda, o mesmo estudo permite inferir que a faixa etária que apresentou o maior número de casos foi de 40 a 69 anos,⁽¹⁹⁾ corroborando com esta pesquisa, que indica uma idade média de 47,7 (\pm 12,1) anos entre os pacientes positivos.

Um estudo realizado na Universidade Federal do Pará, Fecury A. (2011), sobre a prevalência do HCV, revela que as dosagens das transaminases (ALT e AST), γ -GT e fosfatase alcalina não se mostraram bons marcadores para avaliar o grau de alteração da função hepática de pacientes portadores de infecção pelo HCV. Trabalhos relatados na literatura, como os de Marquesine et al. (2008) e Pereira et al. (2005) indicaram resultados semelhantes e Boulaajaj et al. (2005) afirmaram que aproximadamente metade dos pacientes com hepatite crônica têm transaminases normais.⁽²⁰⁻²⁴⁾ Nos resultados reagentes encontrados no presente estudo nem todos tinham exames bioquímicos, porém, alguns apresentaram alterações em exames complementares para diagnóstico de lesão hepatocelular. O estudo também indica que a maioria dos pacientes reagentes para HCV não obteve alterações bioquímicas em seus exames complementares, ou seja, provavelmente ainda não tiveram sintomas clínicos para hepatite C.

Podem ocorrer resultados falso-positivos nos testes sorológicos que utilizam o método ELISA para detectar

anticorpos contra HIV-1, hepatite C e, especialmente, HTLV-1 após vacinação contra gripe. Esses resultados falsos-positivos transitórios podem ser causados por reatividade cruzada da IgM produzida em resposta à vacina. Por essa razão, o diagnóstico definitivo de infecção por HIV-1, hepatite C ou HTLV-1 requer a confirmação por resultado positivo de um teste vírus-específico (por ex., Western blot ou imunoblot).⁽²⁵⁾ Entretanto, há discordância observada na literatura citada em relação ao presente estudo, pois não foi encontrada reação cruzada e/ou resultados falso-positivos da vacina H1N1 com os exames analisados para Anti-HCV.

O presente estudo demonstrou que a cidade de Arroio dos Ratos foi a que obteve o maior número de pacientes positivos para o HCV (13) 44,8%, onde também pode-se observar que a cidade de Minas do Leão teve a menor quantidade de infectados (2) 6,9%. O número de habitantes na cidade de Arroio dos Ratos, segundo dados do IBGE, indica 13.606 habitantes, dentre eles segundo dados da Superintendência dos Serviços Penitenciários (Susepe), 669 são população carcerária.^(26,27)

A infecção pelo HCV tem uma distribuição universal, com altas taxas de prevalência nos centros prisionais, onde cada vez mais a doença está se disseminando entre os detentos. A população prisional apresenta um alto risco de contrair infecções que estão relacionadas às condições de confinamento, entre elas o HCV.^(28,29) As prevalências encontradas em diversos estudos realizados entre internos são altas, variam de 3,1% a 52%, o que causa particular preocupação, justificando assim a maior prevalência em Arroio dos Ratos.

Estudos realizados em presídios brasileiros evidenciam a vulnerabilidade dessa população à transmissão parenteral de HCV e HIV por meio do uso de drogas injetáveis e a transmissão via práticas sexuais de risco, além de associarem esse quadro às condições de confinamento, marginalização e serviços de saúde precários.^(30,31)

CONCLUSÃO

Os dados obtidos apresentam relevância clínica uma vez que a prevalência sorológica de 2,6% encontrada no presente estudo está relacionada com a base populacional de 2,5% a 4,5%, bem como ao predomínio do sexo masculino com resultados reagentes para Anti-HCV.

Os resultados podem servir de base para desenvolver as ações de promoção da saúde, prevenção e assistência aos pacientes com HCV, reforçando a vigilância epidemiológica e sanitária. Desta forma, avalia-se a doença no presente e passado, possibilitando predizer o futuro risco de infecção em determinada população, consequentemente reduzindo gastos e tendo menos infectados, originando uma melhoria contínua da saúde.

O diagnóstico precoce do HCV amplia a eficácia do tratamento. Existem centros de assistência do SUS que

disponibilizam tratamento para o HCV em todos os estados do país, sendo assim, é possível alcançar a meta da OMS e eliminar novas infecções por HCV até 2030.

Abstract

Objective: In order to estimate the serological prevalence of HCV patients in the Carboniferous Region, Rio Grande do Sul. **Methods:** A total of 1,136 data were collected from patients who underwent HCV serological examination in a laboratory located in the Rio Grande do Sul Carboniferous Region from January 2017 to July 2018. **Results:** In the results, 29 (2.6%) patients were identified with HCV, most of them male, with a higher prevalence in the city of Arroio dos Ratos. **Conclusion:** The results can serve as a basis for developing health promotion, prevention and care actions for HCV patients, strengthening the epidemiological and health surveillance.

Keywords

Hepatitis C; serology; prevalence

REFERÊNCIAS

- Bezerra C. Estudo molecular do vírus da hepatite C isolados de pacientes atendidos em hospital de referência em fortaleza, Ceará. [graduado]. Universidade Federal do Ceará; 2006.
- Wilkins T, Malcolm JK, Raina D, Schade RR. Hepatitis C: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2010 Jun 1;81(11):1351-7.
- Getchell JP, Wroblewski KE, DeMaria Jr, A, Bean CL, Parker M M, Pandori M, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2013). Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratorians. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013 May 10; 62(18):362–365.
- Buriol A. Análise de marcadores laboratoriais utilizados no diagnóstico do vírus da hepatite c (HCV) em pacientes hemodialisados de Porto Alegre - RS. [mestre]. Universidade Luterana do Brasil; 2007.
- Tan SL. (Ed.). (2006). Hepatitis C viruses: genomes and molecular biology. Horizon Scientific Press.
- Ninio L, Nissani A, Meirson T, Domovitz T, Genna A, Twafrá S, et al. Hepatitis C Virus Enhances the Invasiveness of Hepatocellular Carcinoma via EGFR-Mediated Invadopodia Formation and Activation. *Cells*. 2019 Nov 5;8(11):1395. doi: 10.3390/cells8111395. PMID.
- HCV Genotipagem | Genomika Diagnósticos [Internet]. Genomika Diagnósticos. 2019 [cited 2 December 2019]. Available from: <https://www.genomika.com.br/exames/LT022/>
- Diagnósticos de hepatite C - Roche [Internet]. 2019 [cited 9 September 2019]. Available from: <https://www.roche.pt/corporate/index.cfm/infosaude/patologias/hepatite-c/diagnostico-da-hepatite-c/>
- Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlilil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA*. 2014 Aug 13;312(6):631-40. doi: 10.1001/jama.2014.7085.
- Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Distrito Federal: conitec; 2017 p. 16-72.
- Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Sep; 10(9):553-62. doi: 10.1038/nrgastro.2013.107.
- Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013 Apr;57(4):1333-42. doi: 10.1002/hep.26141.
- Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al; HALT-C Trial Group. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology*, 136(1), 138-148. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.014
- Hepatite C - Secretaria da Saúde [Internet]. Saude.pr.gov.br. 2019 [cited 9 September 2019]. Available from: <http://www.saude.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=519>.
- Indicadores e Dados Básicos das Hepatites nos Municípios Brasileiros [Internet]. Indicadoreshepatites.aids.gov.br. 2018 [cited 03 December 2018]. Available from: <http://indicadoreshepatites.aids.gov.br/>.
- da Saúde M. Manual Técnico Para O Diagnóstico Das Hepatites Virais. 2nd ed. Brasília - DF: Assessoria de Comunicação (ASCOM); 2018.
- Resultados falsos positivos no teste da hepatite C - Hepato [Internet]. 2019 [cited 1 December 2019]. Available from: <https://www.hepato.com/2017/02/resultados-falsos-positivos-no-teste-da-hepatite-c/>
- [Internet]. Bvsmms.saude.gov.br. 2019 [cited 1 December 2019]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/20diagnostico_sorologico.pdf
- Panorama das hepatites virais no rio grande do sul. Divisão de Vigilância Epidemiológica Programa Estadual de Hepatites Virais. 2018;:3-7.
- Fecury A. Vírus da hepatite c: prevalência dos genótipos, fatores de risco, alterações bioquímicas e histopatológicas de pacientes atendidos no núcleo de medicina tropical . [Graduado]. Universidade Federal do Pará; 2011.
- Marquesini G, Gonçalves NSL, Gonçalves Júnior . Prevalência dos marcadores sorológicos dos vírus da hepatite B (VHB) e da hepatite C (VHC) em hemodialisados. *Revista Panamericana de Infectologia*. v. 10, n. 1, p. 23-27, 2008.
- Pereira HMV, Cavalheiro NP, Tengan FM, Melo CE, Mello ES, Barone AA. Patients with chronic hepatitis C and normal transaminases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2005 Sep-Oct;47(5):247-51. doi: 10.1590/s0036-46652005000500002.
- Boulaajaj K, Elomari Y, Elmaliki B, Madkouri B, Zaid D, Benchemsi N. Prevalence of hepatitis C, hepatitis B and HIV infection among haemodialysis patients in Ibn-Rochd university hospital, Casablanca. *Nephrol Ther*. 2005 Nov;1(5):274-84. doi: 10.1016/j.nephro.2005.06.012. [Article in French].
- Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol*. 2016 Oct;65(4):727-733. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.015.
- [Internet]. Anvisa.gov.br. 2018 [cited 8 October 2019]. Available from: http://www.anvisa.gov.br/data/anvisa/aba_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4104872018&pIdAnexo=10550071
- [Internet]. Cidades.ibge.gov.br. 2019 [cited 16 October 2019]. Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/rs/arroio-dos-ratos/panorama>
- Penitenciária Estadual de Arroio dos Ratos | SUSEPE - Superintendência dos Serviços Penitenciários [Internet]. Susepe.rs.gov.br. 2019 [cited 1 December 2019]. Available from: http://www.susepe.rs.gov.br/conteudo.php?cod_menu=16&cod_conteudo=269
- Prevalência do HIV e HCV em presídio de Aparecida de Goiânia, Goiás. | Movimenta (ISSN 1984-4298) [Internet]. Revista.ueg.br. 2019 [cited 1 December 2019]. Available from: <https://www.revista.ueg.br/index.php/movimenta/article/view/3824>
- Rosa Fd, Carneiro M, Duro LN, Valim AR, Reuter CP, Burgos MS, et al. Prevalence of anti-HCV in an inmate population. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2012 Sep-Oct;58(5):557-60. [Article in English, Portuguese]. doi: 10.1590/s0104-42302012000500012
- de Albuquerque AC, da Silva DM, Rabelo DC, de Lucena WA, de Lima PC, Coelho MR, et al . Seroprevalence and factors associated with human immunodeficiency virus (HIV) and syphilis in inmates in the state of Pernambuco, Brazil. *Cien Saude Colet*. 2014 Jul;19(7):2125-32. doi: 10.1590/1413-81232014197.08602013. [Article in Portuguese]
- Felisberto M, Saretto AA, Wopereis S, Machado MJ, Spada C.. Prevalence of HCV infection in a prison population of the greater Florianópolis area. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019 Jul 18; 52:e20190143. doi: 10.1590/0037-8682-0143-2019.

Correspondência

Cleomara Vieira Almeida

Av. Farroupilha, 8001 - São José
92425-020 – Canoas - RS, Brasil

Perfil epidemiológico da sífilis adquirida em pacientes de um laboratório clínico universitário em Goiânia-GO, no período de 2017 a 2019

Epidemiological profile of syphilis acquired in patients of a university clinical laboratory in Goiânia-GO from 2017 to 2019

Jessica Amorim de Godoy¹

Jessika Araujo Souza De Lima¹

Leonardo Luiz Borges²

Mauro Meira de Mesquita³

Iasmim Ribeiro da Costa²

Hermínio Maurício da Rocha Sobrinho⁴

Resumo

Objetivo: A sífilis é uma doença infectocontagiosa, transmitida pela via sexual e verticalmente durante a gestação. Quando não tratada adequadamente, a doença pode permanecer no organismo por grandes períodos sem sintomas clínicos, pode evoluir atingindo múltiplos sistemas do organismo. O objetivo deste estudo foi determinar o perfil epidemiológico de usuários do Laboratório Clínico da PUC Goiás, com casos confirmados de sífilis adquirida, no período de 2017 a 2019. **Métodos:** Trata-se de uma pesquisa retrospectiva, a partir da análise dos resultados dos exames de VDRL e FTA-Abs no banco de dados eletrônico do laboratório. **Resultados:** Um total de 8.884 exames de rastreamento para sífilis adquirida foi solicitado neste período. Deste total, 11,1%, 17,2% e 10,9% apresentaram resultados reagentes no VDRL, respectivamente, nos anos de 2017, 2018 e 2019. Um percentual de 78,7% dos exames positivos para sífilis (VDRL) foi confirmado pelo teste treponêmico FTA-Abs (IgG). Em 2017, 32,45% dos exames foram reagentes para FTA-abs; 7,95% em 2018, e 9,3% em 2019. Os resultados desta pesquisa evidenciam uma maior prevalência de casos de sífilis adquirida em adultos jovens do sexo masculino (47,9%/2017; 72,9%/2018; 63,0%/2019) com baixa escolaridade. **Conclusão:** Nos últimos anos, a sífilis tem se tornado um grande problema de saúde pública, visto o seu aumento a cada ano, mesmo com tratamento simples e diagnóstico rápido. Medidas de controle, principalmente voltadas para o tratamento adequado do paciente e parceiro, uso de preservativo, informação à população devem ser fortalecidas pelos programas de saúde para controle da sífilis na população estudada.

Palavras-chave

Sífilis; epidemiologia; diagnóstico clínico; sorologia

INTRODUÇÃO

A sífilis é uma infecção sistêmica, exclusiva do ser humano, que possui como agente etiológico uma bactéria, da classe das espiroquetas, a *Treponema pallidum*, podendo ser transmitida por via sexual e vertical.⁽¹⁾ As infecções por sífilis são frequentemente assintomáticas, entretanto, a maioria dos desfechos adversos pode ser prevenida com detecção precoce e tratamento imediato com penicilina.⁽²⁾

Na sífilis adquirida, a transmissão é sexual, sendo o contágio extragenital raro, havendo poucos casos por

transfusões de sangue e por inoculação acidental.⁽³⁾ Quando não tratada adequadamente, a doença que pode ficar por grandes períodos sem sintomas clínicos, pode evoluir atingindo múltiplos sistemas, produzindo lesões cutâneas, mucosas, cardiovasculares e nervosas.⁽⁴⁾

Com a instituição da portaria n° 2.472 de 31 de agosto de 2010 pelo Ministério da Saúde do Brasil, tornou-se compulsória a notificação de sífilis adquirida a partir desta data. No ano de 2017, foram realizadas alterações nos critérios usados para a definição dos casos da doença nas seguintes situações: Indivíduo assintomático, com

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

²Professor (a) Adjunto (a) da Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas da Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia-GO, Brasil.

³Professor Assistente da Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas da Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia-GO, Brasil.

⁴Professor Adjunto do curso de Medicina da Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás). Doutor em Medicina Tropical e Saúde Pública pela Universidade Federal de Goiás (UFG).

Instituição: Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás). Goiânia-GO, Brasil.

Recebido em 05/11/2020

Aprovado em 14/01/2021

DOI: 10.21877/2448-3877.202101999

teste não treponêmico reagente com qualquer titulação e teste treponêmico reagente e sem registro de tratamento prévio. Indivíduo sintomático para sífilis, com pelo menos um teste reagente – treponêmico ou não treponêmico com qualquer titulação.⁽⁵⁾

Atualmente, o número de casos de sífilis no Brasil vem aumentando expressivamente. Em 2019, Goiânia-GO ficou entre as capitais brasileiras que tiveram uma alta taxa de detecção de sífilis com 95,5 casos/100 mil habitantes.⁽⁶⁾ Convém ressaltar a importância do diagnóstico e tratamento adequado da sífilis, especialmente em mulheres, visto ser uma doença com graves consequências para a grávida e para o seu feto, pois, quando transmitida intraútero, leva à sífilis congênita.^(7,8)

Os exames laboratoriais desempenham papel fundamental na confirmação do diagnóstico, controle da infecção e no monitoramento da resposta ao tratamento. Para diagnóstico da sífilis deve ser considerado os diferentes estágios da doença. Os exames laboratoriais são utilizados na triagem de indivíduos assintomáticos, mas que foram expostos a situações de risco, onde pode ter ocorrido o contágio.⁽⁹⁾ Os testes não treponêmicos detectam anticorpos não específicos aos antígenos do *T. pallidum*, podendo ser quantitativos ou qualitativos, usados para estabelecer a fase da infecção e para o acompanhamento do tratamento.⁽¹⁰⁾

Os testes imunológicos treponêmicos detectam anticorpos específicos (IgM e IgG) para antígenos do *T. pallidum* e confirmam o diagnóstico da sífilis. Cerca de 85% das pessoas que contraem sífilis durante a vida apresentarão resultados positivos nos testes treponêmicos, mesmo tendo realizado os tratamentos.⁽¹⁰⁾ Segundo o Ministério da Saúde do Brasil, é necessário que seja realizado um teste não treponêmico e um teste treponêmico para o diagnóstico de sífilis. Caso o teste treponêmico seja positivo, o teste não treponêmico quantitativo terá suas titulações usadas para avaliar a eficácia do tratamento.^(10,11)

Apesar das medidas já instauradas no combate ao aumento da sífilis no estado, como a instituição do Comitê de Investigação de Transmissão Vertical de Sífilis, HIV e Hepatites B e C, por meio da Portaria nº 512/201, nota-se que muito ainda precisa ser realizado para que falhas identificadas nas políticas públicas de saúde não reverberem e provoquem graves consequências para a saúde da população.⁽¹²⁾

Por se tratar de uma doença multifacetada, com graves implicações para os indivíduos afetados, o objetivo deste estudo foi avaliar a soroprevalência de exames laboratoriais realizados para o diagnóstico de sífilis em um laboratório clínico universitário, no município de Goiânia-GO, no período de 2017 a 2019 e determinar o perfil epidemiológico de casos confirmados de sífilis nos usuários deste laboratório.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma pesquisa retrospectiva e descritiva realizada a partir da análise laboratorial dos testes treponêmicos e não treponêmicos no banco de dados do sistema de gestão do Laboratório de Análises Clínicas (LAC) da graduação em Biomedicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás), no município de Goiânia, Goiás, Brasil, no período do ano de 2017 ao ano de 2019.

Foram verificados os resultados dos exames complementares solicitados para diagnóstico da sífilis (VDRL - *Veneral Disease Research Laboratory* e FTA-Abs - *Fluorescent treponemal antibody absorption*) do Sistema Único de Saúde (SUS) e o perfil epidemiológico dos pacientes. Foram selecionados todos os pacientes que, por indicação clínica das equipes de saúde da região, passaram pela triagem ou pelo diagnóstico da infecção por sífilis através de exames realizados no Laboratório Clínico da PUC Goiás (LAC-PUC Goiás).

Analisaram-se todos os resultados dos testes não treponêmicos e treponêmicos realizados no laboratório no período temporal mencionado. O diagnóstico da sífilis, após a suspeita clínica, é realizado através dos testes VDRL e FTA-Abs. O FTA-Abs é o teste mais frequentemente usado na confirmação diagnóstica laboratorial, já que detecta anticorpos específicos contra os antígenos das espiroquetas causadoras da sífilis, confirmando a infecção pelo patógeno. Este teste é então utilizado para confirmar a infecção dos pacientes que possuem um teste de VDRL reagente, comprovando que estes não estão vinculados a um falso-positivo, mas sim à infecção propriamente dita.^(13,14)

Os critérios de inclusão no estudo foram usuários do laboratório com idade igual ou superior a 18 anos, realização de testes não treponêmicos (VDRL/RPR) e um teste treponêmico positivo (FTA-Abs IgG) para confirmação da doença. Foram excluídos do estudo usuários com idade inferior a 18 anos, resultados que não apresentaram confirmação por testes treponêmicos e casos onde as informações relativas às variáveis sociodemográficas dos sujeitos da pesquisa não estavam completas.

Para a determinação do perfil epidemiológico dos casos confirmados de sífilis adquirida, foram analisadas variáveis sociodemográficas dos usuários (sexo, idade e escolaridade) a partir das informações fornecidas pelo banco de dados do laboratório clínico (LAC PUC Goiás).

Foram analisados os exames realizados de janeiro de 2017 a dezembro de 2019. Quanto aos exames VDRL foram observados se estes eram não reagente ou reagente. Quando reagente, verificado a titulação da reação, sendo que foram considerados como sugestivos de infecção os títulos maiores ou iguais que quatro ($T \geq 4$).

Quanto ao FTA-Abs (IgG) observou-se apenas se estes eram reagentes ou não reagentes.

Os resultados coletados foram tabulados em uma planilha no Microsoft Excel 2013, sendo expressos em valores absolutos (individuais), média e desvios-padrão (\pm DP) ou frequências e porcentagens, por meio de gráficos e tabelas. O teste do qui-quadrado foi empregado para avaliar a dependência entre as variáveis sexo e nível de escolaridade com o tempo de amostragem dos indivíduos. Além disso, a análise de correlação de Spearman foi utilizada para verificar a possível associação entre a variável nível de escolaridade e frequência de indivíduos infectados. As análises estatísticas foram executadas por meio do *software* Past versão 3.25 e foram considerados significantes valores de $p < 0,05$.¹⁵

O estudo teve a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Goiás aprovado com o protocolo CAAE: 08254212.5.0000.003, com número do parecer: 235.376, e obedeceu as diretrizes e requisitos da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

A presente pesquisa analisou, no banco de dados do Laboratório de Análises Clínicas da PUC Goiás, um total de 8.884 exames de rastreamento para sífilis adquirida solicitados no período do ano de 2017 ano de 2019. No ano de 2017 foi realizado um total de 1.975 exames de rastreamento da sífilis, no ano de 2018 foram realizados 5.104 exames e no ano de 2019 um total de 1.805 exames. Os imunoenaios laboratoriais utilizados no rastreamento para a sífilis consistem em testes não treponêmicos VDRL e/ou RPR (*Rapid Test Reagin*), cujos resultados positivos foram confirmados por teste treponêmico de Imunofluorescência denominado FTA-Abs (IgG) obedecendo-se as recomendações do Ministério da Saúde do Brasil.

Dentre a população pesquisada no ano de 2017, um total de 62,10% (1.226/1.975) indivíduos era do sexo masculino e 37,90% (749/1975) do sexo feminino. Já no ano de 2018, a população era composta de 58,82% (3002/5.104) do sexo masculino e 41,17% (2102/5.104) do sexo feminino e no ano de 2019 a população era composta de 50,10% (904/1.805) do sexo masculino e 49,9% (901/1.805) do sexo feminino.

No que se diz respeito ao comparativo percentual entre o sexo da população estudada em relação aos resultados de exames de rastreamento para sífilis positivos (reagente) observou-se que, no ano de 2017, 47,9% eram indivíduos do sexo masculino e 52,1% eram do sexo feminino, em 2018, 72,9% eram do sexo masculino e 27,1% eram do sexo feminino e em 2019, 63,0% eram do sexo masculino e 37,0% eram do sexo feminino (Figura 1). Observou-se

diferença estatisticamente significativa entre o sexo dos indivíduos com exame positivo para sífilis e o período temporal avaliado ($p=7,554E-12$).

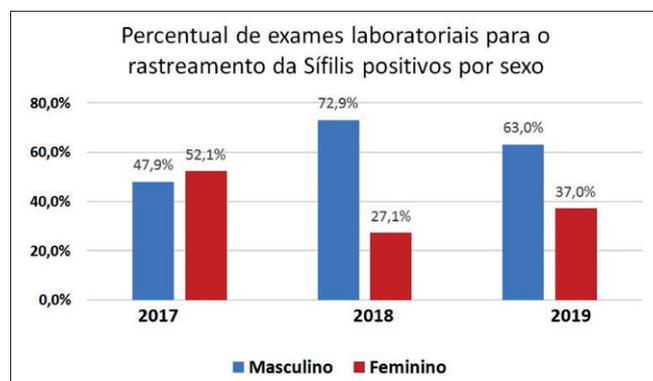


Figura 1. Comparativo percentual entre os sexos dos pacientes pesquisados no período de 2017 a 2019.

No ano de 2017 do total de 1.975 exames 219 (11,1%) foram reagentes para o VDRL e 1.756 não reagentes (88,9%). O ano de 2018 os exames VDRL reagentes foram 878 (17,2%) enquanto que os não reagentes foram 4.226 (82,8%) exames. Por último, no ano de 2019 foram constatados 181 exames (10,1%) de VDRL reagentes e 1.624 (89,9%) não reagentes (Figura 2).

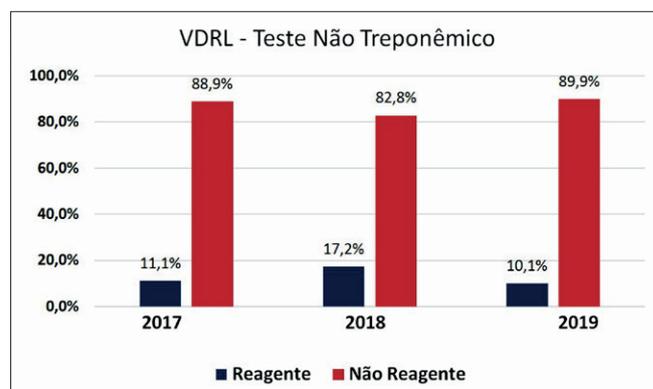


Figura 2. Percentual de exames de rastreamento para sífilis reagentes e não reagentes entre os anos de 2017 a 2019.

O total de casos confirmados de sífilis adquirida observado em usuários do LAC PUC Goiás mensalmente, durante o período temporal analisado é apresentado na Figura 3, a seguir.

A partir dos resultados reagentes do exame VDRL foi possível estabelecer uma curva comparativa dos números de resultados positivos, mensalmente, entre os anos de 2017 e 2019 (Figura 3). A média de resultados reagentes para sífilis no ano de 2017 foi de 18 casos, em 2018 foi de 73 casos e em 2019 de 16 casos. Do total de 1.278

exames reagentes para sífilis, nos três anos, as titulações de VDRL mais frequentes foram: Titulo = 2 com 30,4% e Titulo = 4 com 14,2%.

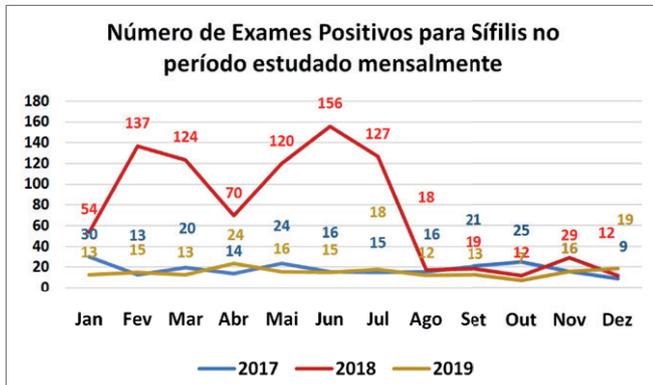


Figura 3. Curva demonstrando total de resultados de exames positivos para Sífilis mensalmente no período de 2017 a 2019.

Em 78,7% (1.005 resultados) dos resultados do exame não treponêmico reagente foi realizado pelo menos um exame treponêmico para confirmação da infecção, o FTA-Abs, para pesquisa de anticorpos IgG. No ano de 2017 constataram-se 92,40% de exames reagentes, nos anos de 2018 e 2019 as frequências de reatividade de IgG para antígenos de *T. pallidum* aumentaram, respectivamente, para 98,20% e 92,80% de exames reagentes (Figura 4).

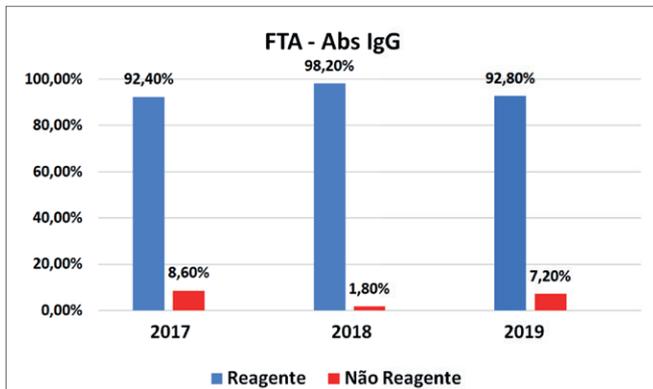


Figura 4. Resultados do exame de FTA-Abs IgG para confirmação do diagnóstico laboratorial da Sífilis

Com relação aos dados sociodemográficos avaliados nesta pesquisa constatou-se que a média da idade da população estudada foi de $37,6 \pm 15,81$ anos, a que se manteve próxima quando analisada a cada ano, onde no ano de 2017 a média de idade foi de $36,9 \pm 14,98$ anos com predomínio da faixa etária de 18 a 29 anos que correspondeu a 32,9% dos casos com resultados reagentes de VDRL. No ano de 2018 a média de idade foi de $38,2 \pm 16,17$ anos, também com o predomínio da faixa etária de

18 a 29 anos totalizando 41,0% dos exames reagentes do VDRL. Já no ano de 2019, a média de idade foi de $37,5 \pm 15,65$ anos, sendo que a faixa etária mais prevalente continuou sendo a de 18 a 29 anos, correspondendo a 30,9% dos exames de VDRL reagentes (Tabela 1). Não foi observada diferença estatisticamente significativa ao nível de 5% entre as faixas etárias avaliadas em relação ao período temporal estudado ($p = 0,059809$). Assim, considerando um nível de significância de 5%, não é possível afirmar que existe mudança no perfil dos portadores de sífilis entre 2017 e 2019.

Foi realizado o levantamento de dados quanto à escolaridade dos pacientes com exame reagente de rastreamento e confirmatório para sífilis. Os dados nos três anos analisados se apresentaram semelhantes em quase todas as categorias. Os grupos de maior prevalência foram o de indivíduos que possuíam o ensino fundamental incompleto (27,8%/2017, 28,1%/2018 e 30,9%/2019), seguido pelo que possuía o ensino fundamental completo (22,8%/2017, 20,8%/2018 e 26,8% 2019), ensino médio incompleto (18,7%/2017, 16,2%/2018 e 16%/2019) e, finalmente, os que apresentavam o ensino médio completo (13,2/2017, 13,9%/2018 e 12,9%/2019). Os demais grupos de escolaridade apresentaram um percentual de positividade, no exame de VDRL, menor ou igual a 9,1% no período temporal estudado (Tabela 1). O teste do qui-quadrado sugere existir uma dependência entre o nível de escolaridade e o período compreendido no estudo ($p = 4,55 \times 10^{-5}$). Por meio da análise de correlação de Spearman, foi possível constatar uma associação negativa ($R = -1$) e significativa ao nível de 5% entre o nível de escolaridade e a proporção de indivíduos infectados, portanto os indivíduos com menores níveis de escolaridade apresentaram maior prevalência de sífilis, o que pode estar associado a falta de informação e cuidados na prevenção desta doença.

A sífilis é uma infecção sexualmente transmissível (IST), cujo agente etiológico é o *Treponema pallidum*. A apresentação dos sinais e sintomas da doença é muito variável e complexa. Quando não tratada, evolui para formas mais graves, podendo comprometer o sistema nervoso, cardiovascular, respiratório e sistema gastrointestinal. É uma doença que ainda se constitui um problema de Saúde Pública no Brasil, tanto pelo grande número de casos quanto pelas suas complicações.^(15,16) É uma doença de notificação compulsória regular, assim, todo caso confirmado deve ser notificado à Vigilância Epidemiológica conforme o critério: indivíduo assintomático com teste não treponêmico reagente com qualquer titulação e teste treponêmico reagente; ou clínica compatível, com pelo menos um teste reagente. A notificação e vigilância epidemiológica são necessárias para interromper a cadeia de transmissão e indicar as medidas de controle à doença.^(16,17)

Tabela 1 - Características sociodemográficas dos usuários do laboratório clínico universitário da PUC-Goiás diagnosticados com sífilis adquirida em Goiânia-GO no período de 2017 a 2019

Variáveis	Exames positivos para sífilis em 2017 N (%)	Exames positivos para sífilis em 2018 N (%)	Exames positivos para sífilis em 2019 N (%)	Total de exames positivos para sífilis N (%)	p
Idade	36,9 ± 14,98	38,2 ± 16,7	37,5 ± 15,65	37,6 ± 15,81	
Sexo					
Masculino	105 (47,9%)	640 (72,9%)	114 (63,0%)	959 (67,2%)	*7.754E-12
Feminino	114 (52,1%)	238 (27,1)	67 (37,0%)	418 (32,8%)	
Faixa etária (anos)					
18 - 29	72 (32,9%)	360 (41,0%)	56 (30,9%)		
30 - 39	58 (26,5%)	207 (23,6%)	48 (26,5%)		
40 - 49	50 (22,8%)	189 (21,5%)	40 (22,1%)		*0,5557E-05
50	39 (17,8%)	122 (13,9%)	37 (20,5%)		
Total	219	879	181		
Escolaridade					
Analfabeto	2 (0,9%)	93 (10,6%)	12 (6,2%)		
Ensino fundamental incompleto	61 (27,8%)	247 (28,1%)	56 (30,9%)		
Ensino fundamental completo	50 (22,8%)	183 (20,8%)	48 (26,8%)		
Ensino médio incompleto	41 (18,7%)	142 (16,2%)	29 (16,0%)		
Ensino médio completo	29 (13,2%)	122 (13,9%)	23 (12,9%)		*45557E-05
Ensino superior incompleto	20 (9,1%)	71 (8,1%)	0 (5,0%)		
Ensino superior completo	16 (7,5%)	20 (2,3%)	4 (2,2%)		
Total	219	878	181		

Legendas: Md = Média, DP = Desvio padrão, N = tamanho amostral, % = frequência percentual

* p Teste do Qui-quadrado: avaliação da dependência entre sexo vs tempo, nível de escolaridade vs tempo; ** p Teste de correlação de Spearman: avaliação do nível de associação entre o nível de escolaridade e os casos de indivíduos positivos para sífilis

DISCUSSÃO

A sífilis é um grande problema para a atual saúde pública brasileira, não apenas pela gravidade da própria doença, mas também como um fator de risco para outras doenças infecciosas, como o HIV 19, pois demonstra um comportamento sexual onde o indivíduo não utiliza preservativos, sendo este o principal meio de prevenção das infecções sexualmente transmissíveis (IST's).⁽¹⁸⁾

Dada a importância do diagnóstico laboratorial da sífilis adquirida, o presente estudo buscou avaliar a prevalência de casos de sífilis adquirida em usuários atendidos em um laboratório clínico universitário localizado em Goiânia-GO. Foram analisados resultados de exames de rastreamento e confirmação para sífilis no período de 2017 a 2019. No que se refere-se à população estudada neste período temporal constatou-se uma maior distribuição de exames analisados entre pacientes do sexo masculino (5.192) em relação aos pacientes do sexo feminino (3.692). No que se refere ao percentual de resultados de exames de rastreamento para sífilis positivos em relação ao sexo dos pacientes, observou-se uma maior prevalência de resultados positivos no sexo masculino nos anos de 2018 (72,9%) e 2019 (63,0%) (Figura 1). Esse dado também foi evidenciado no Boletim epidemiológico do estado de Goiás onde em 2018 verificou-

se que 61,9% dos casos de sífilis adquirida ocorreram em homens.⁽¹⁹⁾ Já no Brasil os números, segundo o boletim epidemiológico de 2019, em 2017, 41,7% dos casos de sífilis adquirida ocorreu em homens e no ano de 2018 constatou-se um aumento para 42,6%.⁽⁶⁾

De acordo com o Boletim Epidemiológico de Sífilis de 2019, observou-se que a sífilis adquirida teve sua taxa de detecção aumentada de 59,1 casos por 100 mil habitantes, em 2017, para 75,8 casos por 100 mil habitantes, em 2018.⁽⁶⁾ O aumento da incidência do número de casos de sífilis adquirida no Brasil evidencia a necessidade de estratégias governamentais adequadas para o controle e enfrentamento da doença pela população. De acordo com o Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN) do Ministério da Saúde do Brasil, nos anos de 2017 e 2018 foram confirmados, respectivamente, 384 e 457 casos de Sífilis Gestacional no município de Goiânia-GO, evidenciando-se o aumento de número de casos de sífilis na capital do estado de Goiás.

No presente estudo foi possível verificar um constante crescimento dos casos de sífilis adquirida com um pico no ano de 2018 de 17,2% de VDRL reagente, no ano de 2017, 11,1% dos exames não treponêmicos foram reagentes, em 2019 essa taxa regrediu para 10,1%. Esse aumento foi observado no número de casos de sífilis adquirida em todo o

estado de Goiás; no ano de 2017 foram registrados 2.432 casos de sífilis, em 2018 esse número subiu para 4.828 casos, um aumento de 98,5% em relação a 2017 e em 2019 uma regressão caindo para 2.602 casos de sífilis adquirida registrados.⁽⁶⁾ Nos três anos, 5.192 homens realizaram o exame e 18,5% obtiveram resultado reagente no teste não treponêmico, enquanto que 3.692 mulheres realizaram o exame, tendo 11,3% de exames reagentes.

O exame mais utilizado de teste não treponêmico é o VDRL com uso recomendado apenas para triagem dos pacientes com suspeita de infecção, por ser sensível para detecção, mas, no entanto, não é específico, podendo gerar resultados falso-positivos. O VDRL é reativo a partir da segunda semana de infecção após o surgimento do cancro duro, reduzindo os títulos após o primeiro ano e negativando após uma média de 12 meses depois do tratamento.⁽¹³⁾

Em estudo realizado no mesmo laboratório que avaliou casos de sífilis entre os anos de 2010 a 2014, observou-se um constante aumento a partir do ano de 2012, chegando a 8,70% de VDRL positivos no ano de 2014, com maior número de casos reagentes no gênero masculino (9,79%).⁽²⁰⁾

A constatação de maior prevalência de casos de sífilis adquirida no gênero masculino neste estudo, pode ser explicada, possivelmente, devido a uma característica de promiscuidade com um maior número de parceiras (os) entre os homens, além de ser um grupo que procura menos os serviços de saúde. Isso ocorre como consequência histórica da falta de políticas de saúde pública voltadas para os homens, que de certa forma os excluem, onde estes deixam de procurar a assistência médica de forma preventiva, só buscando auxílio médico quando já apresentam sinais e sintomas da doença.⁽²¹⁾ Outro ponto é o não tratamento dos parceiros das mulheres diagnosticadas com a doença, levando às reinfecções. Estudo mostra que o número de parceiros não tratados é superior aos tratados, o que impossibilita a quebra da cadeia de transmissão.⁽²²⁾

O nosso estudo mostrou que o maior número de casos de sífilis adquirida ocorreu na população jovem, na faixa etária de 18 a 29 anos, com um percentual de 34,9% do total de casos nos três anos, se aproximando muito da faixa etária estudada no boletim epidemiológico de 2019 onde a razão dos três anos da população entre 20 e 29 anos foi de 35,5%.⁽⁶⁾ Em relação à idade, o Boletim Epidemiológico (2018) da sífilis no Distrito Federal, destaca que a maioria dos casos notificados foram na faixa etária de 20 a 39 anos, e entre o período de 2012 a 2017 houve crescente número de casos em jovens de 15 a 19 anos, e em adultos maiores de 60 anos. Ressaltaram que a distribuição entre os sexos foi de dois casos masculinos para um caso feminino.⁽²³⁾

O nível de escolaridade da população estudada é baixo, e a maioria da população (> 75,0%) não possuía ao menos o ensino médio completo. Vale ressaltar que, neste estudo, a maioria dos pacientes atendidos no laboratório

clínico eram provenientes do convênio com o Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil. Portanto, é possível concluir-se que se trata de uma população com pouco, com menor grau de escolaridade e menor acesso à informação de qualidade. Como no estudo realizado a partir do banco de dados do e-SUS, foram analisados dados de 400 usuários do SUS com idade entre 20 e 59 anos em 2015, 70,3% dos usuários cadastrados apresentam nível de escolaridade baixo, na qual fazia parte dessa população de analfabetos até ensino fundamental completo.⁽²⁴⁾

Os fatores culturais, sexuais e comportamentais influenciam na alta incidência dos casos de sífilis.⁽²⁵⁾ Existem alguns grupos que possuem maior predisposição para contrair a doença, dentre eles estão os homossexuais, profissionais do sexo, usuários de drogas ilícitas, pessoas que já tiveram algum tipo de infecção sexualmente transmissível, pessoas que possuem múltiplos parceiros sexuais, moradores de rua.^(26,27)

Os testes não treponêmicos detectam anticorpos não específicos (anticardiolipina) para os antígenos do *T. pallidum*, que são utilizados para rastreio de casos possíveis de sífilis, e podem ser qualitativos ou quantitativos.^(19,28) No que se diz respeito à análise dos títulos do exame de VDRL, no período estudado, constatou-se que a maior parte se concentrou entre os títulos 2 e 4, correspondendo a 44,9% dos resultados reagentes, seguidos dos títulos 8 a 32 resultando em 35,2% do total. Os títulos $\geq 1/16$ são sugestivos de infecção pelo *T. pallidum* e representaram 42,4% dos exames reagentes, uma vez que exames com titulações inferiores com teste treponêmico negativo são considerados falsos positivos.⁽²⁹⁾ Isso se deve ao fato de títulos baixos também serem encontrados em outras doenças que causam a liberação da cardiolipina, como lúpus eritematoso sistêmico, síndrome antifosfolipídica, e outras colagenoses, na hepatite crônica, no uso abusivo de drogas ilícitas injetáveis, na hanseníase, na malária, na mononucleose, na leptospirose, ou efeito temporário de algumas medicações.⁽²⁹⁾

Um aspecto relevante observado nesta pesquisa é que 21,3% de todos exames realizados do ano de 2017 ao ano de 2019 com VDRL reagente não possuíam a confirmação laboratorial por um teste treponêmico, por falta de solicitação médica. Assim, a assistência médica e o tratamento dos pacientes foram incompletos. Ressalta-se que caso o paciente não seja bem orientado quanto à prevenção e ao tratamento, o mesmo pode continuar propagando a doença.⁽¹¹⁾

No que tange à organização dos serviços de vigilância em saúde, pode-se atuar para além dos processos de diagnóstico (detecção) e registro (notificação), avançando na produção de estudos sobre análises de situação de saúde locais, buscando identificar a dinâmica cotidiana existente no território, no sentido de subsidiar o planejamento em saúde e fomentar a participação popular. Ainda que as ações de vigilância epidemiológica voltadas para a identificação dos

casos para tomar medidas de controle sejam importantes, é fundamental avançar para a atuação de vigilância em saúde que esteja articulada aos processos sociais que ocorrem no território e integrada à atenção primária em saúde.

CONCLUSÃO

Os resultados desta pesquisa evidenciam que a população goiana encontra-se sujeita a um crescimento de infecção por sífilis, especialmente, em adultos jovens do sexo masculino. Sabe-se que a ocorrência dos casos está associada ao manejo inadequado da doença, com perda de oportunidade de diagnóstico e tratamento, ao tratamento ineficaz dos pacientes, à falta de tratamento do parceiro, à investigação inadequada e à falta de conscientização dessa parcela da população.

Mesmo com exames de diagnóstico específicos e tratamento simples, a sífilis continua sendo um problema de saúde pública com um constante aumento. As atuais estratégias de controle e prevenção da doença têm se mostrado ineficaz para uma diminuição significativa dos números de casos.

É possível observar que o panorama da sífilis no Brasil e no município de Goiânia-GO é preocupante, pois os casos vêm aumentando consideravelmente. É necessário o desenvolvimento de novas estratégias de políticas públicas, que visem à promoção de ações educativas, por equipe qualificada, direcionadas ao controle da doença, incluindo ações de notificação, busca ativa, tratamento adequado e acompanhamento sorológico para comprovação da cura, a fim de que possam ser propostas mudanças que impliquem em um melhor enfrentamento da doença. Assim, ressalta-se a importância da educação em saúde com o intuito de informar quanto às formas de prevenção, transmissão e de tratamento, além de incentivar a proteção da população durante toda a sua vida sexual, por meio da utilização do preservativo nas relações sexuais, principalmente os indivíduos que não possuem um único parceiro.

Abstract

Objective: Syphilis is an infectious disease, transmitted sexually and vertically during pregnancy. When not treated properly, the disease can remain in the organism for long periods without clinical symptoms, it can evolve reaching multiple systems. The objective of this study was to determine the epidemiological profile of users of the Clinical Laboratory of PUC Goiás, with confirmed cases of acquired syphilis, in the period from 2017 to 2019. **Methods:** This is a retrospective research, based on the analysis of the results of the VDRL exams and FTA-Abs in the laboratory's electronic database. **Results:** A total of 8,884 screening tests for acquired syphilis were ordered during this period. Of this total, 11.1%, 17.2% and 10.9% had positive results in the VDRL, respectively, in the years 2017, 2018 and 2019. A percentage of 78.7% of the positive tests for syphilis (VDRL) were confirmed by the FTA-Abs (IgG) treponemic test. In 2017, 32.45% of the tests were reactive for FTA-abs; 7.95% in 2018, and 9.3% in 2019. The results of this research show a higher prevalence of cases of acquired syphilis in young male adults (47.9% / 2017; 72.9% / 2018; 63,0% / 2019) with

low education. **Conclusion:** In recent years, syphilis has become a major public health problem, as it increases every year, even with simple treatment and rapid diagnosis. Control measures, mainly aimed at the adequate treatment of the patient and partner, use of condoms, information to the population must be strengthened by health programs for syphilis control in the studied population.

Keywords

Syphilis; epidemiology; clinical diagnosis; serology

REFERÊNCIAS

1. Secretaria Estadual de Vigilância em Saúde de São Paulo-SP. Boletim Epidemiológico de Sífilis, 2008. Disponível em: <http://www.cvs.saude.sp.gov.br/cvs.asp>.
2. Bottino G. Sífilis: Diagnóstico, Tratamento e Controle. An Bras Dermatol. 2006;81(2):111-126.
3. Brasil, Ministério da Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. 8ª ed., 2010.
4. Santana RL, Parahyba MJPC, Alencar MJ, Marques DA. Teste VDRL para o diagnóstico da sífilis. Avaliação dos resultados em uma unidade de atenção primária de saúde. RBAC. 2006; 38(2):71-73.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria N° 2.472, de 31 de Agosto de 2010. Acesso em: nov.2019. Disponível em: http://bvmsms.saude.gov.br/bvms/saudelegis/gm/2010/prt2472_31_08_2010.html
6. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de Sífilis. 2019. Acessado em: mar/2020. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-sifilis-2019>
7. Lazarini FM, Barbosa DA. Educational intervention in Primary Care for the prevention of congenital syphilis. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2017;2835-2845.
8. Cruz V, Ferraz K. Sífilis: uma realidade prevenível. Sua erradicação, um desafio atual. Rev Saúde e Pesq. 2009;2(2):257-263.
9. CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS), Ministério da Saúde. Testes para diagnóstico da Sífilis, 2015. Acesso em: nov/2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_PCDT_IST_CP.pdf
10. Brasil. Ministério da Saúde. Manual Técnico Para Diagnostico da Sífilis. 2016. Acesso em: Out.2019. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/manual-tecnico-para-diagnostico-da-sifilis>
11. Pereira LFS, Cardoso MO, Castro FS, Costa SHN. Avaliação da prevalência dos caso de sífilis na população da Vila Mutirão atendida pelo Laboratório Clínico PUC Goiás. Rev Brasileira Militar de Ciências. 2019;5(13):40-46. Disponível em: <https://rbmc.emnuvens.com.br/rbmc/article/view/23/19>
12. Secretaria do Estado da Saúde Goiás. Situação epidemiológica da sífilis adquirida, sífilis em gestante e sífilis congênita no Estado de Goiás. Secretaria Estado da Saúde Goiás. 2017.
13. Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF, Castilho EA, Cerri GG. FMUSP. Clínica Médica. 2a ed. v. 7., 2016. p. 309
14. Trinh TT, Kamb ML, Luu M, Ham DC, Perez F. Syphilis testing practices in the Americas. Trop Med Int Health. 2014;22(9): 1196-1203.
15. Brasil, Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de Sífilis 2017. Acessado em 02/05/2019. Disponível em <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-de-sifilis-2017>.
16. Coelho JMR, Dantas FCS, Pena LTG, Barbosa JJ, Costa CM, Ferreira LI, Meira Fb. Sífilis: um panorama epidemiológico do Brasil e do município de Volta Redonda/RJ. Brazilian J Heal Rev. 2018;1(1):128-147.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de Sífilis. 2018. Acessado em: maio/2019. Disponível em <http://www.aids.gov.br/>
18. Schnaider JJC, Ribeiro C, Breda D, Skalinski LM, Orsi E. Perfil epidemiológico dos usuários dos Centros de Testagem e Aconselhamento do Estado de Santa Catarina, Brasil, no ano de 2005. Cad Saúde Pública, Rio de Janeiro-RJ. 2008;24(7):1675-1688. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/csp/v24n7/22.pdf>

19. Brasil. Secretaria de Saúde do Estado de Goiás. Boletim Epidemiológico de Sífilis de 2018. Acesso em: Fev/2020. Disponível em: https://www.saude.go.gov.br/images/imagens_migradas/2019/03/boletim-epidemiologicosifilis-2018.pdf
20. Miranda COP, Rizzo IRC. Panorama da sífilis em Goiânia segundo levantamento realizado no laboratório clínico da PUC Goiás entre 2010 e 2014. *EVS Est Vida e Saúde*. 2018;45:66-70. Disponível em: <http://seer.pucgoias.edu.br/index.php/estudos/article/view/5260>
21. Travaim SF, Machado BS, Domingues BS, Morais LI, Alves HNS, Pereira GCA, Gois RV. Análise do perfil epidemiológico dos casos de sífilis notificados no município de Jeju-paraná no período de 2012 a 2016. *BJSCR* 2017;21(2):42-4. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20180103_165852.pdf
22. Pires ACS, Oliveira DD, Rocha GMNM, Santos A. Ocorrência de sífilis congênita e os principais fatores relacionados aos índices de transmissão da doença no Brasil da atualidade - revisão de literatura. *Rev Uningá*. 2014;19(1):58-64. Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1522/1137>
23. Secretaria de Saúde do Distrito Federal. Boletim Epidemiológico Sífilis. 2018. Acesso em 01/2020. Disponível em: <http://www.saude.df.gov.br/wp-content/uploads/2018/05/Boletim-sifilis-2018.pdf>
24. Dietrich A, Colet CF, Winkelmann ER. Perfil de saúde dos usuários da rede de atenção básica baseado no cadastro individual e-SUS. *Rev Pesqui*. (Online). 2019;11(5):1266-1271. Disponível em: http://www.seer.unirio.br/index.php/cuidadofundamental/article/viewFile/7494/pdf_1
25. Cavalcante AES, Silva MAM, Rodrigues ARM, Netto JJM, Moreira ACA, Goyanna NF. Diagnóstico e Tratamento da Sífilis: uma Investigação com Mulheres Assistidas na Atenção Básica em Sobral, Ceará. *J Bras Doenças Sex Transm*. 2012;24(4):239-245.
26. Damacena GN, Szwarcwald CL, Souza Junior PRB. Práticas de risco ao HIV de mulheres profissionais do sexo. *Rev Saúde Pública*. 2014;48(3):428-437. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rsp/v48n3/pt_0034-8910-rsp-48-3-0428.pdf
27. Pinto VM, Tancredi MV, Alencar HDR, Camolesi E, Holcman MM, Grecco JP, Grajeiro A, Grecco ETO. Prevalência de Sífilis e fatores associados a população em situação de rua de São Paulo, Brasil, com utilização de Teste Rápido. *Rev. Bras. Epidemiol*. 2014; 7(2): 341-354.
28. Reis GJ, Barcellos C, Pedroso MM, Xavier DR. Intraurban differentials in congenital syphilis: A predictive analysis by neighborhood in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *Cad. Saúde Pública*. 2018;34(9):1-13.
29. Nadal SR, Framil VMS. Interpretação sorológicas para diagnóstico e seguimento pós-terapêutico da sífilis. *Rev. Bras. Coloproct*. 2007;27(4):479-482.
30. Hammer Ø & Harper DAT. 2006. *Paleontological Data Analysis*. Oxford, Blackwell, 2006.

Correspondência

Jessica Amorim de Godoy

*Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas
Av, Universitária 1.440, Setor Universitário
74605-010 – Goiânia-GO, Brasil*

Perfil de suscetibilidade a antimicrobianos de cepas de *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* isoladas em amostras de lavado traqueal

Antimicrobial resistance profile of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from tracheal lavage samples

Patricia Guedes Garcia¹

Tais Reis Chain²

Amanda do Carmo Gusmão³

Leonardo Romaniello Gama de Oliveira³

Resumo

Objetivo: Avaliar a prevalência e o perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos das cepas de *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* isoladas de amostras de lavado traqueal. **Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal, descritivo, no qual foram coletados resultados de cultura de lavado traqueal de pacientes com PAV, internados em uma UTI adulta de um hospital público da cidade de Juiz de Fora, MG. Os dados foram coletados nos registros eletrônicos do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar, referentes ao período de janeiro a dezembro de 2018. **Resultados:** Foram analisadas 469 amostras de lavado traqueal de pacientes adultos internados na UTI, sendo consideradas culturas positivas, aquelas com contagem de colônias $\geq 10^6$ UFC/mL, totalizando 242 (51,52%) das amostras de lavado traqueal positivas, sendo que, destas, 230 foram monomicrobianas e 12 com dois micro-organismos. Foram isoladas 59 (24,89%) cepas de *Acinetobacter baumannii* e 45 (18,98%) cepas de *Pseudomonas aeruginosa*. De acordo com os critérios do CLSI 2018, 100% das cepas de *A. baumannii* se mostraram resistentes a meropenem, cefepime, ceftriaxona, ceftazidima e piperacilina-tazobactam. **Conclusão:** *A. baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* são agentes importantes de PAV, sendo que *A. baumannii* foi o patógeno mais comumente associado e apresentou multirresistência aos fármacos testados.

Palavras-chave

Pneumonia; ventilação mecânica; *Acinetobacter baumannii*; *Pseudomonas aeruginosa*; farmacoresistência

INTRODUÇÃO

A pneumonia é a principal causa de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), sobretudo em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs). Essa patologia ocorre em mais de 90% dos casos que envolvem pacientes submetidos à intubação endotraqueal e à ventilação mecânica (VM). A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) é de grande preocupação devido à sua alta incidência, a qual está associada ao aumento da mortalidade, dos custos e do tempo de internação hospitalar.⁽¹⁾ A PAV ocorre geralmente em pacientes submetidos à VM após 48 horas.^(2,3)

Cerca de 10% a 20% dos pacientes que necessitam de VM desenvolvem pneumonia, que, normalmente, associa-se a altas taxas de mortalidade.⁽⁴⁾ Os agentes etiológicos da PAV incluem patógenos hospitalares comuns, tais como: *Pseudomonas* sp., *Acinetobacter* sp. e outros membros da família *Enterobacterialis*, *Staphylococcus aureus* e *Candida* sp.⁽⁴⁾ Segundo Parisi et al.,⁽²⁾ a PAV é a infecção mais grave associada à assistência à saúde e é a principal causa de morbimortalidade por infecções relacionadas a dispositivos.⁽²⁾

O surgimento de cepas multirresistentes associadas à PAV está intimamente relacionado ao uso excessivo de

¹Coordenadora do Programa de Residência Multiprofissional em Saúde da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - Suprema, vinculada ao Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus (HMTJ), Juiz de Fora-MG, Brasil.

²Programa de Residência Multiprofissional em Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - Suprema, vinculada ao Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus (HMTJ), Juiz de Fora-MG, Brasil.

³Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - Suprema, Curso de Medicina - Juiz de Fora .

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora - Suprema, Juiz de Fora-MG, Brasil.

Conflito de interesses: não há conflito de interesses.

Suporte financeiro: financiamento próprio.

Recebido em 05/11/2020

Aprovado em 14/01/2021

DOI: 10.21877/2448-3877.202000918

antibióticos de amplo espectro no início da terapia intensiva. Esse fato decorre do uso empírico em larga escala, o qual é um entrave para a saúde pública e, portanto, não pode ser negligenciado.^(4,5)

Dessa forma, é de grande importância dos programas locais de vigilância da PAV, cujo objetivo é orientar corretamente a terapia empírica. Dessa forma, estudos epidemiológicos em pacientes sob VM são de extrema necessidade, a fim de se obter maior conhecimento acerca da microbiota local, bem como de seus perfis de resistência para uso racional de antibióticos hospitalares.^(6,7)

Assim sendo, é essencial que se investigue a prevalência de bactérias patogênicas em secreções respiratórias de pacientes ventilados, com o objetivo de avaliar o perfil de suscetibilidade destes aos antimicrobianos. Tendo em vista que as bactérias não fermentadoras como *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* apresentam elevada prevalência como agentes de PAV, este estudo objetiva avaliar seus padrões de resistência aos antimicrobianos em amostras de lavado traqueal de pacientes hospitalizados em UTIs de um hospital de ensino da cidade de Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal, descritivo, no qual foram coletados os resultados de cultura de aspirado traqueal, utilizando o banco de registros do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH) de um hospital público na cidade de Juiz de Fora, MG, no período de janeiro a dezembro de 2018.

Incluíram-se neste estudo amostras de pacientes maiores de 18 anos, de ambos os sexos, que estavam sob ventilação mecânica por mais de 48 horas em UTIs e com suspeita clínica de pneumonia. Foram excluídas as amostras dos indivíduos provenientes da enfermaria hospitalar e da UTI neonatal.

As amostras de aspirado traqueal foram obtidas por meio de sonda de aspiração de pacientes intubados e em uso de aparelho de ventilação mecânica. A coleta foi realizada em frasco estéril acoplado a um sistema de sucção.^(8,9)

As amostras foram semeadas em Ágar Sangue e Ágar Mac Conckey (RenyLab®, Química e Farmacêutica), utilizando-se alça calibrada de 1 microlitro. As placas foram incubadas em estufa de aerobiose (Fanem® 502 São Paulo - Brasil) por 24/48 horas a 37°C ± 1°C. As colônias isoladas foram previamente caracterizadas macroscopicamente pela observação de sua morfologia e aspecto e, quando necessário, pela morfologia e coloração de Gram. Foram consideradas contagens maior ou igual a 10⁵ UFC/mL.^(8,9)

Para se identificarem os bacilos gram-negativos (BGN) foram utilizados o meio IAL (Instituto Adolfo Lutz),

citrato e os aminoácidos lisina, ornitina e arginina. As bactérias não fermentadoras foram identificadas pelo crescimento em ágar MacConkey, prova da oxidase, motilidade, OF glicose e IAL.⁽¹⁰⁾ O Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos (TSA) foi realizado pela técnica de disco-difusão em placa e os possíveis mecanismos de resistência foram identificados de acordo com o Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).⁽¹¹⁾

Frequências absolutas e relativas foram utilizadas para análise descritiva por meio do *software* Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows versão 17.0.

Ética

Este estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética Institucional, conforme a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

Foram analisadas 469 amostras de lavado traqueal de pacientes adultos (>18 anos) internados em UTIs de um hospital público, de janeiro a dezembro de 2018. Em 198 (42,21%) não houve crescimento de nenhum micro-organismo. Em 29 (6,18%) houve cultura mista, com crescimento de mais de três tipos de micro-organismos e foram consideradas amostras contaminadas.

Houve crescimento microbiano em 242 amostras de lavado traqueal. Destas, 230 foram monomicrobianas e 12 revelaram dois micro-organismos, que foram considerados por apresentarem contagem ≥10⁶ UFC/mL. Por conseguinte, essas amostras totalizaram 254 cepas com crescimento microbiano, e, destas, 237 eram cepas bacterianas e 17 cepas fúngicas, que não foram objeto deste estudo. A Figura 1 apresenta as prevalências dos micro-organismos isolados em amostras de lavado traqueal com contagem >10⁶ UFC/mL.

Além destas, obtiveram-se 25 cepas de *Staphylococcus aureus*, oito de *Candida albicans*, oito de *Serratia* sp., sete de *Acinetobacter* sp., sete de *Proteus mirabilis*, sete de *Enterobacter cloacae*, seis de *Escherichia coli*, cinco de SCN, cinco de *Streptococcus pneumoniae*, cinco de *Stenotrophomonas* sp., quatro de *Klebsiella aerogenes*, duas de *Providencia* sp., uma de *Klebsiella oxytoca*, uma de *Klebsiella ozaenae*, uma de *Morganella morgani*, uma de *Proteus* sp., uma de *Streptococcus* sp.

Das 237 cepas isoladas, foi avaliado o perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos de *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*. A frequência de *Acinetobacter baumannii* isolado foi de 59 (24,89%), enquanto de *Pseudomonas aeruginosa* foi de 45 (18,98%). Estes dados estão representados no Gráfico 1.

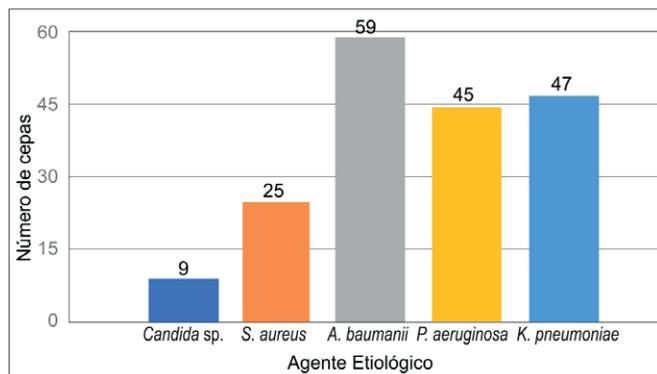


Gráfico 1. Maiores prevalências de cepas encontradas em mostras de lavado troqueal

Foram testados para *Acinetobacter baumannii* os antimicrobianos: ceftazidima (CAZ), cefepime (CEF), ceftriaxona (CRX), amicacina (AMI), ampicilina/ sulbactam (AMP/SUB), ciprofloxacino (CIP), levofloxacino (LEV), gentamicina (GEN), sulfametoxazol/trimetropim (SUL/TRIM), piperacilina/tazobactam (PIP/TAZ), imipenem (IMI) e meropenem (MER). O perfil de resistência está representado na Tabela 1.

Tabela 1 - Perfil de resistência de cepas de *Acinetobacter baumannii*

Bactéria	Resistência observada	Frequência (Nº) %
<i>Acinetobacter baumannii</i> (59)	IMI, MER, CIP	(59) 100%
	CEF	(58) 98,30%
	PIP/TAZ	(57) 96,61%
	CAZ	(55) 93,22%
	SUL/TRIM	(53) 89,83%
	LEV	(51) 86,44%
	AMI	(47) 79,66%
	GEN	(46) 77,96%
	AMP/SUB	(13) 22,03%
	CRX	(9) 15,25%

Imipenem (IMI); meropenem (MER); ciprofloxacino (CIP); cefepime (CEF); piperacilina/tazobactam (PIP/TAZ); ceftazidima (CAZ); sulfametoxazol/trimetropim (SUL/TRIM); levofloxacino (LEV); amicacina (AMI); gentamicina (GEN); ampicilina/ sulbactam (AMP/SUB); ceftriaxona (CRX)

Nota-se que todas as cepas (100%) de *A. baumannii* foram resistentes aos carbapenêmicos testados (Imipenem e meropenem) e também à quinolona (ciprofloxacino). Já a fluorquinolona (levofloxacino) apresentou taxa de resistência de 86,44%. Também mostraram altas taxas de resistência às cefalosporinas de 3ª e 4ª gerações, ceftazidima e cefepime, respectivamente (93,22% e 98,3%). Com relação aos aminoglicosídeos (amicacina e gentamicina), os micro-organismos apresentaram altas taxas de resistência (79,66% e 77,76%). As associações piperacilina + tazo-

bactam (96,61%) e sulfametoxazol+trimetropim (89,83%) tampouco se mostraram eficazes. Ampicilina + sulbactam, 22,03% e ceftriaxona, 15,25%.

Foram testados para *Pseudomonas aeruginosa* os antibióticos: ceftazidima (CAZ), cefepime (CEF), amicacina (AMI), ciprofloxacino (CIP), levofloxacino (LEV), gentamicina (GEN), piperacilina/tazobactam (PIP/TAZ), imipenem (IMI) e meropenem (MER). O perfil de resistência encontra-se na Tabela 2.

Tabela 2 - Perfil de resistência de cepas de *Pseudomonas aeruginosa*

Bactéria	Resistência observada	Frequência (Nº) %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (45)	CIP, LEV, GEN	(29) 64,44%
	PIP/TAZ	(21) 46,66%
	CAZ	(19) 42,22%
	MER	(18) 40,00%
	IMI	(17) 37,77%
	CEF	(14) 31,11%
	AMI	(13) 28,88%

ciprofloxacino (CIP); levofloxacino (LEV); gentamicina (GEN); piperacilina/tazobactam (PIP/TAZ); ceftazidima (CAZ); meropenem (MER); imipenem (IMI); cefepime (CEF); amicacina (AMI)

Nos isolados de *Pseudomonas aeruginosa*, 64,44% foram resistentes a ciprofloxacino, levofloxacino e gentamicina; 46,66% a piperacilina + tazobactam, 42,22% a ceftazidima. Já em relação aos carbapenêmicos, 40% foram resistentes ao meropenem e 37,77% ao imipenem. Ceftriaxona 31,11% e amicacina 28,88%.

DISCUSSÃO

Desde o início da terapia intensiva, uma das principais complicações durante a internação é a pneumonia hospitalar. A pneumonia é a principal causa de IRAS e ocorre frequentemente em pacientes submetidos à VM.^(12,14) Apesar de a VM ser uma ferramenta essencial das UTIs modernas, ela está associada a um risco substancial de PAV, que é a infecção nosocomial mais comum em UTIs, com uma taxa de incidência variando de 7% a mais de 40% dos pacientes intubados por mais de 48 horas, associando-se a altos custos de assistência à saúde, aumento da morbidade, hospitalização prolongada, além de ser a causa número um de morte por infecção nosocomial nos Estados Unidos.^(3,13,16) Devido à sua relevância clínica e seu perfil epidemiológico, a PAV é estudada com particularidade dentro das pneumonias nosocomiais, representando um dos principais desafios atuais da clínica médica.⁽¹⁴⁾

O *Acinetobacter baumannii* é um dos mais importantes patógenos causadores de IRAS.⁽¹³⁾ São bactérias ubíquas e colonizam superfícies, pele e trato gastrointestinal de

seres humanos, além de serem encontradas também em instrumentos no ambiente hospitalar. São considerados patógenos oportunistas, raramente causando infecções comunitárias.⁽¹⁶⁾ O *Acinetobacter* sp. acomete, principalmente, pacientes hospitalizados que foram submetidos a procedimentos invasivos ou imunodeprimidos. Essa bactéria é responsável por diferentes tipos de infecção, dentre elas: pneumonias, septicemias, meningites e infecções urinárias.^(16,18) O gênero *Acinetobacter* sp. possui elevada versatilidade nutricional e metabólica, podendo adaptar-se facilmente a diferentes ambientes, além de ser resistente ao ressecamento e a amplas faixas de temperatura e de pH.^(16,18) A formação de biofilme facilita a adesão bacteriana a materiais plásticos como cateteres e tubos de VM, favorecendo a colonização e infecção dos pacientes.^(15,18)

As infecções por *Acinetobacter* sp. são cada vez mais graves e mais difíceis de controle devido à sua sobrevivência ambiental prolongada, cuja disseminação tem sido associada à contaminação de equipamentos hospitalares e/ou através das mãos colonizadas da equipe assistencial.^(15,16,18) Algumas espécies foram isoladas de objetos inanimados, como bancadas, leitos, ventiladores etc.⁽¹⁸⁾ Desde o início da década de 1970, isolados de *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa* têm progressivamente acumulado resistência a múltiplos agentes antimicrobianos, tais como penicilinas, cefalosporinas, quinolonas e aminoglicosídeos.^(13,18,19) Sendo assim, o tratamento é tão crítico que os carbapenêmicos são a terapia de escolha para essas infecções.^(13,18,19)

O aumento da frequência de infecções hospitalares associadas a espécies de *Acinetobacter* e *Pseudomonas* e a resistência dos mesmos aos antimicrobianos têm se tornado um grave problema de saúde pública.^(16,19) Essa ameaça crescente em pacientes hospitalizados gera aumento da morbimortalidade relacionada à alta pressão seletiva de antimicrobianos comumente usados.^(13,19) Sabe-se que a terapia antimicrobiana empírica inadequada afeta adversamente o desfecho na PAV e precisa ser adaptada à ecologia microbiana da instituição e ao tempo que o paciente ficou hospitalizado antes que a pneumonia se desenvolva.^(13,19) Assim, o entendimento dos mecanismos de resistência, responsáveis por esta situação, e de práticas adequadas de controle de infecção são de fundamental importância para o melhor manejo das infecções hospitalares.^(16,19)

Opções terapêuticas tornam-se progressivamente mais limitadas e a resistência antimicrobiana destes micro-organismos está associada a diversos mecanismos.⁽¹⁷⁾ O principal método de resistência a β -lactâmicos é a produção de β -lactamases. A resistência aos carbapenêmicos pode ocorrer pela combinação de diferentes mecanismos: diminuição da permeabilidade das membranas externas, alteração na afinidade das proteínas ligadoras de penicilinas e, raramente, pelas bombas de efluxo. No entanto, as principais

formas de resistência aos carbapenêmicos é a expressão de metalo- β -lactamases (MBL) e de oxacilinases (OXA).^(17,18,19)

Este estudo mostrou que todas as cepas de *A. baumannii* foram resistentes aos carbapenêmicos testados e também ao ciprofloxacino. Ademais, 86,44% das cepas desta bactéria mostraram-se resistentes ao levofloxacino. Também mostraram altas taxas de resistência as cepas expostas às cefalosporinas de 3ª e 4ª gerações, ceftazidima e cefepime, respectivamente. As cepas expostas aos aminoglicosídeos apresentaram altas taxas de resistência, por volta de 80%. Piperacilina + tazobactam e sulfametoxazol + trimetopim, da mesma forma, não se mostraram eficazes, com resistência bacteriana próxima de 90%. Pode-se notar que a associação de ampicilina + sulbactam testada em todas as cepas apresentou baixa resistência (22%), podendo ser considerada uma possível opção terapêutica de sucesso contra infecções traqueais causadas por esse patógeno.

Para *P. aeruginosa*, embora seja um bacilo Gram-negativo, não fermentador, de grande importância clínica em UTIs e também causador de PAV, este estudo mostrou alta prevalência, todavia com menores taxas de resistência aos antibióticos testados. Nos isolados de *Pseudomonas aeruginosa*, a maior resistência apresentada foi a ciprofloxacino, levofloxacino e gentamicina, (64,44%), seguidas de piperacilina + tazobactam 46,66%, e 42,22% de resistência a ceftazidima. Em relação aos carbapenêmicos, 40% foram resistentes ao meropenem e 37,77% ao imipenem. Ceftriaxona, 31,11% e ampicilina, 28,88%.

Outros autores encontraram resultados que corroboram com os achados do presente estudo. Os achados de Balkhy et al.⁽⁶⁾ mostraram que, em 248 isolados, *Acinetobacter* sp. (n = 87, 35,1%), *P. aeruginosa* (n = 63, 25,4%) foram os mais prevalentes. *Acinetobacter* sp. tiveram cerca de 60%-89% de resistência a todos os antimicrobianos testados, incluindo carbapenêmicos (60%-71%) e *P. aeruginosa* teve cerca de 13%-31% de resistência a todos os antimicrobianos testados, incluindo carbapenêmicos (31%).⁽⁶⁾ Em 2008, Rocha et al. identificaram em 62 PAV um organismo, e em 16 dois diferentes patógenos, sendo que *P. aeruginosa* (29 casos, 29,0%), *Staphylococcus aureus* (28 casos, 28,0%), grupo *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* (19 casos, 19,0%) e *Acinetobacter* sp. (18 casos, 18,0%) foram as principais causadoras de PAV, corroborando com os dados encontrados no presente estudo.⁽¹²⁾ Um estudo feito por Souza et al.⁽¹³⁾ detectou a presença de *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* na cavidade bucal de pacientes em VM. Esse resultado confirma que os pacientes na UTI podem apresentar um nível significativo de patógenos respiratórios em sua microbiota, sendo *A. baumannii* a espécie bacteriana mais frequentemente isolada (30,77%) nas culturas de secreção traqueal de pacientes com PAV.⁽¹³⁾

Esses resultados são condizentes com os estudos expostos em relação à prevalência dos micro-organismos causadores de PAV, como o estudo feito por Guimarães e Rocco,⁽¹⁵⁾ no qual foram avaliados 278 pacientes sob VM, mostrando que 38,1% dos pacientes desenvolveram PAV e os germes mais isolados foram *P. aeruginosa* (22%), *Acinetobacter* sp. (14%) e *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) (11%), e outros 46 pacientes apresentaram infecção por germes multirresistentes (43,4%).⁽¹⁵⁾ No estudo de Ahmed,⁽⁷⁾ os agentes bacterianos mais comumente isolados foram *Pseudomonas aeruginosa* (26%), *Acinetobacter* (26%), *Klebsiella pneumoniae* (26%) também com perfis de multirresistência.⁽⁷⁾ Esse resultado foi igualmente observado em Phu et al.,⁽¹⁾ corroborando com os achados deste estudo.

CONCLUSÕES

A. baumannii foi o patógeno mais comumente associada à PAV, além de apresentar altas taxas de resistência aos antimicrobianos utilizados na terapia. A frequência de PAVs causadas por *Acinetobacter* sp. e *Pseudomonas* sp. é alta e o rápido desenvolvimento de resistência destes micro-organismos é um dos mais graves entraves de saúde pública em todo o mundo. Além destas, foram obtidas 25 cepas de *Staphylococcus aureus*, oito de *Candida albicans*, oito de *Serratia* sp., sete de *Acinetobacter* sp., sete de *Proteus mirabilis*, sete de *Enterobacter cloacae*, seis de *Escherichia coli*, cinco de SCN, cinco de *Streptococcus pneumoniae*, cinco de *Stenotrophomonas* sp., quatro de *Klebsiella aerogenes*, duas de *Providencia* sp., uma de *Klebsiella oxytoca*, uma de *Klebsiella ozaenae*, uma de *Morganella morganii*, uma de *Proteus* sp., uma de *Streptococcus* sp.

Esses resultados enfatizam a importância da implementação de programas de vigilância de resistência bacteriana, da adoção de medidas de controle de infecção, do manejo da terapia empírica e do uso racional de antimicrobianos. Essas ações objetivam diminuir a pressão seletiva e evitar, ou, ao menos, desacelerar a disseminação desses micro-organismos resistentes, especialmente em infecções como a PAV, em que, geralmente, o diagnóstico etiológico preciso é difícil.

Abstract

Objective: The objective of this study is to evaluate the prevalence and antimicrobial susceptibility profile of strains of *A. baumannii* and *P. aeruginosa* isolated from tracheal lavage. **Methods:** This is a retrospective, cross-sectional, descriptive study where tracheal lavage culture results were collected from patients with VAP admitted to an adult ICU at a public hospital in the city of Juiz de Fora. Data were collected through the records of the Hospital Infection Control Service for the period from January to December 2018. **Results:** 469 tracheal lavage samples from adult patients admitted to the ICU were analyzed. Positive cultures were considered if $\geq 10^6$ CFU/mL, totaling 242 (51.52%) of the tracheal lavage samples were positive; 55 (24.89%) strains of

A. baumannii and 45 (18.98%) strains of *P. aeruginosa* were isolated. According to the CLSI 2018 criteria, *A. baumannii* presented 100% of the strains resistant to meropenem, cefepime, ceftriaxone, ceftazidime and piperacillin-tazobactam. **Conclusion:** *A. baumannii* and *P. aeruginosa* are important agents of PAV. Furthermore, *A. baumannii* was the most commonly associated pathogen and presented multiresistance to the drugs tested, being considered as a public health issue.

Keywords

Pneumonia; mechanical ventilation; *Acinetobacter baumannii*; *Pseudomonas aeruginosa*; drug resistance

REFERÊNCIAS

- Phu VD, Nadjm B, Duy NHA, Co DX, Mai NTH, Trinh DT, et al. Ventilator-associated respiratory infection in a resource-restricted setting: impact and etiology. *J Intensive Care*. 2017 Dec 19;5:69. doi: 10.1186/s40560-017-0266-4.
- Parisi M, Gerovasili V, Dimopoulos S, Kampisiouli E, Goga C, Perivolioti E, et al. Use of Ventilator Bundle and Staff Education to Decrease Ventilator-Associated Pneumonia in Intensive Care Patients. *Crit Care Nurse*. 2016;36(5):e1-e7. doi: 10.4037/ccn2016520.
- Thakuria B, Singh P, Agrawal S, Asthana V. Profile of infective microorganisms causing ventilator-associated pneumonia: A clinical study from resource limited intensive care unit. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2013;29(3):361-6. doi: 10.4103/0970-9185.117111.
- Chaudhury A, Rani AS, Kalawat U, Sumant S, Verma A, Venkataramana B. Antibiotic resistance & pathogen profile in ventilator-associated pneumonia in a tertiary care hospital in India. *Indian J Med Res*. 2016 Sep;144(3):440-446. doi: 10.4103/0971-5916.198679.
- Millot G, Voisin B, Loiez C, Wallet F, Nseir S. The next generation of rapid point-of-care testing identification tools for ventilator-associated pneumonia. *Ann Transl Med*. 2017;5(22):451. doi: 10.21037/atm.2017.11.05.
- Balkhy HH, El-Saed A, Maghraby R, Al-Dorzi HM, Khan R, Rishu AH, et al. Drug-resistant ventilator associated pneumonia in a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Ann Thorac Med*. 2014; 9(2):104-11. doi: 10.4103/1817-1737.128858.
- Ahmed NH, Hussain T, Biswal I. Antimicrobial resistance of bacterial isolates from respiratory secretions of ventilated patients in a multi-specialty hospital. *Avicenna J Med*. 2015;5(3):74-8. doi: 10.4103/2231-0770.160233.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *Microbiologia Clínica para o Controle de IRAS*. Brasília: Anvisa, 2013.
- Oplustil CP, Zoccoli CM, Tobouti NR, Scheffer MC. *Procedimentos Básicos em Microbiologia Clínica*. 3ª ed. São Paulo: Sarvier; 2010.
- Koneman. *Diagnóstico Microbiológico*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2018.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement*. CLSI document M100-S23. Wayne (PA): CLSI; 2018.
- Neto EC, Souza PC, Azevedo F, Lugarinho ME. Ventilator associated pneumonia: confection of a strategy of prophylaxis and management based on the analysis of epidemiology. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006 Dec;18(4):344-50. [Article in Portuguese]
- Moreira MR, Guimarães MP, Rodrigues AA, Gontijo Filho PP. Antimicrobial use, incidence, etiology and resistance patterns in bacteria causing ventilator-associated pneumonia in a clinical-surgical intensive care unit. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2013;46(1):39-44. doi: 10.1590/0037-868216722013.
- Rodrigues PM, Carmo Neto ED, Santos LR, Knibe MF. Ventilator-associated pneumonia: epidemiology and impact on the clinical evolution of ICU patients. *J Bras Pneumol*. 2009 Nov;35(11):1084-91. [Article in English, Portuguese]. doi: 10.1590/s1806-37132009001100005.

15. Guimarães MM, Rocco JR. Prevalence of ventilator-associated pneumonia in a university hospital and prognosis for the patients affected. *J Bras Pneumol*. 2006 Jul-Aug;32(4):339-46. [Article in English, Portuguese]
16. Rocha Lde A, Vilela CA, Cezário RC, Almeida AB, Gontijo Filho P. Ventilator-associated pneumonia in an adult clinical-surgical intensive care unit of a Brazilian university hospital: incidence, risk factors, etiology, and antibiotic resistance. *Braz J Infect Dis*. 2008 Feb;12(1):80-5. doi: 10.1590/s1413-86702008000100017.
17. Souza LCD, Mota VBRD, Carvalho AVDSZ, Corrêa RDGCF, Libério SA, Lopes FF. Association between pathogens from tracheal aspirate and oral biofilm of patients on mechanical ventilation. *Braz Oral Res*. 2017 Jun 5;31:e38. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0038
18. Sader HS, Mendes RE, Gales AC, Jones RN, Pfaller MA, Zoccoli C, et al. Perfil de sensibilidade a antimicrobianos de bactérias isoladas do trato respiratório baixo de pacientes com pneumonia internados em hospitais brasileiros: resultados do Programa SENTRY, 1997 e 1998. *J. Pneumologia* [Internet]. 2001 Mar; 27 (2):59-67. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-35862001000200002&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0102-35862001000200002>.
19. Lima JLDC, Alves LR, Paz JNPD, Rabelo MA, Maciel MAV, Morais MMC. Analysis of biofilm production by clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from patients with ventilator-associated pneumonia. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017 Jul-Sep;29(3):310-316. doi: 10.5935/0103-507X.20170039. [Article in Portuguese, English].
20. Martins AF, Barth AL. *Acinetobacter* multirresistente - um desafio para a saúde pública. *Scientia Medica*. 2013;23(1):56-62.
21. Royer S, Faria AL, Seki LM, Chagas TP, Campos PA, Batistão DW, et al. Spread of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* clones in patients with ventilator-associated pneumonia in an adult intensive care unit at a university hospital. *Baz J Infect Dis*. 2015;19(4):350-7. doi: 10.1016/j.bjid.2015.03.009
22. Gusatti Cde S, Ferreira AE, Fuentesfria DB, Corção G. Resistance to beta-lactams among *Acinetobacter* spp isolated from hospital sewage in southern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009 Mar-Apr;42(2):183-7. [Article in Portuguese]. doi: 10.1590/s0037-86822009000200018.
23. Puzniak L, DePestel DD, Srinivasan A, Ye G, Murray J, Merchant S, et al. A Combination AntibioGram Evaluation for *Pseudomonas aeruginosa* in Respiratory and Blood Sources from Intensive Care Unit (ICU) and Non-ICU Settings in U.S. Hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Mar 27;63(4):e02564-18. doi: 10.1128/AAC.02564-18.

Correspondência

Patrícia Guedes Garcia

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de

Juiz de Fora – Suprema

Alameda Salvaterra, 200

36033-003 – Juiz de Fora-MG, Brasil

Comparação de resultados de exames sorológicos para sífilis realizados em um hospital público da região oeste do Paraná

Comparison of results from syphilis serological tests performed in a public hospital from the western region of Paraná

Lucas Bonatto de Souza Lima¹

Alex Sandro Jorge²

Ana Paula Pivotto³

Taimara Brustolin³

Resumo

Objetivo: O objetivo desta pesquisa foi estimar a prevalência da positividade de testes sorológicos para sífilis nos pacientes atendidos pelo Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP) e descrever parte de suas características socioepidemiológicas. **Métodos:** Estudo transversal que utilizou como fonte de dados informações do prontuário eletrônico Tasy®, referentes aos resultados de exames de VDRL e FTA-Abs realizados no HUOP, entre janeiro de 2015 e dezembro de 2019. **Resultados:** Durante este período foram liberados laudos de 26.968 testes de VDRL, realizados no Laboratório do HUOP e o número de resultados reagentes foi de 1.014. Em relação ao FTA-Abs, foram liberados 383 resultados e destes 116 foram reagentes. O estudo evidenciou um aumento de resultados reagentes do teste não treponêmico VDRL de 2017 a 2019. **Conclusão:** Neste estudo foi observado um aumento progressivo no diagnóstico de sífilis, e isto reflete a situação da doença em todo o Brasil que, mesmo com protocolos de diagnóstico e tratamento, persiste numa posição de grande destaque na saúde pública. Os dados apresentados demonstram a importância do serviço do HUOP para o diagnóstico desta doença para grande parte do oeste paranaense.

Palavras-chave

Sorologia; sífilis; *Treponema pallidum*

INTRODUÇÃO

A sífilis é causada pela bactéria espiroqueta *Treponema pallidum*, um patógeno reconhecido por sua considerável transmissibilidade, bem como sua alta capacidade de evasão do sistema imunológico. Suas manifestações clínicas iniciais resultam de um processo inflamatório local, devido à replicação dos patógenos no tecido. Em geral, caso não ocorra diagnóstico e/ou tratamento adequado, a infecção segue seu curso sendo dividida em sífilis primária, secundária, latente e terciária dentro do período de aproximadamente dez anos.⁽¹⁾

Tem como principal via de transmissão o contato sexual, seguido pela transmissão vertical para o feto durante o período de gestação de uma mãe com sífilis não tratada ou tratada inadequadamente. Também pode ser transmitida por transfusão sanguínea e materiais contaminados.⁽²⁾ Em

todo o mundo a incidência da sífilis é de aproximadamente 10,6 milhões anualmente,⁽³⁾ e estima-se que mais de 100 mil casos de natimortos decorrem da sífilis congênita nas Américas, principalmente devido à falta de tratamento durante a gestação.⁽⁴⁾ No Brasil, a sífilis congênita se tornou de notificação compulsória no ano de 1986, entretanto, pela baixa adesão aos protocolos de diagnóstico e seguimento terapêutico, bem como a falhas no mecanismo de notificação, sabe-se que a frequência é muito maior do que a demonstrada pelas pesquisas.⁽⁵⁾

O *T. pallidum* não pode ser cultivado em meios de cultura e os ensaios diagnósticos moleculares diretos são limitados, consequentemente o diagnóstico e monitoramento da resposta ao tratamento dependem largamente dos testes sorológicos, sendo estes últimos divididos em testes não treponêmicos e treponêmicos.⁽³⁾

¹Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste). Cascavel-PR, Brasil.

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

³Espesiclista/Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste). Cascavel-PR, Brasil.

Instituição: Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste). Cascavel-PR, Brasil.

Conflito de Interesse: os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Suporte financeiro: esta pesquisa possui financiamento próprio.

Recebido em 05/11/2020

Aprovado em 14/01/2021

DOI: 10.21877/2448-3877.202100958

Os não treponêmicos baseiam-se na detecção de anticorpos contra cardiolipina (lipídio liberado por células danificadas em decorrência da sífilis e possivelmente contra a cardiolipina liberada pelos treponemas),⁽¹⁾ mais conhecido como VDRL (*Veneral Disease Research Laboratory*), composto por uma suspensão antigênica contendo cardiolipina, colesterol e lecitina purificada, que permite a utilização do soro como amostra. Já os testes treponêmicos utilizam lisados completos de *T. pallidum* ou antígenos treponêmicos recombinantes e detectam anticorpos específicos (em geral IgM e IgG) contra componentes celulares dos treponemas. No Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP), a metodologia utilizada é a do *Fluorescent Treponemal Antibody Absortion Test* (FTA-Abs) IgG, que emprega a imunofluorescência indireta, com lâminas nas quais são fixados antígenos do *T. pallidum*, extraídos do tecido testicular de coelhos infectados, lida por imunofluorescência. Existem outras metodologias de testes treponêmicos, entre eles os imunoenzimáticos (ELISA), de eletroquimioluminescência, de hemaglutinação e aglutinação (TPHA), entre outros,⁽⁶⁾ porém estes não são empregados no HUOP.

As penicilinas continuam sendo as drogas de escolha para tratamento de todos os estágios de sífilis em todas as populações (salvo os tratamentos alternativos como tetraciclina e cefalosporinas para gestantes).⁽³⁾

O objetivo desta pesquisa foi estimar a prevalência da positividade para testes treponêmicos e não treponêmicos nos pacientes atendidos pelo HUOP, evidenciando parte das características socioepidemiológicas destes indivíduos.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo utilizou como fonte de dados as informações geradas pelo prontuário eletrônico Tasy®, que é utilizado por esta instituição, referentes aos resultados de exames para diagnóstico de sífilis, de todos os pacientes com prescrição de VDRL e/ou FTA-Abs e que foram atendidos pelo HUOP durante o período de janeiro de 2015 a dezembro de 2019. Consiste em um estudo transversal retrospectivo de comparação de resultados de testes laboratoriais. O teste não treponêmico utilizado pelo laboratório do HUOP é o VDRL/RPR-Brás Laborclin® (Laborclin, Pinhais Paraná, Brasil), o teste treponêmico utilizado é o FTA-Abs IgG (*Fluorescent treponema assay*) Wama Diagnóstica® (Wama Diagnóstica, São Paulo, Brasil), lido através do microscópio de imunofluorescência Olympus® BX-51 (Olympus Lifescience, Shinjuku, Tóquio, Japão). Para a compilação dos dados obtidos, bem como a criação de tabelas e gráficos foi utilizado o software Microsoft Office Excel®.

Ética

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, pelo Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, conforme o CAAE 25349519.5.0000.0107.

RESULTADOS

Entre os anos de 2015 e 2019 foram liberados laudos laboratoriais de 26.968 testes de VDRL, realizados pelo Laboratório do Hospital Universitário do Oeste do Paraná. O número de resultados reagentes foi de 1.014. A média de exames liberados de VDRL por ano no HUOP foi de 5.394 e a porcentagem de positividade foi de 3,76%.

A porcentagem de resultados reagentes para VDRL e a distribuição dos pacientes de acordo com as características epidemiológicas mais o município de origem podem ser observadas na figura 1, Tabela 1 e figura 2, respectivamente.

Também foi feito o levantamento da prevalência de resultados de VDRL reagentes por setores do HUOP, conforme apresentado na Tabela 2.

Em relação aos testes treponêmicos, durante o mesmo período de estudo, foram liberados 383 laudos laboratoriais de FTA-Abs, com um total de 116 resultados positivos e nenhum indeterminado. A média de laudos liberados de FTA-Abs por ano foi de 77 exames e a porcentagem de positividade foi de 30,29%.

Dos 1.014 resultados reagentes para VDRL durante o período de estudo, apenas 202 foram submetidos à realização do FTA-Abs, sendo que 181 destes foram reagentes, enquanto que 21 foram não reagentes. A titularidade referente aos testes de VDRL reagentes podem ser observadas na figura 3, sendo prevalente o título de 1:2.

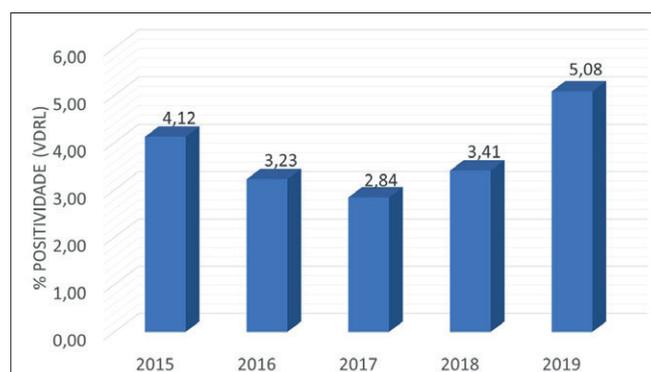


Figura 1. Porcentagem de reatividade dos testes de VDRL realizados no HUOP entre 2015 e 2019.

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes VDRL reagentes de acordo com sexo, cor da pele e escolaridade, atendidos pelo HUOP entre 2015 e 2019

Sexo		
Feminino	930	91,72%
Cor da Pele		
Branca	724	77,85%
Escolaridade		
Ensino Fundamental Completo	46	6,35%
Ensino Fundamental Incompleto	148	20,44%
Ensino Médio Completo	114	15,75%
Ensino Médio Incompleto	121	16,71%
Ensino Superior Incompleto	17	2,35%
Não Alfabetizado	5	0,69%
Sem informação	273	37,71%
Negra	29	3,12%
Ensino Fundamental Completo	2	6,90%
Ensino Fundamental Incompleto	11	37,93%
Ensino Médio Completo	5	17,24%
Ensino Médio Incompleto	5	17,24%
Sem informação	6	20,69%
Parda	162	17,42%
Ensino Fundamental Completo	13	8,02%
Ensino Fundamental Incompleto	56	34,57%
Ensino Médio Completo	22	13,58%
Ensino Médio Incompleto	16	9,88%
Sem informação	55	33,95%
Não Informada	15	1,61%
Masculino		
Branca	67	79,77%
Ensino Fundamental Incompleto	17	25,37%
Ensino Médio Incompleto	2	2,99%
Ensino Superior Incompleto	1	1,49%
Não Alfabetizado	2	2,99%
Sem informação	45	67,16%
Parda	8	9,52%
Ensino Fundamental Completo	1	12,50%
Ensino Fundamental Incompleto	2	25,00%
Sem informação	5	62,50%
Não informada	9	10,71%

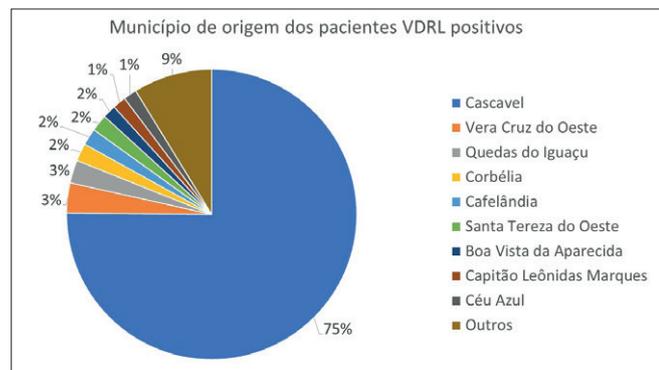


Figura 2. Prevalência de pacientes VDRL reagentes por município de origem.

Tabela 2 - Prevalência de positividade para VDRL de acordo com Setor de Atendimento ao paciente

Setor de Atendimento		
Centro Obstétrico	616	60,7%
Maternidade	204	20,1%
Ambulatório	85	8,4%
Pronto Socorro	49	4,8%
Unidade de Cuidados Intensivos (UCI)	17	1,7%
Clínica Médica/Cirúrgica	12	1,2%
Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Neonatal	10	1,0%
Psiquiatria	8	0,8%
Pediatria	5	0,5%
Neurologia/Ortopedia	3	0,3%
UTI Geral	3	0,3%
Centro Cirúrgico	1	0,1%
UTI Pediátrica	1	0,1%

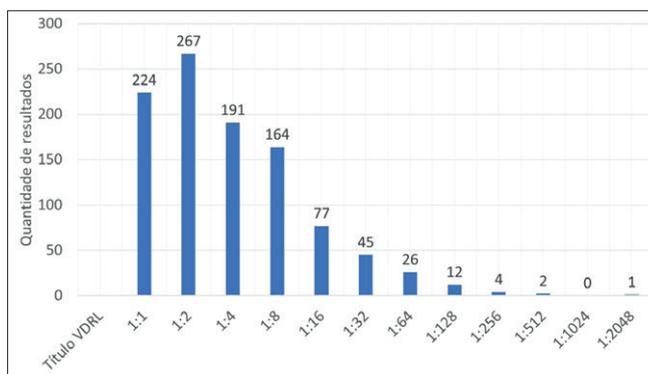


Figura 3. Distribuição dos títulos de exames VDRL positivos.

DISCUSSÃO

De acordo com o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde de 2019, pode-se observar que a sífilis adquirida (agravo de notificação compulsória desde 2010), teve sua taxa de detecção aumentada de 59,1 casos por 100 mil habitantes em 2017, para 75,8 casos por 100 mil habitantes em 2018. Também em 2018, a taxa de detecção de sífilis em gestantes foi de 21,4/1000 nascidos vivos, a taxa de incidência de sífilis congênita foi de 8,2/100.000 nascidos vivos.⁽⁷⁾ Conforme apresentado na figura 1, o presente estudo também observou um aumento progressivo de resultados reagentes do teste não treponêmicos VDRL de 2017 a 2019, refletindo a situação da sífilis em todo o Brasil. Parte do aumento progressivo na detecção de sífilis em gestantes pode estar relacionada com a atualização de critérios de definições de casos para fins de vigilância epidemiológica, com objetivo de reduzir os casos de subnotificação de sífilis na gestação, explicitada na Nota informativa N°2-SEI/2017 do Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis do HIV/Aids e Hepatites Virais - Ministério da Saúde.⁽⁸⁾

Conforme apresentado na Tabela 1 houve uma maior prevalência de resultados reagentes para VDRL em pacientes do sexo feminino (aproximadamente 92%). Este resultado já era esperado visto que o exame faz parte do protocolo de exames admissionais de todas as pacientes atendidas pelos setores Centro Obstétrico e Maternidade do HUOP (juntamente com teste rápido de HIV, pesquisa do antígeno de superfície do vírus da hepatite B e a pesquisa de anticorpos IgM e IgG contra toxoplasmose). Juntos estes setores representam mais de 80% da demanda de exames de VDRL do HUOP, conforme os dados apresentados na Tabela 2. Um estudo realizado em Fortaleza por Silva et al.⁽⁹⁾ em um hospital de alta complexidade, também apresentou uma prevalência de laudos reagentes para VDRL para o sexo feminino (cerca de 96%).

O HUOP é uma referência no oeste do estado do Paraná e presta serviço para todos os municípios abrangidos pela 10ª Regional de Saúde do Estado. A figura 2 apresenta a distribuição dos pacientes VDRL positivos de acordo com o município de origem. Como esperado, o município de Cascavel, com uma população estimada de mais de 300 mil habitantes⁽¹⁰⁾ e maior município da 10ª RS, abrange 75% dos pacientes com laudo de VDRL reigente.

O critério diagnóstico para sífilis não é baseado exclusivamente em um teste não treponêmico e deve ser correlacionado com a clínica do paciente bem como a realização de um teste treponêmico para complementar o diagnóstico.⁽¹¹⁾ Por isso é importante a combinação destas duas categorias de testes. Dos 1.014 laudos reagentes para VDRL apenas 202 foram submetidos à realização do FTA-Abs, mas isto não significa, necessariamente, uma negligência diagnóstica por parte dos clínicos do HUOP, visto que títulos baixos de VDRL podem ocorrer em diversas condições clínicas, como lúpus eritematoso sistêmico, hepatites crônicas, hanseníase, malária, e em casos específicos, gravidez, transfusões, indivíduos idosos, entre outros.⁽¹¹⁾ A figura 3 mostra que a maior parte desses resultados reagentes são de títulos baixos, onde uma interpretação clínica correta elimina a necessidade de testes desnecessários e sobrediagnóstico, proporcionando uma economia de recursos para a instituição.

CONCLUSÃO

A sífilis acompanha a humanidade há séculos e, mesmo com protocolos de diagnóstico e tratamento bem estabelecidos, persiste numa posição de grande destaque na Saúde Pública. Os dados apresentados neste trabalho demonstram a importância do serviço prestado pelo HUOP, para grande parte do oeste paranaense em relação ao combate à sífilis. É de responsabilidade de todos os profissionais de saúde buscar conhecimento a respeito do tema, para conscientizar a população sobre a impor-

tância de sua prevenção, bem como das consequências gravíssimas desta doença quando não diagnosticada e tratada adequadamente.

Agradecimentos

Primeiramente à Universidade Estadual do Oeste do Paraná pelo incentivo à realização de pesquisa em toda a sua extensão, ao Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário do Oeste do Paraná por ceder espaço para execução da pesquisa, bem como sua vasta fonte de dados. À Elisa Dalla Lana por seu suporte e orientações quanto às demandas para a aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética da instituição.

Abstract

Objective: The objective of this research was to estimate the positivity prevalence of syphilis serological tests, in the patients attended in the State University Hospital from Western of Paraná (HUOP), and to describe part of their socioepidemiological characteristics. **Methods:** Transversal study, which made use of the informations contained in the electronic medical reports software Tasy®, regarding the results of exams of VDRL and FTA-Abs, performed in the HUOP between January of 2015 and December of 2019. **Results:** During the studied period, reports on 26,968 VDRL tests were performed in the HUOP laboratory and the number of reagent results is 1,104. Towards the FTA-Abs test, 383 tests were performed and 116 of these were positive. The study showed an increasing number of reagent results for VDRL between 2017 and 2019. **Conclusion:** In this study, a progressive increase in the diagnosis of syphilis was observed, this reflects the situation of the disease all around the Brazilian country, in which, even with well defined diagnostic and treating protocols, the infection persists in a prominent position for the public health. The presented data shows the importance of the HUOP's service to the population, in regards to the syphilis diagnose.

Keywords

Serology; syphilis; Treponema pallidum

REFERÊNCIAS

1. Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen X, David J, Benzaken AS, et al. HHS Public Access: Syphilis. Nat Rev Dis Prim. 2018 Oct;3(17073):49. doi:10.1038/nrdp.2017.73.
2. Marks M, Mabey DCW. The introduction of syphilis point of care tests in resource limited settings. Expert Rev Mol Diagn. 2017 Apr;17(4):321-5.
3. Tuddenham S, Ghanem KG. BMC Infectious Diseases: Emerging trends and persistent challenges in the management of adult syphilis. BioMed Central Ltd. 2015;15(351) doi: 10.1186/s12879-015-1028-3.
4. Arnesen L, Serruya S, Durán P. Gestational syphilis and stillbirth in the Americas: a systematic review and meta-analysis. Rev Panam Salud Publica. 2015 Jun;37(6):422-9.
5. Barsanti C, Valdetaro F, Maria De Albuquerque Diniz E, Célia R, Succi M, De Saude C, et al. Diagnóstico de sífilis congênita: comparação entre testes sorológicos na mãe e no recém-nascido Diagnostic of congenital syphilis: a comparison between serological tests in mother and respective newborn. Rev Soc Bras Med Trop. 1999 Dez;32(6):605-11.
6. Cimerman S, Carvalho C, Medeiros E. Membros da Sociedade Brasileira de Infectologia. Boletim da Sociedade Brasileira de Infectologia [Boletim na Internet]. São Paulo 2017 Out [acesso em 20 fev 2020]; p. 6-10. Disponível em: https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/principal/2017/11/boletim_outubro_2017.pdf.

7. Secretaria de Vigilância em Saúde (Ministério da Saúde - Brasil). Boletim Epidemiológico Sífilis 2019 [Boletim na Internet]. Brasília 2019 Out [acesso em 20 fev 2020]; p.1-44. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-sifilis-2019>.
8. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis do HIV/AIDS e Hepatites Virais (Ministério da Saúde - Brasil). Nota Informativa N°2-SEI/2017: altera os critérios de definição de casos para notificação de Sífilis Adquirida, Sífilis em Gestantes e Sífilis Congênita [Internet]. Brasília 2017 Set [acesso em 21 fev 2020]; p. 1-6. Disponível em: http://portalsinan.saude.gov.br/images/documentos/Agravos/Sifilis-Ges/Nota_Informativa_Sifilis.pdf
9. Silva ZF, Teixeira KSS, Nascimento DS do. Patients With Syphilis Assisted in Tertiary Care Unit in Fortaleza: Sociodemographic Profile. Rev Bras Anal Clin. 2017;49(1):105-9.
10. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Estimativa da População Residente no Brasil e Unidades da Federação com data de referência em 1o de julho de 2019 [Internet]. Diário Oficial da União. 2019 [acesso em 20 fev 2020]. p. 119. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html?=&t=downloads>.
11. Sumikawa E, Motta L, Inocêncio L, Ferreira L, Bazzo M, Franchini M, et al. Estratégias para Diagnóstico no Brasil [Internet]. Neiva Sellan Lopes Gonçalves, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2010 [acesso em 20 fev 2020]. p. 100 Disponível em: www.aids.gov.br/telelab.

Correspondência

Lucas Bonatto de Souza Lima
Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Rua Universitária, número 1619 - Bairro Universitário
85819-170 – Cascavel-PR, Brasil

Prevalência e perfil de resistência de bactérias isoladas de hemoculturas de pacientes atendidos em um hospital de referência cardiológica de Pernambuco

Prevalence and resistance profile of bacteria isolated from blood cultures of patients attended in a cardiological reference hospital in Pernambuco

Vera Lúcia Nascimento Bezerra¹

Wêndeo Kennedy Costa²

Edgar Brito de Souza Júnior³

Marismar Fernandes do Nascimento⁴

Luciana Rezende Bandeira de Melo⁴

Andrea Maria André Gomes¹

Veridiana Câmara Furtado⁴

Resumo

Objetivo: A sepse está envolvida com as principais causas de morbidade e mortalidade em pacientes internados em unidades hospitalares. Esses pacientes são vulneráveis a esse tipo de infecção devido a vários fatores como tempo de internamento, procedimentos invasivos, infecções recorrentes e terapias prolongadas por uso de antibióticos. Portanto, este estudo teve como objetivo identificar o perfil microbiológico e de resistência nas hemoculturas positivas de pacientes internados no Pronto-Socorro Cardiológico de Pernambuco (Procape) no ano de 2017. **Métodos:** Foram analisadas hemoculturas do período de janeiro a dezembro de 2017. As amostras de hemoculturas foram processadas no equipamento de automação BACT/ALERT® 3D sistemas de detecção microbiana e depois identificada pelo Vitek 2 compact da Biomerieux®. **Resultados:** Do total de 3.323 amostras de hemoculturas enviadas ao Laboratório do Hospital, foi verificada a prevalência de positividade de 120 (3,62%), das quais houve a prevalência de *K. pneumoniae* 18 (15%), seguido de *S. haemolyticus* 17 (14,16%), logo após, *S. epidermidis* 16 (13,33%). Várias bactérias apresentaram perfil de multirresistência como *E. cloacae*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* e *Staphylococcus coagulase negativa*. **Conclusão:** Os resultados demonstraram a presença de bactérias resistentes e multirresistentes, com diferentes perfis de resistência. É importante conhecer o perfil de resistência bacteriano, visando o tratamento adequado de pacientes com quadro de sepse, prevenindo infecções hospitalares.

Palavras-chave

Bactérias; resistência microbiana; sepse; hemocultura

INTRODUÇÃO

A sepse é a resposta inflamatória sistêmica a um quadro infeccioso confirmado. Qualquer foco de infecção pode evoluir para sepse, que representa um sério problema de saúde mundial, estando frequentemente associada a um aumento considerável nas taxas de morbidade e mortalidade. No Brasil, a taxa de mortalidade é em torno de 65%, enquanto que a média mundial é de 30%, segundo dados do Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS).⁽¹⁻³⁾

Aproximadamente 40% dos pacientes em sepse apresentam resultados positivos para presença de microrganismos na hemocultura, já pacientes em choque séptico tem

esse número elevado para aproximadamente 70%. Essa situação ocorre por diversos fatores como: tempo de internamento, doença primária, procedimentos invasivos, infecções recorrentes e terapia prolongada por uso de antibióticos.⁽⁴⁾

Quando um processo infeccioso se instala na corrente sanguínea, a detecção do agente patogênico ocorre exclusivamente por meio de exames laboratoriais e o resultado contribui para a determinação da conduta terapêutica que deverá ser tomada para combater o agente.⁽⁵⁾

Entre os microrganismos que predominam nas hemoculturas destacam-se as bactérias Gram-positivas, como *Staphylococcus coagulase negativa* (SCoN), *S. aureus* e *Enterococcus* spp. Já entre as bactérias Gram-negativas

¹Farmacêutica. Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU). Aracaju-SE, Brasil.

²Doutorando. Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Recife-PE, Brasil.

³Biomédico. Universidade de Pernambuco (UPE). Recife-PE, Brasil.

⁴Universidade de Pernambuco (UPE). Recife-PE, Brasil.

⁵Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU). Aracaju-SE, Brasil.

Instituição: Universidade de Pernambuco, Pronto Socorro Cardiológico (PROCAPE), Recife - PE, Brasil.

Conflitos de interesse: os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Recebido em 05/11/2020

Aprovado em 14/01/2021

DOI: 10.21877/2448-3877.202001980

destacam-se *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp.^(6,7)

O tratamento da sepse deve ser realizado utilizando-se antibioticoterapia, que apresenta uma ação sobre os microrganismos. O uso do antibiótico adequado permite uma terapia mais eficaz, de acordo com o perfil de sensibilidade do microrganismo, reduzindo o risco de aparecimento de bactérias resistentes. Porém, o uso indiscriminado e descontrolado de antibióticos pode favorecer o desenvolvimento de bactérias multidrogas resistentes, que constitui um sério problema de saúde pública mundial.^(8,9)

Entre as bactérias preocupantes pelo desenvolvimento de alto grau de resistência antimicrobiana, destacam-se o *S. aureus* resistente à metilicina (MRSA), *Staphylococcus coagulase negativa* resistente à metilicina (MRSCoN), *Enterococcus* sp. *vancomicina* resistentes (VRE), *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. e espécies da família *Enterobacteriaceae* produtoras de β -lactamases de espectro ampliado (ESBL), e produtoras de carbapenemases do tipo *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC). Esta situação submete o paciente a terapia antimicrobiana combinada, que muitas vezes não é eficaz no tratamento, permitindo que o paciente chegue ao óbito.^(10,11)

Diante do exposto, é indispensável a realização de um levantamento do perfil bacteriano nos pacientes hospitalizados com suspeita de septicemia, as quais podem ser causadas por bactérias que apresentem elevado perfil de resistência. Os resultados poderão contribuir para medidas de controle da disseminação e da resistência dos microrganismos, bem como auxiliar no uso de antibióticos para tratamento eficaz no combate das bactérias que apresentam grau de resistência, diminuindo assim as taxas de morbidade e mortalidade de pacientes no ambiente hospitalar.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo referente ao período de janeiro a dezembro de 2017, baseado em dados microbiológicos obtidos dos registros de Hemocultura do Laboratório de Análises Clínicas do Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco - Prof. Luiz Tavares (Procape), pertencente ao complexo hospitalar da Universidade de Pernambuco (UPE). Este hospital presta assistência aos pacientes de todas as regiões Norte/Nordeste com atendimento de emergência de média e alta complexidade cardiovascular, englobando desde assistência ambulatorial a cirurgias cardíacas 24 horas.

As amostras clínicas procedentes de todas as enfermarias foram analisadas de acordo com a sua procedência, mês e dados bacteriológicos. Foram excluídos do estudo amostras de hemocultura de líquidos pericárdico, pleural e ascíticos.

As amostras de hemoculturas foram processadas em equipamento automatizados BacT/Alert® 3D sistemas de detecção microbiana e Vitek 2 compact da Biomerieux®, no qual se realiza a identificação microbiológica do gênero e espécie através de cartão de identificação individual com código de barras, composto de 64 poços com provas bioquímicas liofilizadas, individuais sem necessidade de adição de reagentes reveladores. E cartões com 18 antibióticos, para realizar teste de antibiograma com antibióticos dos grupos: aminoglicosídeos, carbapenêmicos, β -lactâmicos, quinolonas, sulfonamidas e glicopeptídeos. Os resultados obtidos foram armazenados no Observa versão 04.03 da Biomerieux®. Em seguida foram transferidos para uma planilha do Excel 2017 contendo informações sobre as bactérias identificadas e o perfil do antibiograma.

Ética

O presente estudo teve aprovação do comitê de ética em pesquisa com seres humanos da Universidade de Pernambuco sob o CAAE: 11860919.4.0000.5207, número do Parecer: 3.321.540.

RESULTADOS

No período compreendido entre janeiro a dezembro de 2017 foram analisadas 3.323 amostras de hemoculturas dos pacientes hospitalizados nas unidades de terapia intensiva e enfermarias. Destas amostras, 3.203 (96,38%) apresentaram resultado negativo e 120 (3,62%) apresentaram resultado positivo para bactérias. Destas, 71 (59,16%) bactérias eram Gram-positivas e 49 (40,84%) Gram-negativas. A presença de culturas mistas, que indicavam a presença de mais de um microrganismo, não foi observada.

Foram identificadas 19 espécies bacterianas nas hemoculturas, sendo os microrganismos mais frequentes *K. pneumoniae* (15%), seguido de *S. haemolyticus* (14,16%) e *S. epidermidis* (13,33%). *S. haemolyticus* e *S. epidermidis* juntas com outras espécies de *Staphylococcus* diferentes de *S. aureus* correspondem ao grupo *Staphylococcus coagulase negativa*, que apresentou um total de 50 isolados (41,66%).

Dos 120 isolados, 19 apresentaram perfil de sensibilidade e 101 mostraram perfil de resistência a um ou mais de um grupo de antibióticos (Tabela 2). Dentre os grupos de antibióticos utilizados para combater bactérias, aqueles aos quais as bactérias demonstraram maior porcentagem de resistência foram β -lactâmicos (67,5%), quinolonas (43,33) e carbapenêmicos (21,6).

Várias bactérias apresentaram perfil de multirresistência, como *E. cloacae* (2) que os dois isolados apresentaram resistência aos grupos de antimicrobianos: β -lactâmicos, quinolonas e carbapenêmicos e um isolado

também apresentou resistência aos aminoglicosídeos. *A. baumannii* (13) apresentou dez isolados também resistentes aos β -lactâmicos, quinolonas e carbapenêmicos.

Tabela 1 - Frequência das bactérias isoladas das amostras de hemocultura

Microrganismo	Número de isolados	% de isolado*
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18	15%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	17	14,16%
<i>S. epidermidis</i>	16	13,33%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	13	10,83%
<i>S. aureus</i>	10	8,33%
<i>Enterococcus faecalis</i>	8	6,66%
<i>S. hominis</i>	7	5,83%
<i>Serratia marcescens</i>	7	5,83%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	5%
<i>S. saprophyticus</i>	3	2,5%
<i>S. warneri</i>	3	2,5%
<i>Streptococcus mitis /oralis</i>	2	1,66%
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	1,66%
<i>S. capitis</i>	2	1,66%
<i>S. lugdunensis</i>	2	1,66%
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	2	1,66%
<i>E. faecium</i>	1	0,83%
<i>Morganella morganii</i>	1	0,83%

Tabela 2 - Perfil de resistência dos microrganismos aos grupos de antimicrobianos

Microrganismo	Grupos de Antimicrobianos					
	Bet	Ami	Qui	Sul	Gli	Car
<i>Staphylococcus coagulase negativa</i> (50)	37	1	24	17	-	-
<i>K. pneumoniae</i> (18)	16	8	10	-	-	10
<i>1. baumannii</i> (13)	10	6	10	-	-	10
<i>P. aeruginosa</i> (6)	4	2	2	-	-	4
<i>E. cloacae</i> (2)	2	1	2	-	-	2
<i>E. faecalis</i> (8)	-	5	3	-	1	-
<i>S. aureus</i> (10)	10	1	1	-	-	-
<i>M. morganii</i> (1)	1	-	-	-	-	-
<i>P. aeruginosa</i> (6)	1	-	-	-	-	-

Síglas dos grupos de antimicrobianos: Bet - β -lactâmicos; Ami - aminoglicosídeos; Qui - quinolonas; Sul - sulfonamidas; Gli - glicopeptídeos; Car - carbapenêmicos

K. pneumoniae (18) apresentou 16 isolados resistentes aos β -lactâmicos e dez isolados resistentes aos carbapenêmicos e quinolonas. Já *P. aeruginosa* (6) apresentou quatro isolados com resistência a dois grupos de antimicrobianos: β -lactâmicos e carbapenêmicos e dois isolados com resistência aos aminoglicosídeos e quinolonas.

Dos dez isolados de *S. aureus* todos apresentaram resistência aos Beta-lactâmicos e um isolado com resistência aos aminoglicosídeos e quinolonas. O grupo *Staphylococcus coagulase negativa* (50) apresentou perfil de resistência a quatro grupos de antibióticos, 37 aos β -lactâmicos, 24 aos quinolonas, 17 aos sulfonamidas e apenas um isolado apresentou resistência aos aminoglicosídeos.

DISCUSSÃO

A prevalência de bactérias resistentes aos antimicrobianos em ambiente hospitalar faz com que o tratamento não seja efetivo, prologando o processo de internação hospitalar e muitas vezes levando o paciente ao óbito. O diagnóstico se torna de extrema importância para o controle da morbidade e mortalidade dos pacientes, como também para controlar possíveis infecções hospitalares. Esse diagnóstico é obtido através das análises de hemoculturas, que podem ser realizadas por métodos manuais ou automatizados, sendo esse último mais eficiente por apresentar os resultados mais rápidos e com menos trabalho técnico.^(12,13)

No presente estudo, bactérias Gram-positivas apresentaram prevalência maior que as Gram-negativas, essa prevalência deve-se principalmente à presença de *S. aureus* e *Staphylococcus coagulase negativa* concordando com outros estudos. No estudo realizado por Sousa et al.,⁽⁵⁾ que avaliou a prevalência de hemoculturas positivas de paciente em UTI de um hospital universitário, a prevalência de Gram-positivas foi de 52,35%. O mesmo foi observado no estudo realizado por Meneghetti et al.,⁽¹⁴⁾ que apresentou prevalência de 53,92% e também avaliou hemoculturas positivas em um hospital universitário.

As bactérias do grupo *Staphylococcus coagulase negativa* foram os microrganismos com maior prevalência. Este grupo de bactérias se apresenta como principal etiologia dos quadros de hemoculturas positivas nos hospitais brasileiros, sendo também encontrados em outros estudos com alta prevalência, como no estudo realizado por Ruschel,⁽¹⁵⁾ que avaliou os resultados de hemoculturas positivas de um hospital no Rio Grande do Sul e que de 150 isolados 45,60% relatavam *Staphylococcus coagulase negativa*. O mesmo foi observado por Santana et al.,⁽¹⁶⁾ em um hospital terciário que dos 113 isolados 60,10% representavam *Staphylococcus coagulase negativa*.

K. pneumoniae foi a segunda bactéria com maior prevalência no presente estudo, apresentando 18 isolados. O mesmo pode ser observado nos estudos realizados por Sousa et al.,⁽¹⁷⁾ onde *K. pneumoniae* apresentou prevalência de 10,7% (10). Já nos estudos realizados por Sousa et al.,⁽⁵⁾ e Ruschel,⁽¹⁵⁾ apesar de não ser o microrganismo com maior predominância, ainda assim foi encontrado elevado número de isolados de *K. pneumoniae* nas hemoculturas, com relatos de prevalência de 14 (8,4%) e 9 (6,0%), respectivamente.

A produção da enzima *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC) é um agravante problema associado à espécie *K. pneumoniae*, pois tornam-se resistentes a grupos de antibióticos como os β -lactâmicos e aminoglicosídeos, sendo um dos principais desafios quando se fala em resistência microbiana, tendo em vista que a KPC apresenta uma taxa de mortalidade de aproximadamente 50%. Além de ser encontrada em isolados de *K. pneumoniae*, a enzima KPC também pode ser encontrada em *Enterobacter* sp.^(18,19)

Outro mecanismo associado a *K. pneumoniae* é a capacidade de produção de enzimas hidrolíticas denominadas beta-lactamases de espectro ampliado (ESBL), que apresentam a capacidade de inativar os β -lactâmicos. Além de ser comumente encontrada em *K. pneumoniae* e *E. coli*, ESBL também pode ser encontrada em menor intensidade em *P. aeruginosa* e *A. baumannii*.^(20,21)

No presente estudo, os isolados de *E. cloacae* apresentaram 100% de resistência a três grupos de antibióticos: β -lactâmicos, quinolonas e carbapenêmicos. Já isolados de *K. pneumoniae* apresentaram perfil de resistência de aproximadamente 89% aos β -lactâmicos e de aproximadamente 56% aos quinolonas e carbapenêmicos. Para os aminoglicosídeos, esse índice de resistência foi de aproximadamente 45%. Multirresistências em *K. pneumoniae* também foram relatados em outros trabalhos, como no de Moura Pinto et al.,⁽²²⁾ e Alves,⁽²³⁾ onde os isolados apresentaram resistências de 68% e 62% a um ou mais grupo de antibióticos, respectivamente.

Embora *A. baumannii* não tenha sido a bactéria mais prevalente entre os isolados, ela apresentou resistência de 76,92% a três grupos de antibióticos: β -lactâmicos, carbapenêmicos e quinolonas. Elevada resistência vem sendo encontrada em isolados de *A. baumannii*, inclusive frente a antimicrobianos de amplo espectro, como pode ser observado nos estudos realizados por Sousa et al.,⁽⁵⁾ e Queiroz et al.⁽²⁴⁾

Podem ser encontrados em *P. aeruginosa* diferentes mecanismos de resistência, esses mecanismos reduzem a sensibilidade aos antimicrobianos gerando mecanismos de resistência cruzada e elevando as taxas de mortalidade, como exemplo a capacidade de produção de ESBL.^(24,25) No presente estudo, *P. aeruginosa* (6) apresentou 66,67% de resistência a dois grupos de antimicrobianos: β -lactâmicos e carbapenêmicos e 33,33% apresentaram resistência aos aminoglicosídeos e quinolonas. Alta incidência de *P. aeruginosa* multidroga resistentes também foram encontradas no estudo realizado por Pires et al.⁽²⁶⁾

Os *Staphylococcus* com resistência à metilina/oxacilina situam-se entre os agentes de infecção hospitalar mais frequentes. Esta resistência ocorre devido a alterações genéticas que reduzem a ação de antimicrobianos β -lactâmicos.⁽²²⁾ *S. aureus* apresentou 100% de resistência aos β -lactâmicos, já *Staphylococcus coagulase negativas*

isoladas mostraram de resistência de 74% aos β -lactâmicos. Foram encontradas *Staphylococcus coagulase negativa* com 43,90% de resistência a metilina,⁽²⁷⁾ isolados com resistência a oxacilina de 48,4%⁽²⁸⁾ e isolados com resistência intermediária à vancomicina 9,75%.⁽²⁷⁾ Já *S. aureus*, no estudo realizado por Souza,⁽¹⁷⁾ apresentou resistência de 80% a oxacilina, não apresentando resistência à vancomicina. *Staphylococcus coagulase negativa* também apresentou resistência aos outros grupos de antibióticos como: quinolonas (48%), sulfonamidas (34%) e em menor intensidade aos aminoglicosídeos (2%). Já *S. aureus* apresentou 10% de resistência aos aminoglicosídeos e quinolonas.

CONCLUSÃO

Esses dados revelam presença de bactérias resistentes e multirresistentes entre os isolados identificados. Diante do exposto, mostra a importância da realização de trabalhos que identifiquem o perfil de prevalência de microrganismos, resistentes e multirresistentes. Essas informações são importantes para o planejamento de controle de infecção hospitalar para o Comissão de Controle de Infecção Hospitalar. Assim contribuindo com a diminuição de morbidade, mortalidade e o alto custo financeiro diante dos internamentos prolongados dos pacientes em ambientes hospitalares devido aos quadros de sepsis.

Agradecimento

Os autores agradecem à Universidade de Pernambuco, ao Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco e ao Laboratório de Análises Clínicas do Procape pelo apoio e colaboração para a construção deste trabalho.

Abstract

Objective: Sepsis is involved with the main causes of morbidity and mortality in hospitalized patients. These patients are vulnerable to this type of infection due to various factors such as length of stay, invasive procedures, recurrent infections, and antibiotic therapy prolonged. Therefore, this study aimed to identify the microbiological and resistance profile in positive blood cultures of patients admitted to the Cardiac Emergency of Pernambuco (Procape) in 2017. **Methods:** Blood cultures from January to December 2017 were analyzed. Blood cultures were processed on BactT/Alert® 3D automation equipment, microbial detection systems and then identified by Biomerieux® Vitek 2 compact. **Results:** From a total of 3,323 blood culture samples sent to the Hospital Laboratory, the prevalence of positivity of 120 (3.62%) samples was verified, of which there was the prevalence of *K. pneumoniae* 18 (15%), followed for *S. haemolyticus* 17 (14.16%), shortly after, *S. epidermidis* 16 (13.33%). Several bacteria showed multiresistance profile such as *E. cloacae*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* and coagulase negative *Staphylococcus*. **Conclusion:** Results demonstrated the presence of resistant and multiresistant bacteria, with different resistance profiles. It is important to know bacterial resistance profile, aiming at the adequate treatment of patients with sepsis, preventing hospital infections.

Keywords

Bacteria; drug resistance; sepsis; hemoculture

REFERÊNCIAS

1. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003 Jan 9;348(2):138-50. doi: 10.1056/NEJMra021333.
2. Siqueira-Batista R, Gomes AP, Calixto-Lima L, Vitorino RR, Perez MCA, Mendonça EG de, et al. Sepsis: atualidades e perspectivas. *Rev. bras. ter. intensiva* [Internet]. 2011 June ; 23(2): 207-216. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2011000200014&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2011000200014>.
3. Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, et al; Brazilian Sepsis Epidemiological Study. Brazilian sepsis epidemiological study (BASES study). *Crit Care*. 2004 Aug;8(4):R251-60. doi: 10.1186/cc2892.
4. Degoricija V, Sefer S, Kujundzic-Tiljak M, Gjurasin M. Intensive care units in Croatia: 2001 survey. *Croat Med J*. 2002 Dec;43(6):713-21.
5. Sousa MA, et al. Hemoculturas positivas de pacientes da Unidade de Terapia Intensiva de um hospital escola de Goiânia-GO, entre 2010 e 2013. *Revista EVS - Revista de Ciências Ambientais e Saúde*, v. 41, n. 3, p. 627-635, 2014.
6. Aguiar E. História natural da sepse:[revisão]. *Brasília méd*, v. 47, n. 1, 2010.
7. Fernandes AP, Silva CJ, Costa C, Schreiber AZ, Mello FA, Teixeira-Loyola ABA. Incidência Bacteriana em Hemoculturas no Hospital das Clínicas Samuel Libânio de Pouso Alegre MG. *Revista Eletrônica Acervo Saúde/Electronic Journal Collection Health* v. 3, p. 122-133, 2011.
8. Taniguchi LU, Azevedo LCP, Bozza FA, Cavalcanti AB, Elaine Maria Ferreira EM, Carrara FSA, et al. Availability of resources to treat sepsis in Brazil: a random sample of Brazilian institutions. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2019 May 30;31(2):193-201. doi: 10.5935/0103-507X.20190033. [Article in Portuguese, English]
9. Lobo SM, Rezende E, Mendes CL, Oliveira MC. Mortality due to sepsis in Brazil in a real scenario: the Brazilian ICUs project. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2019;31(1):1-4. doi: 10.5935/0103-507X.20190008. [Article in Portuguese, English].
10. Guilarde AO, Turchi MD, Martelli CMT. Bacteremias em pacientes internados em hospital universitário. *Rev Assoc Med Bras*, v. 53, n. 1, p. 34-8, 2007. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302007000100016>.
11. Barros LM, Bento JNC, Caetano JA, Moreira RAN, Pereira FGF, Frota NM, et al. Prevalência de micro-organismo e sensibilidade antimicrobiana de infecções hospitalares em unidade de terapia intensiva de hospital público no Brasil. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 33, n. 3, p. 429-435, 2012.
12. Araujo MRE. Hemocultura: recomendações de coleta, processamento e interpretação dos resultados. *J Infect Control* 2012; 1 (1): 08-19.
13. Costa ALP, Junior ACSS. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. *Estação Científica (UNIFAP)*, v. 7, n. 2, p. 45-57, 2017.
14. Meneghetti BH, Salla A, Oliveira LT, Righi R, Alves SH. Epidemiologia das infecções bacterianas e fúngicas diagnosticada através de hemocultivos, no Hospital Universitário de Santa Maria-HUSM, RS. *Rev. bras. anal. clin.* 2004;36(3):173-175.
15. Ruschel DB, Rodrigues AD, Formolo F. Perfil de resultados de hemoculturas positivas e fatores associados. *Rev. bras. anal. cli.* 2017;49(2): 158-63.
16. Santana TR, Lima Jr AA, Lobo IMF, Araújo JG. Infecção de corrente sanguínea em um hospital terciário. *Rev Soc Bras Clin Med*, v. 14, n. 1, p. 22-6, 2016.
17. Sousa NA, Coelho CGV, Mesquita CHS, Pires FGB, Rosa PB, Brito ILP. Sepsis neonatal - perfil microbiológico e sensibilidade antimicrobiana em um hospital no Nordeste do Brasil. *Rev. bras. anal. clin.*, [s.l.], v. 51, n. 1, p.46-51, 2019.
18. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis*. 2009 Apr;9(4):228-36. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70054-4
19. Nguyen M, Eschenauer GA, Bryan M, O'Neil K, Furuya EY, Della-Latta P, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: factors correlated with clinical and microbiologic outcomes. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010 Jun;67(2):180-4. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.02.001.
20. Carissa D, et al. Extended-spectrum β -Lactamase producing *Escherichia coli* strain of poultry origin in Owerri, Nigeria. *World J Med Sci*, v. 8, n. 4, p. 349-354, 2013.
21. Rasheed JK, Tenover FC. Detection and characterization of antimicrobial resistance genes in pathogenic bacteria. In: *Manual of Clinical Microbiology*, 10th Edition. American Society of Microbiology, 2011. p. 1239-1261.
22. Moura Pinto F, Simas DM, Baldin CP, Limberger II, Silva RCF, Antchevis LC, Vieira FJ, et al. Prevalência de carbapenemases em enterobactérias resistentes a carbapenêmicos em quatro hospitais terciários de Porto Alegre [Prevalence of carbapenemases in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in four tertiary care hospitals in Porto Alegre]. *Clinical & Biomedical Research*, v. 34, n. 1, 2014.
23. Alves AP, Behar PRP. Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de KPC em um hospital terciário do sul do Brasil. *Rev. AMRIGS*, v. 57, n. 3, p. 213-218, 2013.
24. Queiroz GM, Silva LM, Pietro RCLR, Salgado HRN. Multirresistência microbiana e opções terapêuticas disponíveis. *Rev Bras Clin Med*. São Paulo, 2012 mar-abr;10(2):132-8
25. Raja NS, Singh NN. Antimicrobial susceptibility pattern of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a tertiary care hospital. *J Microbiol Immunol Infect*. 2007 Feb;40(1):45-9.
26. Pires EJ, Silva Júnior VV, Lopes AC, Veras DL, Leite LE, Maciel MA. Epidemiologic analysis of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from an university hospital. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2009 Dec;21(4):384-90. [Article in English, Portuguese]
27. Melo GB, Melo MC, Carvalho KS, Gontijo Filho PP. *Staphylococcus aureus* e estafilococos coagulase negativos resistentes à vancomicina em um Hospital Universitário Brasileiro. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.*,2009;30(1): 45-50.
28. Rigatti F, Tizotti MK, Hörner R, Domingues VO, Martini R, Mayer LE, et al. Bacteremias por *Staphylococcus coagulase* negativos oxacilina resistentes em um hospital escola na cidade de Santa Maria, Estado do Rio Grande do Sul. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [online]. 2010, vol.43, n.6, pp.686-690. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822010000600017>.

Correspondência

Vera Lúcia Nascimento Bezerra
 Universidade de Pernambuco
 Pronto Socorro Cardiológico (Procape)
 R. dos Palmares, s/n - Santo Amaro
 74970-240 – Recife-PE, Brasil

Prevalência de lesões precursoras do câncer uterino em mulheres de uma cidade do litoral norte do Rio Grande do Sul

Prevalence of cervical cancer precursor lesions in women from a city of the Rio Grande do Sul northern coast

Carolina Mallmann Wallauer de Mattos¹

Bianca Boeira dos Santos²

Resumo

Objetivo: Analisar a prevalência e análise descritiva do perfil das mulheres que realizaram o exame citopatológico em uma cidade do litoral norte do Rio Grande do Sul. **Métodos:** Foram analisadas as variáveis sociodemográficas e clínicas, e análise microbiológica de pacientes de janeiro de 2018 a janeiro de 2019. **Resultados:** O estudo foi composto por 4.988 laudos de exames citopatológicos. A partir da análise citopatológica cervical, as pacientes que apresentaram lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL) corresponderam a 62 amostras e a lesão intraepitelial de alto grau (HSIL), a oito pacientes. Em relação à análise microbiológica, o microrganismo patogênico mais prevalente foi a bactéria anaeróbica *Gardnerella vaginalis*. **Conclusão:** Estes resultados podem servir de apoio fundamental para a criação de programas de rastreamento de base populacional, visando reduzir a incidência e mortalidade por câncer do colo uterino.

Palavras-chave

Útero; neoplasias do colo do útero; lesões intraepiteliais escamosas

INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero é o quarto tipo de câncer mais comum entre as mulheres e anualmente surgem 530 mil novos casos no mundo, resultando em 265 mil óbitos por ano. Em 2018, ocorreram 5.847 óbitos, representando uma taxa de mortalidade desta neoplasia estabelecida para a população mundial de 4,70 óbitos para cada 100 mil mulheres. No Brasil, são esperados 16.370 casos novos em 2018-2019, com um risco estimado de 17,11 casos a cada 100 mil mulheres.⁽¹⁾

O câncer de colo de útero é uma lesão invasiva causada principalmente pelo Papiloma Vírus Humano (HPV). A transmissão do vírus ocorre por via sexual, por contato e pela via materno fetal. A neoplasia possui desenvolvimento lento, e é caracterizada pela replicação desorganizada do epitélio de revestimento do útero comprometendo o estro-

ma. A patologia requer prevenção e possui grandes chances de cura se a detecção for feita precocemente.⁽²⁾

A partir da Organização Mundial da Saúde (OMS), foram idealizadas as estratégias para a detecção precoce e o rastreamento para o câncer do colo do útero. O exame citopatológico é indicado pelo Ministério da Saúde (MS) no Brasil para prevenção e para o acompanhamento das pacientes para o diagnóstico precoce.⁽³⁾ O rastreamento é aconselhado em mulheres de 25 a 64 anos. A priorização desta faixa etária como a população-alvo justifica-se por ser a de maior ocorrência das lesões de alto grau, passíveis de serem tratadas efetivamente para não evoluírem para o câncer. A cada dois exames consecutivos com resultados negativos para displasia ou neoplasia do colo do útero é recomendado a constância trianual.⁽⁴⁾

Os laudos citopatológicos do sistema público traz uma terminologia baseada no Sistema Bethesda conforme

¹Graduada em Biomedicina pela Universidade Luterana do Brasil, especialista em Microbiologia Clínica pela Universidade Feevale e mestra pelo Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde da Universidade Luterana do Brasil. Canoas-RS, Brasil.

²Graduada em Biomedicina pela Universidade Luterana do Brasil, habilitada em Patologia Clínica e Citologia Oncótica. Canoas-RS, Brasil.

Instituição: Universidade Luterana do Brasil (Ulbra). Canoas-RS, Brasil.

Conflito de Interesse: não há conflito de interesse.

Suporte financeiro: as despesas da pesquisa foram custeadas pelo discente pesquisador, não havendo quaisquer custos para a instituição de ensino, o local da pesquisa e aos participantes do estudo.

Recebido em 05/11/2020

Aprovado em 14/01/2021

DOI: 10.21877/2448-3877.202100946

a descrição das alterações celulares e análise da microbiologia. As alterações celulares são apresentadas como: alterações escamosas atípicas de significado indeterminado possivelmente não neoplásico (ASC-US), a qual tem uma pequena possibilidade de ser pré-cancerosa; alterações escamosas atípicas de significado indeterminado em que não se pode afastar lesão de alto grau (ASC-H), que têm a capacidade de serem sugestivas de HSIL, porém, faltam critérios necessários para um diagnóstico definitivo; lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL), representando a manifestação citopatológica da infecção pelo HPV, que possui grande potencial de regressão espontânea; e lesão intraepitelial de alto grau (HSIL), sendo esta lesão precursora do câncer do colo do útero.^(5,6)

Dentre as alterações benignas está a atrofia com inflamação, uma alteração nas células do colo do útero que aborda um processo fisiológico, o qual ocorre após a menopausa, e a análise microbiológica onde predominam os seguintes achados: *Lactobacillus* sp., uma bactéria colonizadora do meio vaginal que determina o pH ácido e dificulta o crescimento de outros microrganismos, sendo estes presentes na microbiota, responsável por manter o equilíbrio e atuar como mecanismo de defesa mais importante; *Candida* sp., fungo causador da candidíase, infecção que origina corrimento espesso esbranquiçado, disúria e prurido; *Trichomonas vaginalis*, protozoário transmitido por via sexual que origina a tricomoníase, levando a microleções na parte interna da vagina e que pode facilitar o desenvolvimento de outras infecções sexualmente transmissíveis (IST's);⁽⁷⁾ e *Gardnerella vaginalis*, bactéria causadora da vaginose bacteriana, infecção que gera muito incômodo às mulheres, como a irritação no órgão e no canal vaginal.⁽⁷⁾

Portanto, diante das recentes constatações científicas a respeito do exame citopatológico como principal método de detecção precoce do câncer do colo do útero, foram realizadas prevalências e análise descritiva do perfil das mulheres que realizaram o exame citopatológico, bem como os resultados.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa de caráter quantitativo do tipo transversal, a qual foi realizada em um laboratório especializado em análise citopatológica, conveniado com o Sistema Único de Saúde (SUS), localizado em uma cidade do litoral norte do Rio Grande do Sul. Dispõe-se a investigação da prevalência das lesões precursoras do câncer do colo do útero e a análise microbiológica no período de janeiro de 2018 a janeiro de 2019 em mulheres residentes nessa localidade.

Dos laudos, foram analisadas as variáveis socio-demográficas, incluindo faixa etária, raça/cor da pele; variáveis clínicas, como utilização de anticoncepcional,

e variáveis citopatológicas, como tipo de lesão presente no colo do útero, ASC-H, ASC-US, LSIL, e HSIL, além da análise microbiológica, *Lactobacillus* sp, *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis* e *Gardnerella vaginalis*.

Os dados foram compilados e analisados pelo software SPSS® (23.0 version, Chicago, IL Statistical Package for the Social Sciences). As avaliações de possíveis diferenças estatísticas entre as variáveis qualitativas foram verificadas pelo teste qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher conforme apropriado. O tipo de distribuição da variável idade foi verificado pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e as comparações entre os grupos foram efetuadas pelo teste T de Student para amostras independentes. Todas as análises foram bilaterais com nível de significância pré-estabelecido para o erro alfa de 5% ($p < 0,05$).

Ética

Este trabalho foi elaborado de acordo com as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos e apresentado ao Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição Universidade Luterana do Brasil - Ulbra. A realização do estudo ocorreu somente após a autorização destes sob o nº 3.239.435. Todos os dados coletados são mantidos em total sigilo. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido não foi aplicado, uma vez que não existe um contato disponível dos pacientes, sendo que as amostras e requisições dos materiais são coletadas e analisadas em cidades distintas.

RESULTADOS

O presente estudo foi composto por 4.988 laudos de exames citopatológicos realizados em um laboratório especializado em citopatologia, do litoral norte do Rio Grande do Sul, no período de janeiro de 2018 a janeiro de 2019. O mês com maior número de exames foi novembro de 2018, com 19,7%.

Em relação ao perfil da paciente no momento da realização do exame, foi observado que a média de idade foi de $42,80 \pm 14,9$ anos, sendo a maioria das mulheres de cor branca (71%), seguido pela cor negra (4,2%) e outras (2,7%). Além disso, constatou-se que 24,9% delas utilizam pílula anticoncepcional.

A análise microbiológica faz parte do exame citopatológico e foi realizada em todas as amostras, onde foi encontrado, em 81,4% das pacientes, um perfil normal, com predomínio de *Lactobacillus* sp. O microrganismo patogênico mais prevalente foi a bactéria anaeróbica *Gardnerella vaginalis*, com 16,8%, seguido pela levedura *Candida* sp., com 1,8% e, em menor quantidade, o protozoário *Trichomonas vaginalis*, em 0,9% das amostras.

Analisando-se as alterações celulares, foi observada a existência de atrofia em 13,3% das mulheres. Já em relação à análise da citologia cervical, das 4.988 amostras,

186 (3,7%) apresentaram algum tipo de lesão. A mais prevalente foi a alteração escamosa atípica de significado indeterminado possivelmente não neoplásico (ASC-US), com 106 amostras (2,1%).

Pacientes que apresentaram lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL), corresponderam a 62 amostras (1,2%), seguido pela presença de alterações escamosas atípicas de significado indeterminado em que não se pode afastar lesão de alto grau (ASC-H), em dez pacientes (0,2%). Em menor quantidade foi observada a lesão intraepitelial de alto grau (HSIL), em oito pacientes (0,2%) (Tabela 1).

Além disso, foram realizadas análises estratificadas de acordo com os diferentes tipos de lesões celulares (Tabela

2). Desta forma, considerando o grupo das 186 pacientes que apresentaram alguma lesão, como ASC-H, ASC-US, HSIL ou LSIL, 73 (39,2%) utilizam anticoncepcional. Já a média de idade destas pacientes foi de $38,7 \pm 13,1$. Em 119 mulheres (64%) que apresentaram lesão, também foi observado concomitantemente a presença das bactérias saprófitas, *Lactobacillus* sp. Assim como as alterações microbiológicas, que foram detectadas simultaneamente com alguma lesão, como, por exemplo, *Gardnerella vaginalis*, *Candida* sp. e *Trichomonas vaginalis*, em 62 (33,3%), três (1,6%) e em duas (1,1%) mulheres, respectivamente. A presença de atrofia, em mulheres com alterações citológicas, foi observada em 11 delas (5,9%).

Tabela 1 - Caracterização amostral dos pacientes avaliados no presente estudo

Variáveis	n	%
Cor		
Branca	3543	71,0
Negra	209	4,2
Outras	135	2,7
Idade (média \pm DP)	42,8 \pm 14,9	
Utiliza anticoncepcional	1243	24,9
Perfil microbiológico		
<i>Lactobacillus</i>	4062	81,4
<i>Candida</i>	89	1,8
<i>Trichomonas</i>	43	0,9
<i>Gardnerella</i>	837	16,8
Presença de atrofia	663	13,3
Citologia cervical		
ASC-H	10	0,2
ASC-US	106	2,1
LSIL	62	1,2
HSIL	8	0,2
ASC-H + ASC-US + LSIL + HSIL	186	3,7

Na variável cor, os dados não coincidem com o total, devido à presença de *missings* na amostra avaliada.
DP: Desvio padrão

Tabela 2. Caracterização amostral estratificada pela avaliação citológica cervical (ASC-H, ASC-US, LSIL, HSIL e ASC-H+ASC-US+HSIL+LSIL)

Variáveis	ASC-H (n = 10)		ASC-US (n = 106)		LSIL (n = 62)		HSIL (n = 8)		ASC-H+ASC-US+HSIL+LSIL (n = 186)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Cor										
Branca	8	80,0	75	70,8	45	72,6	5	62,5	133	71,5
Negra	0	0	6	5,7	2	3,2	0	0	8	4,3
Outras	0	0	1	0,9	2	3,2	0	0	3	1,6
Idade (média \pm DP)	39,3 \pm 11,6		39,3 \pm 11,6		33,9 \pm 12,8		44,8 \pm 11,5		38,7 \pm 13,1	
Utiliza anticoncepcional	1	10,0	43	40,6	25	40,3	4	50,0	73	39,2
Perfil microbiológico										
<i>Lactobacillus</i>	8	80,0	69	65,1	36	58,1	2	25,0	119	64,0
<i>Candida</i>	0	0	2	1,9	1	1,6	0	0	2	1,6
<i>Trichomonas</i>	0	0	2	1,9	0	0	0	0	2	1,1
<i>Gardnerella</i>	0	0	35	33,0	26	41,9	0	0	62	33,3
Presença de atrofia	5	50,0	3	2,8	1	1,6	2	25,0	11	5,9

Na variável cor, os dados não coincidem com o total, devido à presença de *missings* na amostra avaliada.
DP: Desvio padrão

DISCUSSÃO

Foi revelado um predomínio de mulheres de cor branca (71%) comparado com mulheres negras e de outras raças, aproximando-se dos resultados de Melo et al.,⁽⁶⁾ que encontraram no seu estudo o mesmo predomínio (87,4%). Vale ressaltar que a cor/raça deste estudo não é autodeclarada.

Os estudos transversais podem acometer algumas limitações, como a anamnese. A classificação da cor/raça e o uso de anticoncepcional podem estar alterados devido ao cadastro no Sistema Único de Saúde (SUS), visto que é realizado de forma simultânea e pode estar em constante atualização, sendo avaliado de acordo com os dados encontrados nos laudos. Todavia, não pode ser definido com precisão e descartar possíveis falhas nesse registro.

O exame citopatológico foi realizado em maior escala em mulheres com a média de idade de $42,80 \pm 14,9$ anos. Resultado semelhante foi encontrado em um estudo realizado em Recife, por Silva et al.,⁽⁹⁾ no qual foi apresentada uma idade média de 50,65 anos. O rastreamento citopatológico está sendo realizado dentro das idades que são recomendadas pelas diretrizes brasileiras.⁽¹⁰⁾

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a incidência deste câncer prevalece nas mulheres entre 30 e 39 anos de idade. Antes dos 25 anos predominam as infecções por HPV e as lesões de baixo grau, que regredirão espontaneamente na maioria dos casos, logo, podem ser apenas acompanhadas, sem a necessidade de intervenções. Após os 65 anos, se a mulher tiver feito os exames preventivos regularmente, o risco de desenvolvimento do câncer cervical é reduzido dado a sua lenta evolução.⁽¹¹⁾

A respeito dos microrganismos identificados, foi verificado um predomínio de pacientes com *Lactobacillus* sp. (81,4%), seguido da presença de *Gardnerella vaginalis* (16,8%). A frequência de *Lactobacillus* sp. não revela qualquer presença de infecção em razão de se tratar de um componente da microbiota vaginal que, juntamente com outras bactérias, constitui um mecanismo de defesa natural contra microrganismos causadores de doenças.⁽¹²⁾

Comparando com os resultados de Castro Sobrinho et al.,⁽¹³⁾ foi verificado que a bactéria *Gardnerella vaginalis* foi o microrganismo mais assíduo nos esfregaços, resultando em vaginose bacteriana, sendo supostamente associada com HSIL. A vaginose bacteriana pode resultar em danos ao epitélio vaginal, que acaba degradando o muco cervical, inibindo a quimiotaxia leucocitária, influenciando assim a infecção e persistência do HPV.⁽¹⁴⁾

Em relação às alterações citopatológicas, foram evidenciadas 62 lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL), e oito de alto grau (HSIL), as quais são as lesões pré-malignas que podem regredir ou persistir. No atual estudo, observou-se a maior frequência de ASC-US em 2,1% de

todos os resultados analisados; LSIL em 1,2% das amostras; ASC-H em 0,2%; e HSIL em 0,2%. Existe um estudo semelhante realizado em 2015, na cidade de Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, onde foi observada a maior frequência de ASC-US em 1,8% de todos os resultados analisados; LSIL em 0,6% das amostras; ASC-H em 0,2%, e HSIL em 0,1%.⁽¹⁵⁾

A evolução de lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL) para o câncer cervical é incomum, pois apresenta regressão espontânea especialmente em mulheres com menos de 30 anos, e, assim, é menos provável de progredir para carcinoma invasivo.⁽¹⁶⁾ A conduta inicial de pacientes com diagnóstico citopatológico LSIL é o encaminhamento da repetição da citologia em seis meses, porém, se o resultado for novamente positivo para LSIL, deve ser realizada a colposcopia seguida de biópsia caso tenha algum achado anormal, pois nesses casos existe a grande possibilidade de apresentar lesões mais graves.^(17,18) A LSIL representa o achado citopatológico da infecção por HPV mais frequente, o risco para neoplasia intraepitelial cervical de alto grau é maior do que em mulheres que não possuem a presença do vírus.⁽¹⁹⁾

Diante de HSIL, é obrigatória a realização de colposcopia e biópsia em até três meses após o diagnóstico citopatológico.⁽²⁰⁾ Também associada ao HPV, se não for detectada ou tratada pode progredir para o câncer do colo do útero em anos.⁽²¹⁾ A lesão ASC-US, possui a grande capacidade de estar associada à neoplasia intraepitelial cervical (NIC), comparando que em 5% a 15% das vezes essa associação será com HSIL. A paciente com a lesão ASC-US pode estar associada à presença de um câncer oculto em cerca de 0,1% das vezes.⁽²²⁾

A infecção por HPV representa o fator de risco mais relevante na formação do carcinoma de colo uterino. O vírus contamina o epitélio, podendo gerar lesões benignas ou malignas na pele ou na mucosa. Os HPV 16 e 18 são os dois tipos carcinogênicos prevalentes nas infecções do trato genital e responsáveis por cerca de 70% dos carcinomas cervicais e 50% das neoplasias intraepiteliais de grau III.⁽²³⁾ Embora a maioria das infecções possa regredir, existe o risco de que infecção por HPV se torne crônica e lesões pré-cancerosas evoluam para um câncer invasivo do colo do útero.⁽²⁴⁾

Com a finalidade de remediar a prevalência do HPV, foi criada a vacina profilática. A vacina estimula uma resposta humoral semelhante ao vírus, sem conter o DNA viral, o qual é responsável pelos danos da infecção. O método tem como objetivo principal possuir a semelhança viral do HPV 6, 11, 16, e 18, e aplicação em meninas e meninos que ainda não tiveram sua primeira relação sexual. Estudos revelam que, após a utilização da vacina quadrivalente, foi observado a redução de LSIL em 48 meses, com taxas de eficácia próximas a 100%.⁽²⁵⁾

Supõe-se que o câncer de colo uterino é a neoplasia que possui maior possibilidade de prevenção em relação aos vários métodos de rastreamento, fica de responsabilidade da paciente a procura do acompanhamento, principalmente para quem já apresentou resultado alterado.⁽²⁶⁾

CONCLUSÃO

Os dados obtidos revelam que a lesão pré-maligna precursora do câncer do colo de útero mais encontrada foi a lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL). As pacientes que apresentaram estes resultados devem ter maior atenção para a realização do rastreamento, devido a grandes riscos de desenvolvimento de anormalidades cervicais, garantindo a prevenção da neoplasia.

Os resultados podem servir de base para o desenvolvimento de estratégias de qualificações das ações de prevenção do câncer de colo uterino. Como medidas para reduzir a mortalidade por esta neoplasia, podem ser oferecidos por Unidades Básicas de Saúde (UBS) programas preventivos divulgados por visitas domiciliares por agentes comunitários de saúde, originando sensibilização contínua das mulheres sobre a importância de se fazer o exame citopatológico anualmente.

Abstract

Objective: To analyze the prevalence and analysis descriptive of the profile of women who underwent examination cytopathological in a city of the north coast of Rio Grande do Sul. **Methods:** Were analyzed as variables sociodemographic and clinical, and analyzes microbiological of patients from January 2018 to January 2019. **Results:** The study consisted of 4.988 examinations cytopathological. From the analysis cytopathological of the cervix, patients with low grade intraepithelial lesion (LSIL) corresponded to 62 samples and high grade intraepithelial lesion (HSIL) to eight patients. Regarding analysis microbiological, the most prevalent microorganism pathogenic was the bacterium anaerobic Gardnerella vaginalis. **Conclusion:** These results can serve as a fundamental support for the creation of tracking programs population-based, reducing the incidence of mortality and cervical cancer.

Keywords

Uterus; cervical neoplasms; squamous intraepithelial lesions

REFERÊNCIAS

- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Controle do Câncer do Colo do Útero [internet]. Brasil; [Acesso em: 10 ago. 2019]. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/sintese-de-resultados-comentarios.asp>
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Periodicidade de Realização do Exame Preventivo do Câncer do Colo do Útero. Revista Brasileira de Cancerologia. 2018;1(48):13-155p.
- Carvalho K, Costa L, França R. A relação entre hpv e câncer do colo de útero: Um panorama a partir da produção bibliográfica da área. Revista Saúde em Foco. 2019;(11):264 - 278.
- Siqueira GS, Oliveira VMF, Barreto SMSS, Menezes MO, Silva DP, Machado ILD. Citologia como Prevenção do Câncer do Colo Uterino. Ciências Biológicas e da Saúde. 2014;(2). 37-46 p.
- Damacena AM, Luz LL, Mattos IE. Rastreamento do câncer do colo do útero em Teresina, Piauí: estudo avaliativo dos dados do Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero, 2006-2013. Epidemiol Serv Saude. 2017;(26):71-80. <https://doi.org/10.5123/s1679-49742017000100008>.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Nomenclatura Brasileira para laudos cervicais e condutas preconizadas. [internet]. Brasil; [Acesso em: 26 out. 2019]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Nomenclaturas_2_1705.pdf
- Alves JAB, Nunes MS, Fakhouri R, Martins-Filho PRS, Ribeiro COM, Valença TS, et al. Pap Smears: Frequency of Gardnerella Vaginalis, Candida spp., Trichomonas Vaginalis and Pill Use or Copper Intrauterine Device Use. International Archives of Medicine, [S.l.], v. 9, dec. 2016. Available at: <<http://imed.pub/ojs/index.php/iam/article/view/1830>. doi: <http://dx.doi.org/10.3823/2231>.
- Melo WA, Pelloso SM, Alvarenga A, Carvalho MDB. Fatores associados a alterações do exame citopatológico cérvico-uterino no Sul do Brasil. Rev Bras Saúde Matern Infant. 2017; 17(4): 637-643. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292017000400637&lng=en. <https://doi.org/10.1590/1806-93042017000400002>.
- Silva RCG, Silva ACO, Peres AL, Oliveira SR. Perfil de mulheres com câncer de colo do útero atendidas para tratamento em centro de oncologia. Rev Bras Saúde Mater Infant. 2018;18(4): 695-702. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292018000400695&lng=en. <https://doi.org/10.1590/1806-93042018000400002>.
- INCA. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero / Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Detecção Precoce e Apoio à Organização de Rede.- 2ª ed rev atual - Rio de Janeiro. 2016.
- Amaral M, Gonçalves A, Silveira L. Prevenção do Câncer do Colo do Útero: A Atuação do Profissional Enfermeiro nas Unidades Básicas de Saúde. Revista Científica FacMais. 2017;VIII(1):198-206.
- Santos IPFd. Microbiologia e saúde feminina [internet]. [Acesso em: 20 out. 2019]. Disponível em: <http://www.microbiologia.ufrj.br/portal/index.php/pt/destaques/novidades-sobre-a-microbiologia-e-saude-feminina>
- Castro-Sobrinho JM, Rabelo-Santos SH, Figueiredo-Alves RR, Derchain S, Sarian LO, Pitta DR, et al. Bacterial vaginosis and inflammatory response showed association with severity of cervical neoplasia in HPV-positive women. Diagn Cytopathol. 2016 Feb; 44(2):80-6. doi: 10.1002/dc.23388.
- Caixeta RC, Ribeiro AA, Segatti KD, Saddi VA, Figueiredo Alves RR, dos Santos Carneiro MA, et al. Association between the human papillomavirus, bacterial vaginosis and cervicitis and the detection of abnormalities in cervical smears from teenage girls and young women. Diagn Cytopathol. 2015 Oct;43(10):780-5. doi: 10.1002/dc.23301.
- Fredrich ÉK, Renner JDP. Alterações citopatológicas em exames de Papanicolaou na cidade de Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil. J Bras Patol Med Lab. [Internet]. 2019 June 55(3):246-257. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442019000300246&lng=en. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20190023>.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2007;90:1-636.
- Ismael J. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Argentina. gov. ar. 2019 [cited 1 November 2019]. Disponível em: <https://www.argentina.gob.ar/salud/inc>
- Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. Obstet Gynecol. 2013 Apr;121(4):829-846. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182883a34.

19. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risks of CIN 2+ and CIN 3+ among women with HPV-positive and HPV-negative LSIL Pap results. *J Low Genit Tract Dis.* 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S43-9. doi: 10.1097/LGT.0b013e3182854269.
20. Nakagawal J, Schirme J, Barbier M. Human Papillomavirus (HPV) and uterine cervical cancer. *Rev Bras Enferm.* 2010 Mar-Apr;63(2):307-11. [Article in Portuguese]. doi: 10.1590/s0034-71672010000200021.
21. Leto M, Porro A, Júnior G, Tomimori J. Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. *An Bras Dermatol.* 2011;(86):307-317. [Article in English, Portuguese]. doi: 10.1590/s0365-05962011000200014.
22. Júnior C, Lima L, Silva I. Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado: revisão da literatura. *Rev. Interd. Ciên. Saúde.* 2017;4(2017):57-63.
23. Figueirêdo C, Alves L, Silva C, Soares M, Luz C, Figueirêdo T et al. Therapeutic approach for Human papillomavirus (HPV). *Revista Brasileira de Farmácia.* 2013;(94):04-17.
24. Zardo GP, Farah FP, Mendes FG, Franco CA, Molina GV, Melo GN, et al. Vaccines as an agent for immunization against HPV. *Cien Saude Colet.* 2014 Sep;19(9):3799-808. [Article in Portuguese]. doi: 10.1590/1413-81232014199.01532013
25. Silva M, Gonçalves A, Giraldo P, Pontes A, Dantas G. A eficácia da vacina profilática contra o HPV nas lesões HPV induzidas. *Femina.* 2009;(10):520-526.
26. Prado P, Koifman R, Santana A, Silva I. Caracterização do Perfil das Mulheres com Resultado Citológico ASCUS/AGC, LSIL e HSIL segundo Fatores Sociodemográficos, Epidemiológicos e Reprodutivos em Rio Branco - AC, Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia.* 2012;(58):471-479.

Correspondência

Carolina Mallmann Wallauer de Mattos

Universidade Luterana do Brasil (Ulbra)

Av. Farroupilha, 8001 – São José

92425-020 – Canoas-RS, Brasil.

Pesquisa de enteroparasitas em morangos frescos comercializados *in natura* em Goiânia, Goiás

Research on enteroparasites in fresh strawberries commercialized *in natura* in Goiânia, Goiás

Alessandra da Cruz Monteiro¹

Alessandra Marques Cardoso²

Resumo

Objetivo: O presente estudo objetivou pesquisar enteroparasitas em morangos frescos comercializados *in natura* no município de Goiânia, Goiás. **Métodos:** Foram analisadas 51 amostras de morangos, sendo 25 oriundas de supermercados e 26 de rua/comércio livre, entre agosto/2019 e dezembro/2019, em diversos bairros das regiões norte, noroeste, sul e central do município de Goiânia, Goiás, empregando-se as técnicas de Faust, Hoffman, Ritchie e Coloração de Kinyoun (Ziehl-Neelsen modificado). **Resultados:** Das 51 amostras analisadas, 78,4% foram positivas para enteroparasitas. Das quarenta amostras positivas, em 25 (62,5%) foram identificados apenas cistos de protozoários, em oito (20,0%) apenas ovos de nematódeos e em sete (17,5%) cistos de protozoários e ovos de nematódeos, simultaneamente. As espécies encontradas foram: *Ascaris lumbricoides*, *Entamoeba coli*, *Entamoeba histolytica*, *Endolimax nana* e *Giardia lamblia*. Todos os enteroparasitas foram identificados pelas técnicas de Hoffman e Faust. **Conclusão:** O estudo evidenciou elevada contaminação dos morangos comercializados em Goiânia, Goiás por enteroparasitas, com destaque para os protozoários. O consumo de morangos frescos *in natura* pode oferecer risco à saúde de seus consumidores, sendo crucial orientar a população sobre a correta higienização deste alimento antes de seu consumo a fim de evitar a ocorrência de enteroparasitoses.

Palavras-chave

Análise de alimentos; parasitologia; doenças transmitidas por alimentos

INTRODUÇÃO

Hortaliças, frutos e vegetais mal higienizados ou não higienizados podem servir como veículos de protozoários e helmintos, representando um problema de saúde pública. O morango, um pseudofruto com ação antioxidante bastante apreciado e amplamente consumido no Brasil, é vulnerável à contaminação por meio de águas de irrigação, solo, fertilizantes orgânicos e trabalhadores agrícolas.^(1,2)

O Brasil é considerado o terceiro maior produtor de frutas do mundo e, nos últimos anos, aumentou o cultivo de morangos.⁽³⁾ Entretanto, há que se considerar que o clima tropical e a situação socioeconômica podem favorecer a transmissão de doenças parasitárias, ou seja, através de dejetos de indivíduos parasitados, o ambiente pode ser contaminado com ovos, cistos e larvas de parasitas intestinais. Como veículo e fonte de contaminação, a água

pode acumular enteroparasitas e transportá-los a grandes distâncias. Ressalta-se que a Organização Mundial da Saúde (1989) estabelece como limite aceitável um ovo de nematoide por litro de água utilizada para irrigação.^(2,4-6)

As enteroparasitoses interferem no equilíbrio nutricional do hospedeiro, diminuindo a absorção de nutrientes e provocando sangramento intestinal. Podem também ocasionar complicações como obstrução intestinal, diarreia crônica, crises epiléticas, hipertensão portal, prolapso retal e formação de abscessos. Ademais, a prevalência de verminoses em crianças costuma ser elevada por causa da precariedade dos hábitos higiênicos, o que nessa faixa etária é agravante, podendo comprometer o desenvolvimento físico e intelectual dos indivíduos acometidos.^(7,8)

As infecções causadas por protozoários entéricos oportunistas assumem elevada importância em indivíduos portadores do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV),

¹Graduanda do curso de Biomedicina, Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Goiânia-GO, Brasil.

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

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

Recebido em 05/11/2020

Aprovado em 14/01/2021

DOI: 10.21877/2448-3877.202102020

embora infecções causadas por coccídios e microsporídios intestinais sejam evidenciadas tanto em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA/AIDS), quanto em indivíduos imunocompetentes.^(9,10)

As parasitoses podem ocorrer em áreas não endêmicas, devido à sua distribuição cosmopolita através de migrações, viagens e fatores que contribuem para o desenvolvimento dos parasitos. O parasitismo seguramente teve origem quando um microrganismo foi beneficiado, seja pela proteção ou pela obtenção de alimento, e, em consequência dessa associação, houve evolução às custas da adaptação.^(11,12)

Os parasitos intestinais dividem-se entre helmintos e protozoários. O grupo que constitui os helmintos distribui-se nos filos *Nemathelminthes* e *Platyhelminthes*. O primeiro grupo é constituído por vermes que apresentam o corpo cilíndrico (*Ascaris lumbricoides*, *Ancilostoma duodenale*) enquanto que, no segundo grupo, os vermes apresentam o corpo achatado dorso-ventralmente (*Schistosoma mansoni*).^(12,13)

Os protozoários são constituídos por sete filos, sendo quatro de interesse em parasitologia humana: Filo *Sarcomastigophora* contendo dois subfilos, *Mastigophora* (*Giardia lamblia*) e *Sarcodina* (*Entamoeba histolytica*); Filo Apicomplexa (*Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayentanensis*, *Isoospora belli*); Filo Ciliophora (*Balantidium coli*); Filo Microspora (*Enterocytozoon bieneusi*).⁽¹²⁾

As enteroparasitoses podem ser sintomáticas ou assintomáticas, e podem provocar sérias consequências, inclusive óbito. Assim, análises laboratoriais são importantes para se avaliarem as condições higiênicas dos alimentos e prevenir a ocorrência de parasitoses transmitidas pelo consumo de alimentos contaminados.⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ Neste contexto, o presente estudo objetivou pesquisar enteroparasitas em morangos frescos “in natura” comercializados no município de Goiânia, Goiás.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisadas 51 amostras de morangos (*fragaria vesca*) frescos *in natura*, sendo 25 amostras oriundas de supermercados e 26 de rua/comércio livre.

A aquisição das amostras foi realizada no período compreendido entre agosto/2019 e dezembro/2019, em diversos bairros das regiões norte, noroeste, sul e central do município de Goiânia, Goiás. As amostras foram transportadas em sua própria embalagem (bandejas com plástico filme), à temperatura ambiente, em tempo máximo de uma hora para a Seção de Parasitologia no Laboratório Clínico da PUC Goiás (LAC/PUC-Goiás).

Para o processamento das amostras, 200 gramas de morangos (quatro a oito unidades) foram pesados e acondicionados em sacos plásticos estéreis com zip, acrescidos de 100 mL de água destilada. Devidamente identificados, os sacos plásticos foram submetidos à agitação manual.

Posteriormente, realizou-se a filtragem das amostras em cálices de vidro com gazes dobradas em quatro vezes. Os filtrados, por sua vez, foram submetidos às técnicas de Faust, Hoffman, Ritchie e coloração de Kinyoun (Ziehl-Neelsen modificado).

O método de Faust baseia-se no princípio de centrifugo-flutuação por sulfato de zinco a 33%. Esta técnica destina-se à pesquisa de cistos de protozoários e ovos leves (pouco denso) de helmintos.⁽¹⁷⁾ Para a confecção das lâminas foram utilizadas alças de platina, recolhendo-se a película superficial formada nos tubos cônicos, depositando-a sobre as lâminas, adicionando uma gota de lugol e uma lamínula, para observação ao microscópio óptico em objetiva de 10x e 40x.

Para a técnica de Hoffman, cujo princípio é a pesquisa de ovos, cistos e larvas de parasitos por sedimentação espontânea,⁽¹⁸⁾ esperavam-se 24 horas para pipetar 15 µL do sedimento, o qual era depositado sobre a lâmina, adicionando-se uma gota de lugol e uma lamínula, para observação ao microscópio óptico em objetiva de 10x e 40x.

Na técnica de Ritchie, baseada na centrifugo-sedimentação por formol éter para pesquisa de cistos de protozoários, ovos e larvas de helmintos,⁽¹⁹⁾ as lâminas foram preparadas a partir da pipetagem do sedimento (15 µL) com adição de uma gota de solução lugol, com posterior leitura em microscópio óptico, utilizando-se as objetivas de 10x e 40x.

Para pesquisa de coccídios e microsporídios intestinais, aplicou-se a coloração de Kinyoun (Ziehl-Neelsen modificado) no sedimento oriundo da técnica de Ritchie, sendo as lâminas analisadas em microscópio óptico, objetiva de 100x.

Quanto aos aspectos ético-legais, em razão do presente estudo não utilizar amostras humanas e/ou animais, o projeto dispensou submissão em um comitê de ética em pesquisa.

RESULTADOS

O mapa das regiões do município de Goiânia, Goiás, apresentado na Figura 1 ilustra as regiões onde foram adquiridas as amostras de morangos: norte, noroeste, sul e central, ou seja, locais onde o fruto tem maior comercialização.⁽²⁰⁾

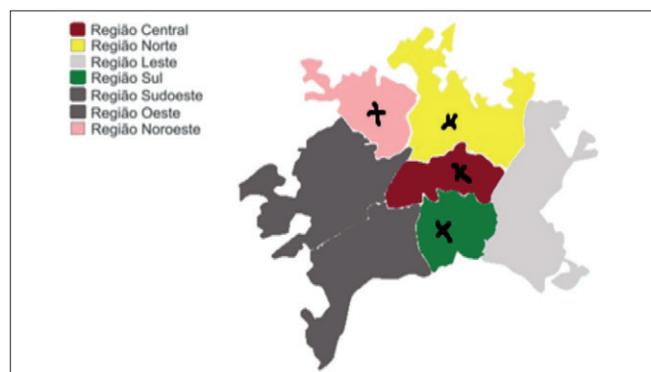


Figura 1. Mapa das regiões da cidade de Goiânia, demonstrando as regiões onde foram adquiridas as amostras de morangos. Fonte: Portal Goiânia, 2016

Das 51 amostras analisadas, 78,4% (40/51) foram positivas para enteroparasitas. A Tabela 1 destaca o número de amostras analisadas e o número de amostras positivas para enteroparasitas, de acordo com o local de aquisição dos morangos.

Do total de quarenta amostras positivas para enteroparasitas, oriundas de supermercados e rua/comércio livre, em 25 (62,5%) foram identificados apenas cistos de protozoários, em oito (20,0%) apenas ovos de nematódeos e em sete (17,5%) cistos de protozoários e ovos de nematódeos,

concomitantemente. A Figura 2 apresenta a frequência das espécies de enteroparasitas encontradas nas amostras de morangos analisadas.

Observe na Tabela 2 que não foram detectados enteroparasitas quando empregada a técnica de Ritchie e a coloração de Kinyoun. Por outro lado, empregando as técnicas de Hoffman e Faust, foram detectados enteroparasitas em 49,0% (25/51) e 29,4% (15/51) das amostras de morangos, respectivamente.

Tabela 1 - Detecção de enteroparasitas em morangos comercializados em Goiânia, Goiás.

Local de aquisição dos morangos	Nº de amostras analisadas	Nº de amostras positivas para enteroparasitas	Percentual de amostras positivas
Supermercado	25	22	88,0%
Rua/comércio livre	26	18	69,2%
Total	51	40	78,4%

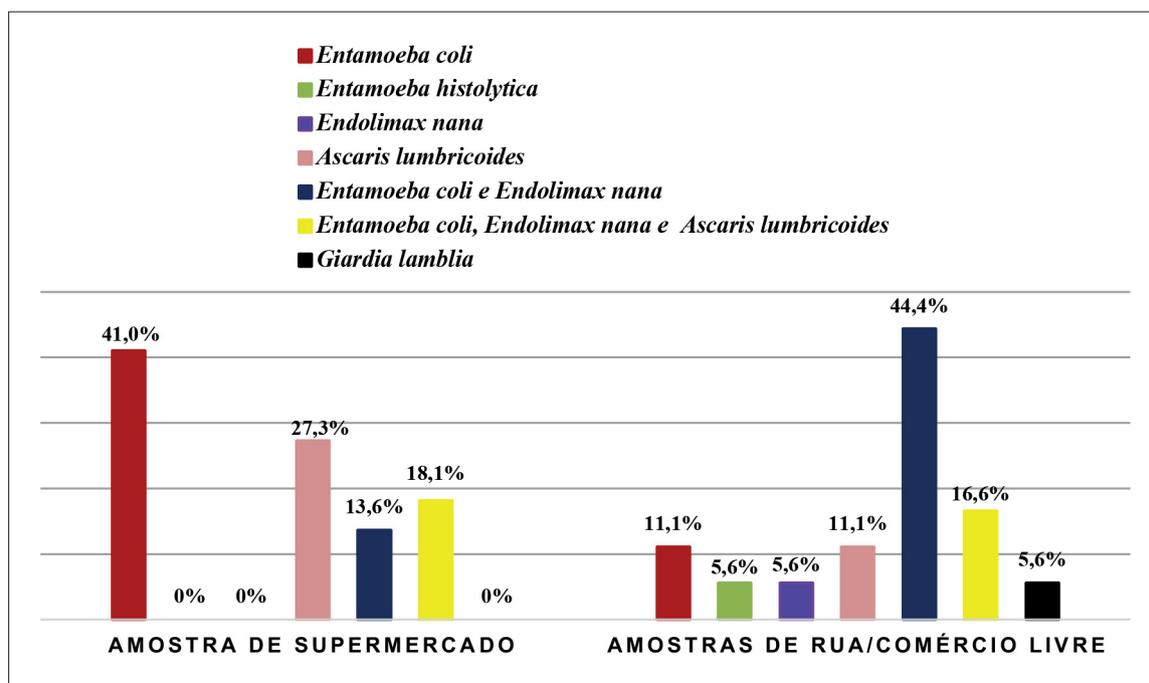


Figura 2. Frequência das espécies de enteroparasitas encontradas em amostras de morangos comercializados em supermercados e rua/comércio livre da cidade de Goiânia, Goiás.

Tabela 2 - Relação entre as técnicas de análise parasitológica empregadas e a detecção de enteroparasitas em morangos comercializados em Goiânia, Goiás.

Técnicas	Número absoluto de amostras positivas em 51 amostras	%
Hoffman	25	49,0
Faust	15	29,4
Ritchie	0	0,0
Coloração de Kinyoun (Ziehl-Neelsen modificado)	0	0,0

DISCUSSÃO

Em um estudo realizado em Taguatinga-DF (2014), a porcentagem de amostras positivas para enteroparasitas em alfaces adquiridas em supermercado foi mais relevante que as amostras coletadas em rua/comércio livre; assim como os resultados obtidos neste estudo onde encontrou-se 88,0% de positividade em amostras adquiridas em supermercado e 69,2% em amostras de rua/comércio livre.⁽²¹⁾

Esta pesquisa detectou um elevado percentual de positividade (78,4%) para enteroparasitas em morangos frescos *in natura* comercializados em Goiânia, Goiás. Este resultado destaca o risco que o consumo de morangos crus não higienizados ou mal higienizados oferece aos seus consumidores. Nossos achados corroboram com a literatura científica especializada no sentido de que alguns alimentos podem ser veículos transmissores de cistos e ovos de enteroparasitas.^(2,22,23)

Das amostras positivas, 62,5% (25/40) apresentaram apenas cistos de protozoários, 20,0% (8/40) ovos de nematódeos e 17,5% (07/40) cistos de protozoários e ovos de nematódeos, concomitantemente. A presença exuberante destes enteroparasitas pode indicar contaminação fecal-oral do alimento.⁽²⁴⁾

A presente pesquisa verificou que as espécies de enteroparasitas detectadas em amostras de morangos comercializados em Goiânia, Goiás, foram: *Ascaris lumbricoides*, *Entamoeba coli*, *Entamoeba histolytica*, *Endolimax nana* e *Giardia lamblia*.

Em um estudo realizado em Ponta Grossa-PR, entre os anos de 2008 e 2016, foi observado que 24,1% dos exames parasitológicos de fezes de crianças realizados apresentaram-se positivos para presença de enteroparasitos, sendo identificados *Entamoeba coli*, *Giardia duodenalis*, *Endolimax nana*, *Trichuris trichiura* e *Ascaris lumbricoides*. Esses achados reforçam a necessidade de ações frequentes de educação em saúde, ou seja, orientações à população sobre a higienização adequada dos alimentos antes do consumo, reforçando a prevenção das doenças parasitárias transmitidas via fecal-oral.⁽²⁵⁾

No presente estudo, as amostras de rua/comércio livre representaram 44,4% de positividade para cistos de *Entamoeba coli* e *Endolimax nana*. Tal achado se justifica pelo contato das amostras com o solo, a água de irrigação, além do tipo de adubo, transporte utilizado e manipulação.⁽⁵⁾

Em relação às técnicas parasitológicas aplicadas, o método de Hoffman apresentou-se bastante sensível e específico na detecção de enteroparasitas, resultado semelhante ao estudo de Adol et al..⁽²⁰⁾

Observou-se, neste estudo, ausência de coccídios e microsporídios intestinais, entretanto, no estudo realizado por Dziejzinska et al.⁽¹⁾ verificou-se 4,5% de positividade para *Cryptosporidium* sp. em morangos. É de suma impor-

tância a pesquisa desses agentes visto que as manifestações clínicas podem ser semelhantes a outras parasitoses, porém o tratamento é diferente.⁽⁹⁾

O presente estudo salienta a necessidade de orientação aos consumidores, pois, dessa forma, a ocorrência de enteroparasitoses veiculadas pelo consumo de alimentos contaminados poderá ser reduzida.⁽⁵⁾ A fim de remover esses micro-organismos, recomenda-se a higienização dos morangos em água corrente, seguida da imersão dos mesmos em solução composta por uma colher de sopa de hipoclorito de sódio em um litro de água potável, pelo período de 15 minutos, com posterior enxágue em água abundante.⁽²⁶⁾

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo evidenciaram elevada contaminação dos morangos comercializados em Goiânia, Goiás por enteroparasitas, com destaque para os protozoários, o que pode indicar contaminação deste pseudo-fruto pelo contato com o solo, água de irrigação, ou mesmo pelo seu manuseio. O consumo de morangos frescos *in natura* pode oferecer risco aos seus consumidores, considerando que este alimento pode veicular cistos de protozoários e ovos de helmintos. Assim, é importante orientar a população sobre a correta higienização dos morangos antes de seu consumo para evitar infecções de origem alimentar.

Abstract

Objective: This study aimed to research enteroparasites in fresh *natura* strawberries marketed in the city of Goiânia, Goiás. **Methods:** A total of 51 strawberry samples were analyzed. These samples, 25 were from supermarkets and 26 from street/free trade, between August/2019 and December/2019, in several neighborhoods in the north, northwest, south and central regions of the municipality of Goiânia, Goiás, using the techniques of Faust, Hoffman, Ritchie and Kinyoun Coloring (modified Ziehl-Neelsen). **Results:** Of the 51 samples analyzed, 78.4% were positive for enteroparasites. Of the 40 positive samples, in 25 (62.5%) just protozoan cysts were identified, in eight (20.0%) just nematode eggs and in seven (17.5%) protozoan cysts and nematode eggs, simultaneously. The species found were: *Ascaris lumbricoides*, *Entamoeba coli*, *Entamoeba histolytica*, *Endolimax nana*, and *Giardia lamblia*. The enteroparasites founded were identified by the techniques of Hoffman and Faust. **Conclusion:** The study showed high contamination of strawberries marketed in Goiânia, Goiás by enteroparasites, with emphasis on protozoa. The consumption of fresh strawberries, *in natura*, can pose a risk to the health of its consumers, being crucial to guide the population on the correct hygiene of this food before its consumption to avoid the occurrence of enteroparasitosis.

Keywords

Food analysis; parasitology; foodborne diseases

REFERÊNCIAS

1. Dziejzinska R, Vasickova P, Hrady J, Slany M, Babak V, Moravkova M. Foodborne bacterial, viral, and protozoan pathogens in field and market strawberries and environment of strawberry farms. *J Food Sci.* 2018; 83 (12):369-75.

2. Freitas AA de, Kwiatkowski A, Nunes SC, Simonelli SM, Sangioni LA. Avaliação parasitológica de alfaces (*Lactuca sativa*) comercializadas em feiras livres e supermercados do município de Campo Mourão, Estado do Paraná. *Acta Sci Biol Sci*. 2008; 26 (4):381-4.
3. Corrêa Antunes LE, Junior CR. Caracterização da produção de morangos no Brasil. *Fruticultura*. 2007; 69 (1):60-5.
4. Who, R.M. C, U.J. B, D.D. M. Who Revisiting - Guidelines for the safe use of wastewater in agriculture. *Water Sci Technol*. 2004; 50 (2): 31-8.
5. Dufloth DB, Silva CM, Lacerda ASSPN, Silva SFV, Teixeira KTR, Monteiro TMR, Oliveira WS, Lessa CSS, Aguiar VM. Pesquisa sobre a contaminação de hortaliças por ovos e larvas de nematódeos e cistos de protozoários como método de estudo. *Rev Patol Trop*. 2014; 42 (4):443-54.
6. Soares B, Cantos GA. Qualidade parasitológica e condições higiênico-sanitárias de hortaliças comercializadas na cidade de Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. *Rev Bras Epidemiol*. 2005; 8 (4):377-84.
7. Ortega CD, Ogawa NY, Rocha MS, Blasbalg R, Caiado AHM, Warmbrand G, et al. Helminthic diseases in the abdomen: An epidemiologic and radiologic overview. *Radiographics*. 2010; 30 (1):253-67.
8. Pérez-Molina JA, Díaz-Menéndez M, Pérez-Ayala A, Ferrere F, Monje B, Norman F, et al. Tratamiento de las enfermedades causadas por parásitos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28 (1):44-59.
9. Manzi RS, García-Zapata MTA. Diagnóstico laboratorial dos protozoários entéricos oportunistas em Goiânia, GO. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2000; 33(6):597-98.
10. Rigo CR, Franco RMB. Comparação entre os métodos de Ziehl-Neelsen modificado e Acid-Fast-Trichrome para a pesquisa fecal de *Cryptosporidium parvum* e *Isospora belli*. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002; 35 (3):209-14.
11. Norman FF, de Ayala AP, Pérez-Molina JA, Monge-Maillo B, Zamarrón P, López-Vélez R. Neglected tropical diseases outside the tropics. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010; 4 (7):762.
12. Neves DP, Melo AL, Linardi PM, Vitor RWA. *Parasitologia Humana*. 11ª ed. Rio de Janeiro: ATHENEU; 2005 (11):1-475.
13. Silveira NF. Estudo das enteroparasitoses correlacionando as condições sócio-econômicas e sanitárias de crianças que frequentam escolas de educação infantil públicas e privadas do município de Lajeado-RS. Dados. Semina: Ciências biológicas e da Saúde. Trabalho de Conclusão de curso. 2014; (1):11-73.
14. Amarante AFT. Os parasitas de ovinos. 2014. 1(1):264. São Paulo: Editora UNESP, 2014, 263 p.
15. Li Q. Life-threatening complications of ascariasis in trauma patients: a review of the literature. *World J Emerg Med*. 2014; 5 (3):165-70.
16. Da Silva SRM, Maldonade IR, Ginani VC, Lima SA, Mendes VS, Azevedo MLX, et al. Detection of intestinal parasites on field-grown strawberries in the federal district of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014; 47 (6):801-05.
17. Tobie J, Thomen LF, Sawitz W, D'Antoni JS, Peres C, Faust EC, et al. A critical study of clinical laboratory techniques for the diagnosis of protozoan cysts and helminth eggs in feces. *Am J Trop Med Hyg*. 1938; 33 (2):153-58.
18. Hoffman WA, Pons JA, Janer JL. The sedimentation-concentration method in schistosomiasis mansoni. *Puerto Rico J Public Heal*. 1934; (9):283-91.
19. Ritchie LS. An ether sedimentation technique for routine stool examinations. *Bull US Army Med Dep* 1948 Apr;8(4):326.
20. Adol AKPS, Lima AO, Rodríguez V, Melo PZ, Avelar JB. Ocorrência de enteroparasitos em morangos (*Fragaria vesca*) comercializados na cidade de Goiânia-GO. Available from: [https://revistaanalytica.com.br/ocorrencia-de-enteroparasitos-em-morangos-fragaria-vesca-comercializados-na-cidade-de-goiania-go/#.2015;\(105\):1-14](https://revistaanalytica.com.br/ocorrencia-de-enteroparasitos-em-morangos-fragaria-vesca-comercializados-na-cidade-de-goiania-go/#.2015;(105):1-14).
21. Santos AG, Batista LC. Incidência de parasitas na alface crespa (*Lactuca sativa*) comercializada na feira e em um hipermercado de Taguatinga. Relatório Técnico Científico para o XXIII Seminário de Iniciação Científica Ijuí, Rio Grande do Sul. 2014; (1):1-5.
22. Uchôa C, Lobo A. Intestinais: prevalência em creches comunitárias da cidade de Niterói, Rio de Janeiro-Brasil; Intestinal parasitism: prevalence in day-care centers of Niteroi city, Rio. *Rev Inst Adolfo Lutz*. 2001;60 (2):97-101.
23. Guimaraes AM, Alves EGL, Figueiredo HCP, Da Costa GM, Rodrigues LS. Freqüência de enteroparasitas em amostras de alface (*Lactuca sativa*) comercializadas em Lavras, Minas Gerais. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003; 36 (5): 621-23.
24. Neres AC, Nascimento AH, Lemos KRM, Ribeiro EL, Leitão VO, Pacheco JBP, et al. Enteroparasitos em amostras de alface (*Lactuca sativa* var. *crispa*), no município de Anápolis, Goiás, Brasil. *Biosci J*. 2011; 27 (2):336-41.
25. Miné, JC, Souza JA, Oliveira RN. A Extensão universitária e o aprendizado técnico: diagnóstico laboratorial de enteroparasitoses em estudantes do município de Ponta Grossa - PR (2008-2016). *Anais do 35º SEURS 2017*. 881-6.
26. Rodrigues DG, Jacobucci HB. Avaliação de dois métodos de higienização alimentar. *Saúde e Pesqui*. 2011;4(3):341-50.

Correspondência

Alessandra da Cruz Monteiro

*Pontifícia Universidade Católica de Goiás,
Goiânia-GO, Brasil.
alemarquespuc@gmail.com*

Ocorrência de linfoma de Burkitt secundário a mieloma múltiplo em paciente tratado com protocolo CyBorD: um relato de caso

Occurrence of Burkitt lymphoma secondary to multiple myeloma in a patient treated with CyBorD protocol: a case report

Guilherme Dienstmann¹

Carine Carla da Rosa²

Ana Paula Franz²

Matheus Leite Ramos de Souza³

Denise Ramos de Almeida²

Fernanda Marcante Carlotto²

Válber de Freitas Matias⁴

Rodrigo Ribeiro e Silva³

Samuel Ricardo Comar⁵

Resumo

Introdução: Após tratamento para Mieloma Múltiplo (MM), a transformação em linfoma de Burkitt (LB) é incomum, com raros casos relatados. **Objetivo:** relatar um caso raro de LB secundário a MM, em paciente tratado com protocolo CyBorD. **Relato de caso:** Nós descrevemos um caso de um homem de 37 anos, negro, senegalês e HIV positivo, que em pouco mais de dois meses após o diagnóstico de MM evoluiu para uma transformação medular que resultou em um linfoma linfoblástico B compatível com LB. **Conclusão:** Este relato de caso demonstra a possibilidade de transformação maligna de MM para LB, incentivando assim futuras comparações multicêntricas de casos similares num esforço amplo para uma melhor definição desse processo patológico.

Palavras-chave

Mieloma múltiplo; linfoma de Burkitt; protocolo CyBorD

INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna caracterizada pela infiltração de plasmócitos clonais (células B) na medula óssea e, mais raramente, em sítios extramedulares, causando danos a vários órgãos, o qual é tipicamente resumido pela sigla CRAB (hipercalcemia, falência renal, anemia e lesões osteolíticas da medula óssea). O MM é responsável por aproximadamente 10% de todas as neoplasias hematológicas e, além de ser uma doença incurável, é a causa de cerca de 20% das mortes por neoplasias hematológicas e por 2% das mortes por todos os tipos de câncer. Existem evidências de que sua evolução se dá a partir de dois eventos: primeiramente um estágio pré-maligno assintomático, de proliferação de células plasmáticas clonais, denominado gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS) e um segundo evento que ocorre aleatoriamente e não por meio de dano cumulativo e que resulta no acúmulo de células tumorais que progridem para MM. Vários eventos de progressão podem atuar como esse segundo evento, incluindo tanto alterações genéticas quanto alterações no microambiente da medula óssea. Aproximadamente, 60% dos pacientes que possuem cariótipos anormais apresentam translocações cromossômicas em 14q32, como t (11; 14) (q13; q32) ou t (8; 14) (q24; q32).⁽¹⁻³⁾

Já o linfoma de Burkitt (LB) é um linfoma não Hodgkin de células B indiferenciadas, altamente agressivo, com maior prevalência no gênero masculino, no qual praticamente todos os casos estão associados a uma translocação entre o braço longo do cromossomo 8, local do gene c-MYC (cellular-Myelocytomatosis) 8q24 e um dos três genes das imunoglobulinas (Ig): (i) gene da cadeia pesada de Ig no cromossomo 14 - resultando em t (8; 14) (q24; q32) encontrado em 80% dos casos de LB; (ii) gene da cadeia leve kappa no cromossomo 2 - resultando em t (2; 8) (p11; q24) encontrado em 15% dos casos LB; e (iii) gene da cadeia leve lambda no cromossomo 22 - resultando em t (8; 22) (q24; q11) encontrado em 5% dos casos de LB. Três formas clínicas distintas de LB são reconhecidas: endêmico, esporádico e associado à imunodeficiência (pacientes HIV/SIDA, ou que se encontram imunocomprometidos). Embora sejam histologicamente idênticos e com comportamento clínico semelhante, existem diferenças na epidemiologia, na apresentação clínica e nas características genéticas entre as três formas.^(4,5)

¹Universidade Sociedade Educacional de Santa Catarina - UniSociesc. Blumenau-SC, Brasil.

²Hospital de Clínicas de Passo Fundo - HCPF. Passo Fundo - RS, Brasil.

³Universidade da região de Joinville - Univille. Joinville-SC, Brasil.

⁴Hemocentro de Alagoas - Hemoal. Maceió-AL, Brasil.

⁵Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - UFPR. Curitiba - PR, Brasil.

Instituição: Universidade Sociedade Educacional de Santa Catarina - UniSociesc. Blumenau-SC, Brasil.

Recebido em 05/11/2020

Aprovado em 14/01/2021

DOI: 10.21877/2448-3877.20210001

O mieloma múltiplo e os linfomas não Hodgkin são doenças linfoproliferativas e a ocorrência de ambas as doenças em um mesmo paciente, seja concomitante ou secundária, é muito rara e apenas poucos casos foram descritos previamente.^(6,7) Neste relato de caso, nós reportamos o caso de um paciente inicialmente diagnosticado com MM e que foi subsequentemente diagnosticado com LB durante a progressão do MM e que estava sendo tratado conforme protocolo CyBorD. Simultaneamente ao diagnóstico de LB, o paciente desenvolveu síndrome de lise tumoral e foi a óbito. Devido ao fato raro de um mesmo paciente apresentar MM e LB em tão curto período de tempo, este relato foi restrito a somente um único paciente, contudo acreditamos que este caso seja um exemplo representativo da transformação de um clone de células de MM para um linfoma de Burkitt.

RELATO DO CASO

Paciente masculino, 37 anos, negro, senegalês, HIV positivo com carga viral indetectável, em tratamento há três anos. No dia 28/01/2020, procurou emergência devido a febre, náuseas, vômitos, parestesias em boca e mandíbula e dor nos ossos. Avaliação inicial revelou lesão renal aguda não oligúrica; hipercalcemia, anemia normocítica/normocrômica e radiografia de crânio com característica em sal e pimenta. Os exames laboratoriais apresentaram os seguintes resultados: ureia 144 mg/dL (VR 15 a 40 mg/dL), creatinina 4,57 mg/dL (VR 0,70 a 1,30 mg/dL), cálcio total 15,24 mg/dL (VR 8,9 a 10,1 mg/dL), cálcio iônico 1,85 mg/dL (VR até 1,00 a 1,20 mmol/L), hemoglobina 9,9 g/dL (VR 12,8 a 17,8 g/dL), LDH 2.009 U/L (VR 122 a 222 U/L), β 2-microglobulina 14,09 mg/L (VR 1,00 a 2,40 mg/L), albumina 2,9 g/dL (3,5 a 5,0 g/dL), ausência de pico de proteína monoclonal na eletroforese de proteínas e na imunofixação, IgG 1457 mg/dL (VR 650 a 1600 mg/dL), IgM 114 mg/dL (VR 50 a 300 mg/dL), IgA 340 mg/dL (VR 40 a 350 mg/dL) e cadeia leve kappa 311 mg/dL (VR 170 a 370 mg/dL). A amostra de urina de 24 horas apresentou cadeia leve kappa 11,700 mg/dL (VR até 0,710 mg/dL), cadeia leve lambda 2,970 mg/dL (VR até 0,390 mg/dL) e relação kappa/lambda 3,94 (VR 0,75 a 4,5). Nessa mesma amostra, a imunofixação demonstrou presença de proteína monoclonal kappa isolada. O mielograma evidenciou uma medula óssea hipocelular, com relação M:E aumentada 11,8:1 (VR 1,10:1 - 4,10:1) e com presença de 32% de plasmócitos. A imunofenotipagem resultou em granulócitos (67,0%), eosinófilos (3,2%), monócitos (2,7%), linfócitos (11,6%), eritroblastos (6,8%), plasmócitos (8,0%) e região de CD45-fraco (0,8%). A relação kappa/lambda manteve-se na população de linfócitos B, com presença de população clonal (8,0% dos eventos) expressando positividade para: CD81, CD138, CD38 fraco, CD117, CD56 heterogêneo,

CD45 forte, com restrição de cadeia kappa e negatividade para CD19, CD20, CD27, CD28, CD56, CD103, CD10, CD13, CD5, CD200, CD22 e cadeia lambda, evidenciando assim, que a medula óssea encontrava-se infiltrada por plasmócitos displásicos (Figura 1), compatível com mieloma múltiplo, segundo classificação da OMS, 2017 e caracterizado como Estádio III, segundo o International Staging System (ISS). Foi iniciado, então, protocolo de quimioterapia CyBorD e Denosumabe para os ossos.

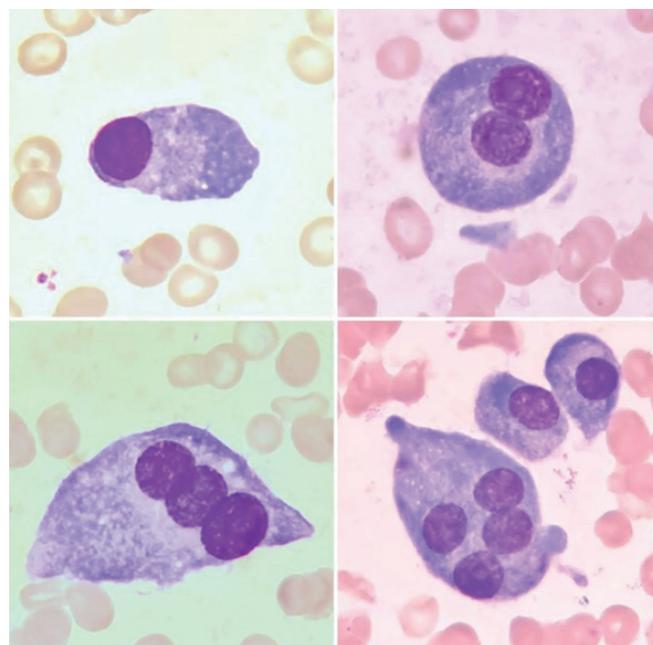


Figura 1. Plasmócitos displásicos (apresentando 2, 3 e 4 núcleos).

No dia 12/04/2020 (D1), após segundo ciclo de quimioterapia, em uso de sulfametoxazol + trimetoprima (1cp/dia) e aciclovir (3x/dia), paciente veio à emergência referindo epigastralgia de forte intensidade em aperto, associada a náuseas e vômitos (um episódio de hematêmese) e quadro de febre associada a dispneia aos moderados esforços. Paciente apresentou-se: desidratado; mucosas hipocoradas; PA 120/70; pulso 115 batimentos/minuto; saturando 96% em ar ambiente; temperatura de 37,8°C; abdome depressível, indolor, sem peritonismo e visceromegalias. Instalado acesso periférico em antebraço direito recebendo soroterapia a 40 mL/h e iniciado, então, tratamento para pneumonia adquirida na comunidade.

No dia 14/04/2020 (D3), após reavaliação, paciente relata desconforto respiratório e abdominal associado após episódios de diarreia e vômitos durante a noite. Exames laboratoriais evidenciaram: LDH 13.464 U/L (VR 122 a 222 U/L); ácido úrico 24,9 mg/dL (VR 2,7 a 6,1 mg/dL); lactato 101,30 mg/dL (VR 3,60 a 18,02 mg/dL); creatinina 2,75 mg/dL (VR 0,55 a 1,02 mg/dL); ureia 45 mg/dL (VR 15 a 40 mg/dL);

potássio 4,7 mmol/L (VR 3,6 a 5,2 mmol/L); TGO 431 U/L (VR 8 a 48 U/L); TGP 59 U/L (VR 7 a 55 U/L); proteína C reativa 209,21 mg/L (VR até 3,00 mg/L); VHS 72 mm (VR até 20 mm); leucócitos 29.660 mm³ (VR 3.600 a 11.000/μL), com observação de presença de 58% de linfócitos anormais de tamanho médio, moderada relação núcleo/citoplasma, apresentando intensa basofilia e vacuolização nuclear e citoplasmática (Figura 2); hemoglobina 8,6 mg/dL (VR 12,8 a 17,8 mg/dL), com observações de policromasia (++) , eritroblastos (8%) e presença de rouleaux eritrocitário; e plaquetas 27.000/μL (VR 140.000 a 360.000/μL).

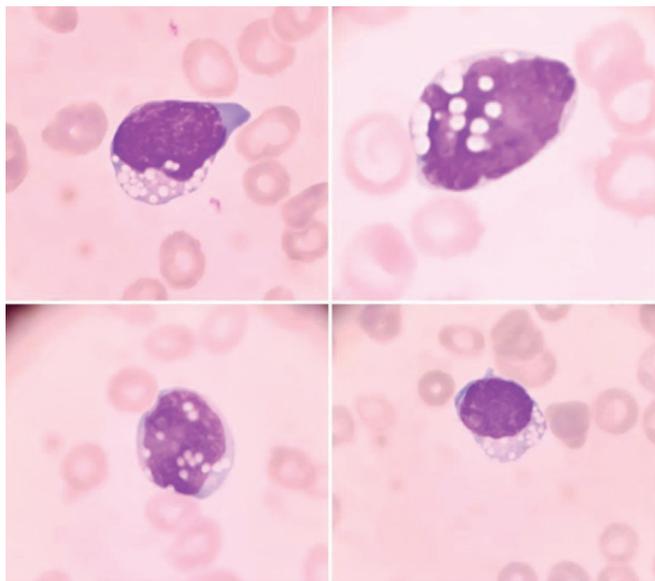


Figura 2 - Linfócitos anormais apresentando vacuolização nuclear e citoplasmática

No dia 15/04/2020 (D4), devido a quadro de instabilidade hemodinâmica, paciente foi levado à unidade de terapia intensiva. Realizado acesso venoso central duplo-lúmen em femoral esquerda, recebendo noradrenalina 3 mL/h, e acesso venoso periférico em membro superior esquerdo, recebendo midazolam (10 mL/h) + fentanil (3 mL/h) + bicarbonato (60 mL/h). Paciente hipoglicêmico, administrado 4 ampolas de glicose, bicarbonato 250 mL. Apresentou agitação psicomotora, administrado uma dose de ataque de midazolam 15 mg + brometo de pancurônio. Sob a hipótese de lise tumoral e progressão tumoral, foi realizada nova Imunofenotipagem, a qual apresentou: população clonal linfóide B (70%); antígeno de núcleo: TdT negativo; antígenos de citoplasma: CD79a+, Bcl-2 e CD3 negativos; antígenos de membrana: CD19+/, CD20+/, CD45+/, CD38+/, CD10+, CD79b-/+ (78%) positivos; CD34, CD7, CD5, CD3, CD23, CD200, CD43, CD11c, cadeia lambda, negativos. Concluindo assim que a análise imunofenotípica apresentava-se compatível com linfoma

linfoblástico B e o imunofenótipo sugeria o subtipo Burkitt. A análise citogenética não foi realizada.

Na madrugada do dia 16/04/2020 (D5), o paciente evoluiu com insuficiência respiratória, parada cardiorrespiratória em assistolia e óbito.

DISCUSSÃO

Embora exista um risco aumentado de evolução para leucemia mieloide aguda e síndromes mielodisplásicas após tratamento para MM,⁽⁷⁾ a transformação em LB é incomum, com raros casos relatados e ainda muito a se compreender sobre a relação entre o MM e subsequente evolução para leucemia linfoblástica aguda (LLA).^(8,9)

Neste relato de caso, nosso paciente preencheu inicialmente todos os critérios para MM, com presença de cadeias leves kappa e lambda aumentadas na urina, além de plasmocitose medular com plasmócitos displásicos, de tamanho irregular, alguns agrupados e outros com inclusões de imunoglobulinas. Pouco mais de dois meses após o diagnóstico de MM, o paciente evoluiu para uma transformação medular que resultou em um linfoma linfoblástico B compatível com LB e para um quadro de síndrome de lise tumoral que culminou em seu óbito. Pacientes com MM podem se apresentar com características clínicas variáveis e em diferentes estágios da doença. MM é uma doença na qual a grande maioria dos pacientes apresenta uma proteína monoclonal no soro e/ou urina, que leva ao conceito predominante de que o MM seja monoclonal ao nível celular. Embora os linfomas sejam, geralmente, neoplasias dos tecidos linfáticos, um número substancial de linfomas surge em outros tecidos, como a medula óssea, na qual a incidência dos linfomas não Hodgkin é de, aproximadamente, 65% na ocasião do diagnóstico.⁽⁸⁾

A ocorrência de ambos, MM e LB, em nosso paciente, implica na possibilidade de influência de vários mecanismos fisiopatológicos, dentre os quais a evolução de uma doença neoplásica para outra, no caso, o MM evoluir para um LB. A comparação dos imunofenótipos de ambas as populações clonais estudadas em nosso paciente poderia fornecer indícios para alcançarmos uma conclusão significativa, contudo, tais imunofenótipos não foram intercambiáveis e estes achados sugerem que não houve transformação do clone de MM para o clone de LB. Outros casos anteriormente relatados e nos quais foram empregadas técnicas moleculares para comparação de clones, também não mostraram relação clonal da LLA com o MM inicial.^(9,10)

Estudos destacaram a desregulação de c-MYC como um possível evento molecular importante na oncogênese, tanto do MM quanto do LB, a qual leva a um aumento de sua expressão e, conseqüentemente, à proliferação neoplásica. O LB está classicamente associado à translocação (8; 14) (q24; q32), contudo ela também foi observada no pequeno

linfoma de células não clivadas, no linfoma imunoblástico e, menos frequentemente, no MM, no qual os cariótipos anormais são observados em cerca de 30%-50% dos casos associados a cursos agressivos de doenças.⁽⁴⁾ Estudos realizados em plasmocitomas de camundongos e linhagens celulares de mieloma humano destacaram a desregulação de c-MYC como um possível evento molecular importante na oncogênese do MM. Entretanto, esses rearranjos podem aparecer tardiamente na história natural do MM humano, representando eventos oncogênicos secundários e não primários. Os rearranjos de c-MYC foram observados significativamente mais frequentemente em pacientes com níveis de β 2-microglobulina acima de 3 mg/L,^(3,11) como em nosso paciente (14,09 mg/L).

Já foram relatados vários casos de MM com a variante tipo Burkitt t (8; 22) (q24; q11)^(3,5,12-18) (e considerando que, aproximadamente, 60% dos pacientes com MM que possuem cariótipos anormais apresentam translocações cromossômicas em 14q32, como t (11; 14) (q13; q32) ou t (8; 14) (q24; q32)⁽¹⁻³⁾ e que translocações variantes, como, por exemplo, t(2; 8)(p12; q24) ou t(8; 22)(q24; q11), também são observadas especificamente no linfoma de Burkitt,⁽¹⁻⁴⁾ levantamos a hipótese de que o nosso paciente apresentava a translocação variante do tipo Burkitt, t (8; 22) (q24; q11), promovendo assim ativação e desregulação do gene c-MYC, o que implicou na progressão do MM. Contudo, para corroborar tal hipótese, exames citogenéticos confirmatórios seriam necessários, os quais não puderam ser realizados em virtude do óbito do paciente.

A transformação maligna de MM, como a apresentada neste relato, foi raramente descrita, contudo, durante as últimas décadas, tem-se observado maiores taxas de sobrevivência em pacientes com MM devido aos avanços nos tratamentos e nos cuidados com os pacientes. Essa taxa de sobrevivência aumentada tem permitido um aumento nas chances de serem observadas transformações do MM para linfomas malignos de alto grau. Devemos também considerar a hipótese de nosso paciente ter evoluído de MM para LB em decorrência do tratamento citotóxico, conforme já descrito por Wahlin, Roos & Horsten (1988),⁽¹⁹⁾ ou necrose tumoral espontânea, que o fez evoluir para o quadro de síndrome de lise tumoral e óbito. A síndrome de lise tumoral observada em nosso paciente também pode ter ocorrido em virtude do tratamento com ciclofosfamida, bortezomib e dexametasona (CyBorD), conforme já descrito por Reeder et al (2009).⁽²⁰⁾

Outro mecanismo possível seria que ambas as neoplasias sejam diferentes manifestações do clone neoplásico original e que o aparecimento das duas neoplasias em tão curto intervalo de tempo representaria diferentes manifestações de um único clone que afetou os precursores das células B.^(8,9) Embora rara, existe ainda a possibilidade de ocorrer as duas doenças ao mesmo tempo.⁽²¹⁾ Este caso

oferece apoio adicional para a teoria de transformação maligna de MM para LB. Oportunidades para estudar e compreender a história natural única destas transformações são raras. Nesse sentido, recomendamos futuras comparações multicêntricas de casos similares num esforço amplo para uma melhor definição desse processo patológico.

Abstract

Introduction: After treatment for Multiple Myeloma (MM), transformation into burkitt's lymphoma (LB) is uncommon, with rare cases reported.

Objective: to report a rare case of LB secondary to MM, in a patient treated with the CyBorD protocol. **Case report:** We describe a case of a 37-year-old man, black, Senegalese and HIV positive, who in just over 2 months after the diagnosis of MM evolved to a medullary transformation that resulted in a B lymphoblastic lymphoma compatible with LB. **Conclusion:** This case report demonstrates the possibility of malignant transformation from MM to BL, thus encouraging future multicentric comparisons of similar cases in a broad effort to better define this pathological process.

Keywords

Multiple myeloma; Burkitt lymphoma; CyBorD protocol

REFERÊNCIAS

- Kim SH, Kim JH, Lee DM, Lee S, Oh SY, Kwon HC, et al. Comparison between conventional cytogenetics and interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) for patients with multiple myeloma. *Korean J Hematol*, 2009;44(1):14-21. <https://doi.org/10.5045/kjh.2009.44.1.14>
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press, 2008.
- Taniwaki M, Nishida K, Takashima T, Nakagawa H, Fujii H, Tamaki T, et al. Nonrandom chromosomal rearrangements of 14q32.3 and 19p13.3 and preferential deletion of 1p in 21 patients with multiple myeloma and plasma cell leukemia. *Blood* 1994;84(7):2283-2290.
- Lee KH, Lee YK, Park JY, et al. A case report of t(8;22) with additional chromosomal defects in bone marrow involvement of B cell type diffuse large cell lymphoma. *Korean J Clin Pathol* 1998;18:525-528.
- Yamamoto K, Hamaguchi H, Nagata K, Taniwaki M. A variant Burkitt-type translocation (8;22)(q24;q11) in multiple myeloma. Report of a new case and review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet* 1998;104:98-103. doi: 10.1016/s0165-4608(97)00458-5.
- Brouet JC, Fernand JP, Laurent G, Grance MJ, Chevalier A, Jacquillat C, Seligmann M. The association of chronic lymphocytic leucemia and multiple myeloma: A study of eleven patients. *Br J Haematol*. 1985 Jan;59(1):55-66. doi: 10.1111/j.1365-2141.1985.tb02963.x
- Mailankody S, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, Korde N, Bjorkholm M, Goldin LR, et al. Risk of acute myeloid leucemia and myelodysplastic syndromes after multiple myeloma and its precursor disease (MGUS). *Blood*, 2011;118:4086-4092. doi: 10.1182/blood-2011-05-355743.
- Lee GC, Hong JS, Lee KH, Kim SB, Kim SW, Suh CW, et al. A case of coincident multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. *Korean J Intern Med*, 1994;9(2): 113-115. doi: 10.3904/kjim.1994.9.2.113
- Grau E, Soler J, Puig JÁ, Brunet S, Pujol-Moix N, Rodriguez JL, et al. Coincident multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma with 2 serum monoclonal immunoglobulins. *Acta Haematol*, 1986;75:183-185. doi: 10.1159/000206117
- Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*, 2009;23:3-9.

11. Avet-Loiseau H, Gerson F, Magrangeas F, et al. Rearrangements of the c-myc oncogene are present in 15% of primary human multiple myeloma tumors. *Blood* 2001;98:3082-3086.
12. Solé F, Woessner S, Acín P, et al. Burkitt's type translocation in multiple myeloma. *Leuk Res* 1994;18:671-3.
13. Sawyer JR, Waldron JA, Jagannath S, Barlogie B. Cytogenetic findings in 200 patients with multiple myeloma. *Cancer Genet Cytogenet* 1995;82:41-9.
14. Look RM, Lim SW, Schreck RR, et al. Burkitt translocation (8;22)(q24;q11) in a patient with multiple myeloma. *Cancer Genet Cytogenet* 1995;82:100-2.
15. Mugneret F, Sidaner I, Favre B, et al. Der(16)t(1;16)(q10;p10) in multiple myeloma: a new non-random abnormality that is frequently associated with Burkitt's-type translocations. *Leukemia* 1995;9:277-81.
16. Calasanz MJ, Cigudosa JC, Otero MD, et al. Cytogenetic analysis of 280 patients with multiple myeloma and related disorders: primary breakpoints and clinical correlations. *Genes Chromosomes Cancer* 1997;18:84-93.
17. Sugiyama A, Nakabayashi H, Kondo M, Tominaga T, Shinohara K. Multiple myeloma with variant type translocation, t(8;22)(q24; q11.2). *Rinsho Ketsueki* 2009;50:29-33. *leukemia. Blood* 1994;84:2283-90.
18. Kim H., Moon H-W, Hur M, Yun Y-M, Park C-M, Lee M. Variant Burkitt-type translocation (8;22)(q24;q11) in plasma cell myeloma. *Korean J Hematol* 2011;46:135-8.
19. Wahlin A, Roos G, Hörnsten P. Multiple Myeloma-Transformation to High-Grade Malignant Lymphoma, *Acta Oncologica*, 27:4:411-413, 1988.
20. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CyBorD) induction for newly diagnosed multiple myeloma: High response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia*, 2009;23(7):1337-1341.
21. Khade P, Devarakonda S. Coexisting multiple myeloma, lymphoma, and non-small cell lung cancer: a case report and review of the literature. *Int Med Case Rep J*, 2017;10:373-376.

Correspondência

Guilherme Dienstmann

*Rua João Alexandre de França, 349
89225-140 – Joinville-SC, Brasil*

Associação incomum entre fenótipo e genótipo em dois pacientes com câncer hematológico

Unusual association between phenotype and genotype in two patients with hematological cancer

Tiago César Gouvêa Moreira¹

Amanda Ribeiro de Oliveira¹

Alice Muglia Tomaz da Silva Amancio²

Maurício Drummond Alves³

Luciana de Andrade Agostinho⁴

Resumo

Descrição: Relato de caso de um paciente com um transcrito raro (e1a2) na Leucemia Mieloide Crônica (LMC) e outro com uma translocação rara na Síndrome Mielodisplásica (SMD). **Discussão:** O transcrito e1a2 possui frequência de 1% entre os casos de LMC, já a translocação t(11,17)(q23;q21) não foi evidenciada em paciente com SMD do tipo Anemia Refratária com Excesso de Blastos (AREB) do tipo 2. **Conclusão:** Ambos os casos apresentados possuem associação incomum entre fenótipo e genótipo. A correlação da clínica com os achados laboratoriais é importante para a determinação fidedigna do diagnóstico e prognóstico destes pacientes.

Palavras-chave

Leucemia; Anemia Refratária; Translocação genética

INTRODUÇÃO

A leucemia é uma neoplasia maligna originada das células hematopoiéticas que se diferem de acordo com as células precursoras da medula óssea, tendo como principal característica o aumento de células imaturas no sangue periférico. Sua classificação é com base no tipo celular envolvido e no estado de maturidade das células leucêmicas, podendo ser, desta forma, linfóides ou mielóides, aguda ou crônica.⁽¹⁾ Estima-se, no biênio de 2018-2019, no Brasil, cerca de 5,75 e 4,56 novos casos de leucemia a cada 100 mil homens e mulheres, respectivamente.⁽²⁾ Dentro da série mieloide, temos a leucemia mieloide crônica (LMC), doença que apresenta como principais sintomas, leucocitose, esplenomegalia e a presença do cromossomo Philadelphia (Ph), proveniente da translocação entre os cromossomos 9 e 22, que afeta diretamente as células tronco hematopoiéticas causando a sintomatologia da doença. Entretanto, o Ph não é restrito aos casos de LMC, pois também pode

ser encontrado em alguns casos de leucemia linfóide aguda (LLA).⁽³⁾ As síndromes mielodisplásicas (SMD) são doenças que se originam da série mieloide e possuem alta frequência entre os tipos de leucemias, apresentando uma taxa de incidência de quatro casos em 100 mil habitantes/ano, alcançando incidência de 40-50/100 mil habitantes/ano em pacientes com mais de 70 anos de idade.⁽⁴⁾ Os principais sintomas apresentados pelos pacientes com SMD são sinais de insuficiência hematopoiética (principalmente anemia) e com menor frequência, sinais de sangramento e suscetibilidade às infecções. As SMD são caracterizadas por distúrbios de maturação e diferenciação no estroma da medula óssea (MO). Portanto, pacientes que apresentam esta doença, demonstram baixas contagens de células sanguíneas e risco elevado de desenvolver leucemia mieloide aguda (LMA).⁽⁵⁾ Atualmente, uma pequena parcela dos pacientes diagnosticados com leucemias, apresentam sintomas ao diagnóstico e doença estabelecida. Entretanto, com o aumento do número de pacientes assintomáticos

¹Formação em Biomedicina pelo Centro Universitário Faminas (Unifaminas); Biomédico no Hospital do Câncer de Muriaé – Fundação Cristiano Varella (FCV). Muriaé-MG, Brasil.

²Formação em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual do Norte Fluminense (UENF). Campos dos Goytacazes - RJ; Doutora em Oncologia pela Fundação Antônio Prudente / Hospital A.C. Camargo. São Paulo-SP, Brasil.

³Formação em Medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ); Residência em Pediatria; Residência Médica com Especialização em Hematologia e Hemoterapia; Médico no Hospital do Câncer de Muriaé- Fundação Cristiano Varella (FCV). Muriaé-MG, Brasil.

⁴Formação em Biomedicina pela Universidade de Vassouras. Vassouras - RJ; Doutora em Neurologia e Professora convidada do Programa de Pós-Graduação em Neurologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

Instituições: 1- Hospital do Câncer de Muriaé - Fundação Cristiano Varella - Muriaé-MG; 2- Centro Universitário Unifaminas - Muriaé-MG; 3- Programa de pós-graduação em Neurologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

Recebido em 05/11/2020

Aprovado em 14/01/2021

DOI: 10.21877/2448-3877.202102032

com suspeita clínica de leucemia após a realização de exames periódicos, faz-se necessário a confirmação da doença por outros exames, como a utilização dos exames moleculares e citogenéticos, exames também utilizados para monitoramento da doença durante o tratamento.⁽⁶⁾ Devido à escassez de casos relatos sobre leucemias e achados moleculares e citogenéticos incomuns, justifica-se a realização do estudo. O objetivo deste estudo foi relatar dois casos de leucemia, com associação incomum entre o genótipo e fenótipo.

MATERIAL E MÉTODOS

Ambos os pacientes são provenientes do atendimento do setor de Hematologia do Hospital do Câncer de Muriaé-MG - Fundação Cristiano Varella (FCV). Este estudo se encontra aprovado pelo CEP da Faminas sob o número de CAAE: 61078416.5.0000.5105. Os dois indivíduos relatados neste estudo apresentam associação incomum entre genótipo e fenótipo em comparação com a literatura. Para diagnóstico do paciente com LMC utilizaram-se os critérios do *Clinical Practice Guidelines da ESMO Guidelines Committee*.⁽⁷⁾ Para o diagnóstico do paciente com Síndrome Mielodisplásica, utilizaram-se os critérios da *Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up da ESMO Guidelines Working Group*.⁽⁸⁾ Ambos os pacientes se enquadraram dentro dos critérios clínicos, citogenéticos e moleculares presentes em ambos Guidelines. Os dois pacientes foram orientados sobre os objetivos, confidencialidade dos dados, riscos e benefícios da pesquisa e após explicação assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

RELATO DOS CASOS

Caso clínico 1: Transcrito raro (e1a2) em paciente com Leucemia Mielóide Crônica

Paciente I.S.G, do sexo feminino, de 52 anos de idade, residente da cidade de Divino-MG, foi diagnosticada com LMC no Hospital do Câncer de Muriaé-MG (HCM) - Fundação Cristiano Varella (FCV), em maio de 2017. A paciente foi encaminhada para a FCV, pois há três meses, apresentava alterações no hemograma e dores abdominais. Os valores observados pela análise citológica e bioquímica do sangue fora da normalidade encontram-se descritos na Tabela 1. Apenas a contagem de neutrófilos, eosinófilos, monócitos e basófilos se encontravam dentro do valor de referência. Dentre os exames de bioquímica, foi observada alteração da proteína C reativa com 45,4 mg/L (Ref: < 5 mg/L).

Durante o exame clínico, com apalpamento da região abdominal, observou-se aumento do tamanho do baço em aproximadamente 18 cm do rebordo costal esquerdo (RCE) e do fígado em 7 cm do rebordo costal direito (RCD) atingindo a linha média, considerado quadro sugestivo de esplenomegalia e hepatomegalia. A paciente foi encaminhada para exames de imagem de ultrassonografia abdominal que confirmaram a suspeita (Figura 1A e 1B).

Após a realização dos exames bioquímicos e de imagem, foram administrados dois comprimidos de hidroxiureia 500 mg/dia (Hydrea®) durante 22 dias, com consequente diminuição da leucocitose e aumento da hemoglobina, hematócrito e plaquetas. Ao final do tratamento confirmou-se a presença de neoplasia mieloproliferativa, de acordo com os critérios do *Clinical Practice Guidelines da ESMO*.⁽⁷⁾

Tabela 1 - Resultados dos exames citológicos e bioquímicos alterados realizados durante a internação do paciente em 19/04/2017

Resultados alterados em análise citológica e bioquímica do sangue			
	Análise	Resultado	Valor de referência
Citológica	Hemácias	2,35 milhões/mm ³	4,2- 5,4 milhões/mm ³
	Hemoglobina	7,1 g/dL	12,0- 16,0 g/dL
	Hematócrito	20,70%	37,0- 49,0%
	Blastos	12%	0%
	Eritroblasto	3%	0%
	Glóbulos brancos	233.750 mm ³	5-10 × 10 ³ mm ³
	Plaqueta	132.000 mm ³	150-400/ mm ³
	Linfócitos	1%	20-40%
	Mielócitos	4%	0%
	Bastonetes	8%	0-4%
	Metamielócitos	8%	0%
	Linfócitos atípicos	2%	0%
OBS	Também foi observado anisocitose moderada, policromasia e alterações na morfologia plaquetária		
Bioquímica	Proteína C Reativa	45,4 mg/L	< 5 mg/L

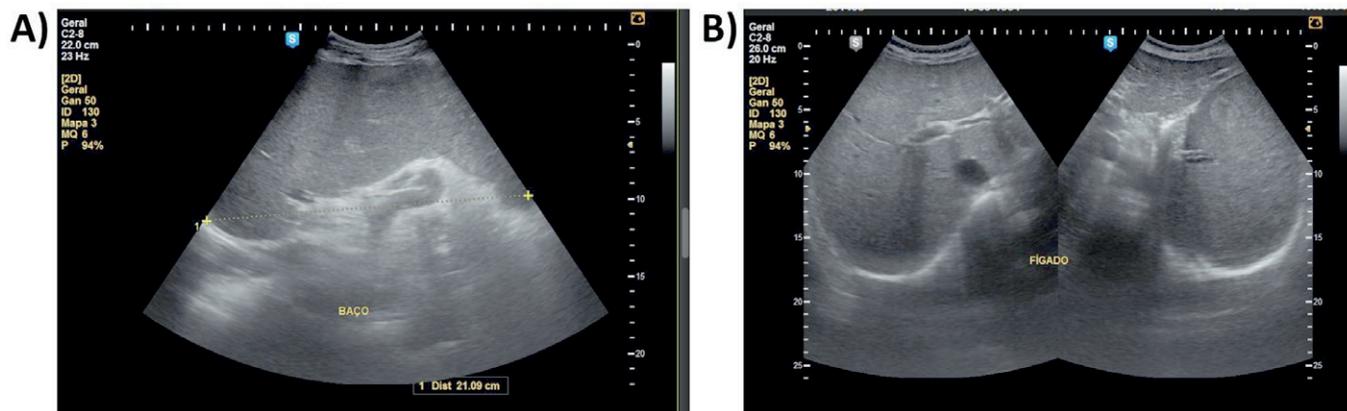


Figura 1. Ultrassonografia abdominal demonstrando esplenomegalia (A) e hepatomegalia (B).

O diagnóstico foi confirmado pela correlação dos achados citogenético, molecular e hematológico, principalmente com a identificação do Ph mediante resultado do cariótipo 46, XX, t(9; 22) (q34; q11.2) [20] (Figura 2) e presença da isoforma p190 no gene quimérico *BRC/ABL* por teste molecular, geralmente encontrado em pacientes com LLA.

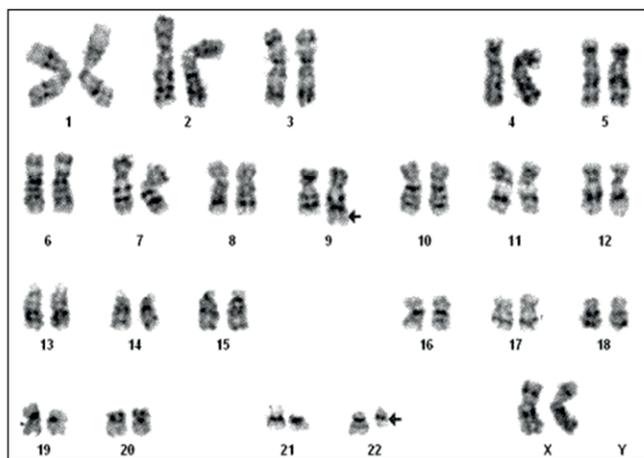


Figura 2. Resultado do cariótipo de medula da paciente I.S.G, demonstrando a translocação entre os cromossomos 9 e 22.

A confirmação do diagnóstico ocorreu em maio de 2017, quando foi iniciado o tratamento com Imatinibe® (400 mg/dia). Entretanto, não houve resposta hematológica completa após três meses de tratamento, devido à diminuição de plaquetas apresentada pelo paciente. Em agosto de 2017, a mesma retornou em consulta com médico hematologista na qual realizou-se a troca de medicação oral para Dasatinibe® 100 mg/dia. A paciente demonstrou excelente resposta hematológica ao medicamento e realiza retornos de 4 em 4 meses para reavaliar os efeitos clínicos da medicação.

Caso clínico 2: Translocação rara (11,17) (q23;q21) em paciente com Síndrome Mielodisplásica

Paciente A.P.M, do sexo masculino, 80 anos, residente da cidade de Laranjal-MG. Foi diagnosticado com mielodisplasia do tipo anemia refratária com excesso de blastos em transformação (AREB- 2) em janeiro/2017 e veio a óbito em março/2018. Em 2016, deu entrada no hospital com queixa de inapetência há 15 dias, falta de ar após caminhar há sete dias, e quadro febril há três dias. Durante a primeira consulta, o médico hematologista levantou a suspeita clínica de leucemia mieloide aguda (LMA) baseado no resultado do mielograma, que apresentou blastos de morfologia linfóide compatíveis com leucemia aguda. Entretanto, exame posterior de imunofenotipagem da medula óssea apresentou porcentagem de blastos de 14% e grande quantidade de monócitos, alterando a suspeita clínica para síndrome mielodisplásica. Os valores observados pela análise citológica e bioquímica do sangue fora da normalidade encontram-se descritos na Tabela 2.

Após avaliação médica, o paciente realizou transfusão sanguínea e exames bioquímicos complementares. No exame de cariótipo, foi observada uma translocação rara em pacientes com SMD, entre os cromossomos 11 e 17: 46, XY, t(11;17) (q23;q21) [13]/ 46, XY [7] (Figura 3). Após a realização de todos os exames, determinou-se o diagnóstico de AREB-2 (CID 46.3) conforme os critérios da *Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up da ESMO Guidelines Working Group*.⁽⁸⁾ Como tratamento, iniciou-se injeção subcutânea do quimioterápico Vidaza® (azacitidina) 150 mg/dia. Este medicamento é a primeira escolha para pacientes idosos (acima de 65 anos de idade) com SMD e que possuem alto risco de evolução da doença.⁽⁹⁾

Ao concluir com o diagnóstico de SMD, foi avaliado o *International Prognostic Score System (IPSS)*, escore que avalia a chance de progressão da doença e sobrevida do

Tabela 2 - Resultados dos exames citológicos e bioquímicos alterados realizados durante a internação do paciente em 28/12/2017

Resultados alterados em análise citológica e bioquímica do sangue			
	Análise	Resultado	Valor de referência
Citológica	Hemácias	1,75 milhões/mm ³	4,2- 5,4 milhões/mm ³
	Hemoglobina	5,4 g/dL	12,0- 16,0 g/dL
	Hematócrito	15,60%	37,0- 49,0%
	Glóbulos brancos	890 mm ³	5-10 × 10 ³ mm ³
	Plaqueta	11.000 mm ³	150-400/ mm ³
	Linfócitos	63%	20-40%
	Monócitos	32%	2-10%
	Neutrófilos	5,6%;	40-70%
	Mielograma	Mielograma hipocelular- Constituído exclusivamente de blastos morfologia I infoide, compatível com Leucemia Aguda	Células normais
	Imunofenotipagem aspirado de Medula óssea	Imunofenotipagem hipocelular- 14% de blastos mielóides e grande quantidade de monócitos	Células normais
	Bilirrubina Direta	0.53 mg/dL	0,0-0,3 mg/dL
	Bilirrubina Indireta	0.53 mg/dL	0,0-0,3 mg/dL
	Transaminase Oxalacética	12 µ/L	17-59 µ/L
Bioquímica	Ferritina Sérica	862.9 ng/mL	23,9-336,2 ng/mL
	Vitamina B12	159 pg/ML	200-900 pg/mL
	Desidrogenase Láctica	435 µ/L	120-246 µ/L
	Glicemia em Jejum	177 mg/dL	60-99 mg/dL
	Creatinina	1.4 mg/dL	0,66-1,25 mg/dL
	Uréia	98 mg/dL	19-43 mg/dL
	Proteína C Reativa	86 mg/dL	<10 mg/dL

* +: Fraca expressão; ++: Moderada expressão; +++: Forte expressão

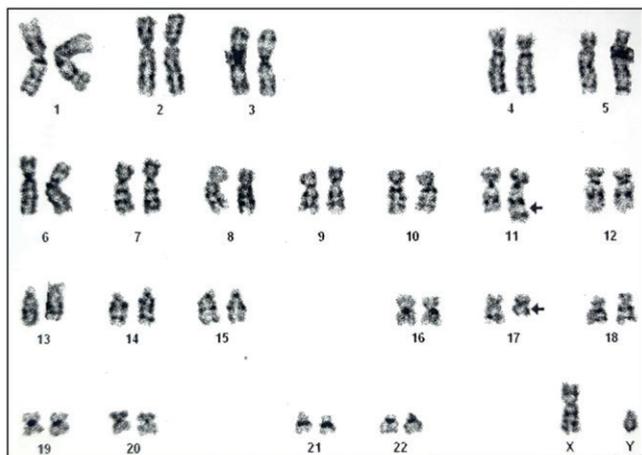


Figura 3. Resultado do cariótipo de medula do paciente A.P.M, demonstrando a translocação entre os cromossomos 11 e 17.

paciente. O escore determinado foi de 8 pontos, considerado alto de acordo com os padrões do IPSS, o que sugere prognóstico ruim e grandes chances de evolução da doença. Durante o tratamento, o paciente necessitou de várias transfusões de hemocomponentes, pois o mesmo retornava semanalmente com baixa de plaquetas. O paciente evoluiu para LMA após 13 meses de tratamento e veio à óbito após grande piora em seu quadro geral progredindo com um excesso de blastos presentes no sangue periférico, entre 70-90% (CID D463) (Figura 4).

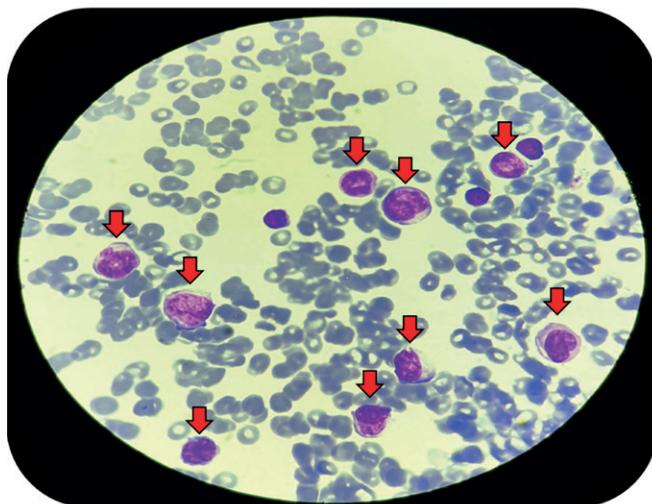


Figura 4. Campo da lâmina hematológica do sangue periférico do paciente A.P.M, visualizado na objetiva de 100X. As setas demonstram blastos mielóides em excesso devido à evolução da doença para LMA.

Embora existam relatos de pacientes com LMA em literatura científica, não foi encontrado nenhum caso clínico descrevendo a translocação (11,17)(q23;21) em pacientes com SMD do tipo AREB2-t, até o momento da realização deste estudo em novembro de 2019. Durante leitura científica, foram encontrados quatro artigos que citaram a SMD: dois deles relataram que a quebra 11q23 (gene MML) está

relacionada com SMD; outro descreve sobre as diferenças do diagnóstico em crianças com SMD e LMA com baixa contagem de blastos, e o último cita a evolução da SMD para LMA e fala sobre os tipos de SMD. Porém, nenhum estudo relata translocação (11,17) (q23;21) em pacientes com SMD do tipo AREB-2 identificada no presente estudo.

DISCUSSÃO

Caso clínico paciente 1: leucemia mieloide crônica com transcrito raro

O diagnóstico dos pacientes com LMC é simples, pois em sua grande maioria são utilizados os achados de hemograma e suas características diferenciais (granulocitose excessiva com desvio à esquerda). A confirmação do diagnóstico é realizada pela identificação do cromossomo Filadélfia (Ph) ou pelo resultado positivo das isoformas resultantes da fusão entre os genes *BCR* e *ABL*, ambos realizados pelo sangue periférico ou pelas células da medula óssea. Em cerca de 5% dos casos de LMC, o cromossomo Filadélfia não pode ser detectado pela análise de cariótipo. Assim, o diagnóstico definitivo depende da confirmação da fusão *BCR/ABL*, detectado pela reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR).⁽⁷⁾

Dos pacientes com LMC, de acordo com Bollmann e Gligio, aproximadamente 90% são diagnosticados em fase crônica. Em relação aos exames bioquímicos, a proteína C reativa (PCR) foi o único parâmetro alterado deste caso, embora se acredite que a PCR seja um marcador de doenças agudas que pode sofrer interferência caso o paciente apresente processos crônicos.⁽¹⁰⁾ Sendo assim, a PCR se mostra muito inespecífica para determinar um diagnóstico, mas é utilizada para estabelecer linha de base e monitorar a evolução de uma doença. Segundo Duarte e Marques, os portadores de LMC apresentam significante proliferação, aumentando exponencialmente a quantidade de células hematopoiéticas. Tal proliferação celular está associada à capacidade das mesmas de apresentarem maior sobrevida com acúmulo em locais como o baço, causando, por exemplo, a esplenomegalia.⁽¹¹⁾ Cançado e colaboradores citam que o medicamento Hydrea® pode ocasionar a regressão no tamanho e estabilização de danos no baço, resultando na melhora nos parâmetros do hemograma, em concordância com o observado na clínica do paciente neste presente estudo.⁽¹²⁾ A formação do cromossomo Ph na LMC e LLA é resultante da translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, dando origem ao gene quimérico *BCR/ABL*. Dependendo da região onde ocorrerem as quebras entre o cromossomo 9 e 22, o paciente apresentará diferentes transcritos e isoformas. Na LLA, há maior prevalência do transcrito do tipo e1a2, que dá origem à isoforma p190, e na LMC os transcritos b2a2 ou b3a2 são mais prevalentes,

originando a isoforma p210.^(13,14) A paciente apresentou o transcrito e1a2, alteração comumente encontrada em pacientes com LLA com prevalência de 1% em pacientes diagnosticados clinicamente com LMC.⁽¹⁵⁾ Esta anomalia também está relacionada à baixa resposta terapêutica aos inibidores tirosino quinase (ITQ). Também está relacionada à progressão para fases blástica ou acelerada em 60% dos pacientes em fase crônica da doença.^(14,15) Em pesquisa realizada por Dushyant Verma e colaboradores, foram analisados 1.292 pacientes com LMC, sendo que em somente 14 (1,1%) foram identificados apenas o transcrito e1a2, e nove destes se encontravam em fase crônica (FC), um em fase acelerada e quatro em fase blástica. Dos nove pacientes em FC, quatro demonstraram resposta hematológica completa, dois resposta citogenética completa e dois resposta citogenética parcial. Apenas um deles não respondeu ao Imatinibe, assim como nosso paciente 1 relatado neste caso. Os autores citam que pacientes com alterações raras possuem uma menor resposta ao Imatinibe®.⁽¹⁶⁾ Tal fato foi observado na história clínica da paciente devido à troca do medicamento para o Dasatinibe, sendo este um ITQ de segunda geração. Outros estudos evidenciaram que, apesar do imatinibe® ter proporcionado uma melhora expressiva na evolução dos pacientes com LMC, surgiram mecanismos de resistência ou intolerância, nas quais os ITQ de segunda geração mostram eficácia.⁽³⁾

Caso clínico do paciente 2: Síndrome mielodisplásica com translocação rara

Em trabalho realizado por Garcia-Manero e colaboradores, foi proposto um *score* para segmentação dos pacientes de baixo risco de evolução da doença.⁽¹⁷⁾ Os parâmetros que se associaram com pior sobrevida foram: plaquetopenia, anemia, idade avançada, níveis elevados de beta2-microglobulina e ferritina, excesso de blastos e alterações citogenéticas. Dentre estas alterações, apenas a beta2-mioglobulina não se encontrava alterada no paciente do presente estudo. Germing (2008) relata que a baixa contagem de células vermelhas do sangue e a evolução para LMA são um dos principais sintomas observados em pacientes com mielodisplasia por apresentarem desordem na maturação e diferenciação no estroma da MO.⁽⁵⁾ Em 1997, foi proposto o *International Prognostic Score System* (IPSS) tendo como base de avaliação a SMD primária, e este sistema foi revisado posteriormente por Greenberg e colaboradores.⁽¹⁸⁾ O *score* avalia o risco sobre a transformação leucêmica e a sobrevida dos pacientes com SMD. Após avaliação do *score* do IPSS, observou-se que o paciente apresentava prognóstico ruim e grandes chances de evolução da SMD para LMA, uma vez que *score* <6 se associa com sobrevida média de oito meses e 25% destes pacientes evoluem em para LMA em uma média de sete

meses após o diagnóstico e tratamento.⁽⁸⁾ Em contrapartida, o paciente evoluiu para LMA após 13 meses de tratamento e veio à óbito após 15 meses de tratamento. Não foram encontrados artigos que relatam a translocação (11,17)(q23;q21) em pacientes com SMD do tipo AREB-2. Entretanto, de acordo com Strehl e colaboradores, anormalidades estruturais na banda cromossômica 11q23 (gene *MLL*) são responsáveis por 5%-10% dos rearranjos adquiridos em crianças e adultos na LLA, LMA, SMD, entre outras.⁽¹⁹⁾ A t(11,17)(q23;q21) já foi relatada em outros tipos de leucemias e é encontrada frequentemente em pacientes com leucemia promielocítica (LPA), correspondendo a menos que 2% dos casos de LPA.⁽²⁰⁾ Já Rowley cita que a quebra 11q23 está relacionada com um desfecho clínico ruim.⁽²¹⁾

Em trabalho realizado por Bain e colaboradores em conjunto com a *Association with karyotypic abnormalities*, também relataram associação da quebra 11q23 com a SMD, embora menos comumente reconhecida, e descreveram as principais alterações citogenéticas envolvendo a região 11q23. Seu estudo avaliou 550 pacientes com SMD e evidenciou, em 28 pacientes (5,1%), o rearranjo cromossômico com o *breakpoint* 11q23. Entretanto, a translocação (11,17)(q23;q21) não foi observada. Em contrapartida, a translocação t(11,17)(q23;q25) foi evidenciada em três pacientes com SMD, sendo dois deles diagnosticados com AREB.⁽²²⁾ Pode-se evidenciar que esta translocação é frequentemente relatada em pacientes que apresentam LLA e em pacientes com LMA, embora não relatada em pacientes com SMD do tipo AREB-2. A presença desta translocação incomum em pacientes com LMA pode ocorrer devido ao diagnóstico tardio de alguns pacientes que apresentam a translocação, ocorrendo a evolução de SMD para LMA. Cerca de 30% dos casos de SMD evoluem para LMA,⁽²³⁾ tendo conseqüentemente pior prognóstico e sobrevida. Existem algumas principais diferenças clínicas entre os pacientes diagnosticados com SMD e LMA, como a idade de início da doença, na qual os pacientes com SMD possuem início tardio (70 anos de idade) em comparação com os diagnosticados com LMA (45-65 anos de idade), a contagem de blastos na SMD é inferior aos 20%, já em pacientes com LMA é superior ou igual aos 20%.^(24,25) O paciente foi diagnosticado como SMD do tipo AREB-2 de acordo com os critérios do *Clinical Practice Guidelines* da *ESMO Guidelines Committee*, que foram: a presença de citopenias, quantidade de blastos entre 5%-19% em sangue periférico, quantidade de monócitos <1x10⁹/l. Também foi utilizada a correlação com outros exames, como o resultado do exame citogenético, imunofenotipagem, exames de imagem e bioquímicos.

CONCLUSÃO

Ambos os casos clínicos apresentados possuem relevância científica por se tratarem de dois casos incomuns,

possuindo frequência de 1% entre os casos de LMC e por não se encontrar em literatura algum relato de caso de um paciente com SMD do tipo AREB-2 com a translocação t(11,17)(q23;q21). Os achados enfatizam a necessidade em se correlacionar a clínica apresentada pelo paciente com os exames obtidos como os hematológicos, citogenéticos e moleculares para a determinação fidedigna do diagnóstico e prognóstico dos pacientes, auxiliando os profissionais da hematologia a realizar conduta clínica adequada com o paciente.

Abstract

Description: Case report of a patient with a rare transcript (e1a2) in Chronic Myeloid Leukemia (CML) and another with a rare translocation in Myelodysplastic Syndrome (SMD). **Discussion:** The transcript e1a2 has a frequency of 1% in CML cases, whereas t(11,17)(q23;q21) translocation was not observed in a patient with type of Refractory Anemia with Excess Blasts (AREB) type 2. **Conclusion:** Both cases reported have unusual association between phenotype and genotype. The correlation of the clinic with the laboratory findings is important for the reliable determination of the diagnosis and prognosis of these patients.

Keywords

Leukemia; refractory anemia; genetic translocation

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional Do Câncer. Leucemia 2018 [Available from: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/leucemia>].
2. Instituto Nacional Do Câncer. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. 2018.
3. Bollmann PW, Giglio AD. Chronic myeloid leukemia: past, present, future. *Einstein* (Sao Paulo). 2011 Jun;9(2):236-43. [Article in English, Portuguese]. doi: 10.1590/S1679-45082011RB2022.
4. Neukirchen J, Schoonen WM, Strupp C, Gattermann N, Aul C, Haas R., et al. Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: data from the Dusseldorf MDS-registry. *Leuk Res*. 2011 Dec; 35(12):1591-6. doi: 10.1016/j.leukres.2011.06.001.
5. Germing U, Aul C, Niemeyer CM, Haas R, Bennett JM. Epidemiology, classification and prognosis of adults and children with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*. 2008 Sep;87(9):691-9. doi: 10.1007/s00277-008-0499-3.
6. Almeida A, Castro I, Coutinho J, Guerra L, Marques H, Pereira AM. Recommendations for diagnosis, treatment and monitoring of chronic myeloid leukemia. *Acta Med Port*. 2009 Sep-Oct;22(5):537-44. [Article in Portuguese]
7. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen J, Hjorth-Hansen H, et al; ESMO Guidelines Committee. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv41-iv51. doi: 10.1093/annonc/mdx219. Erratum in: *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv261.
8. Fenaux P, Haase D, Sanz GF, Santini V, Buske C; ESMO Guidelines Working Group. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii57-69. doi: 10.1093/annonc/mdu180.
9. Scott LJ. Azacitidine: A Review in Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukaemia. *Drugs*. 2016 May;76(8):889-900. doi: 10.1007/s40265-016-0585-0.
10. Aguiar FJ, Ferreira-Júnior M, Sales MM, Cruz-Neto LM, Fonseca LA, Sumita NM, et al. C-reactive protein: clinical applications and proposals for a rational use. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2013 Jan-Feb;59(1):85-92. [Article in English, Portuguese]

11. Duarte NL, Marques MAP. A Leucemia Mielóide Crônica e o uso do mesilato de Imatinibe em seu tratamento. Monografia apresentada como requisito para a conclusão do Curso Técnico de Nível Médio em Laboratório em Biodiagnóstico em Saúde. 2005. Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.
12. Cançado RD, Lobo C, Ângulo IL, Araújo PIC, Jesus JA. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para uso de hidroxiureia na doença falciforme. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [online]. 2009, vol.31, n.5, pp.361-366. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000076>.
13. Andrade GV. Papel da P190 BCR-ABL como parâmetro de recaída na leucemia mielóide crônica. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [online]. 2008, vol.30, n.4, pp.297-302. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842008000400013>.
14. Bortolheiro TC, Chiattoni CS. Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [online]. 2008, vol.30, suppl.1, pp.3-7. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842008000700003>.
15. Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, Sociedade Brasileira de Patologia, Sociedade Brasileira de Pediatria. Leucemia mielóide crônica [Chronic myeloid leukemia]. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2013 May-Jun;59(3):220-32. [Article in Portuguese]. doi: 10.1016/j.ramb.2012.08.003.
16. Verma D, Kantarjian HM, Jones D, Luthra R, Borthakur G, Verstovsek S, et al. Chronic myeloid leukemia (CML) with P190 BCR-ABL: analysis of characteristics, outcomes, and prognostic significance. *Blood*. 2009 Sep 10;114(11):2232-5. doi: 10.1182/blood-2009-02-204693.
17. Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, Cortes J, Ravandi F, Borthakur G, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2008 Mar;22(3):538-43. doi: 10.1038/sj.leu.2405070.
18. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Sole F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012 Sep 20;120(12):2454-65. doi: 10.1182/blood-2012-03-420489.
19. Strehl S, Borkhardt A, Slany R, Fuchs UE, König M, Haas OA. The human LASP1 gene is fused to MLL in an acute myeloid leukemia with t(11;17)(q23;q21). *Oncogene*. 2003 Jan 9;22(1):157-60. doi: 10.1038/sj.onc.1206042.
20. Sainy D, Liso V, Cantu-Rajoldi A, Head D, Mozziconacci MJ, Arnoulet C, et al; Groupe Français d'Hématologie Cellulaire; Groupe Français de Cytogénétique Hématologique; UK Cancer Cytogenetics Group; BIOMED 1 European Community-Concerted Action "Molecular Cytogenetic Diagnosis in Haematological Malignancies". A new morphologic classification system for acute promyelocytic leukemia distinguishes cases with underlying PLZF/RARA gene rearrangements. *Blood*. 2000;96(4):1287-96.
21. Rowley JD. The role of chromosome translocations in leukemogenesis. *Semin Hematol*. 1999;36(4 Suppl 7):59-72.
22. Bain BJ, Moorman AV, Johansson B, Mehta AB, Secker-Walker LM. Myelodysplastic syndromes associated with 11q23 abnormalities. European 11q23 Workshop participants. *Leukemia*. 1998 May;12(5):834-9. doi: 10.1038/sj.leu.2401020.
23. da Silva-Coelho P, Kroeze LI, Yoshida K, Koorenhof-Scheele TN, Knops R, van de Locht LT, et al. Clonal evolution in myelodysplastic syndromes. *Nat Commun*. 2017 Apr 21;8:15099. doi: 10.1038/ncomms15099.
24. Bernasconi P, Klersy C, Boni M, Cavigliano PM, Calatroni S, Giardini I, et al. World Health Organization classification in combination with cytogenetic markers improves the prognostic stratification of patients with de novo primary myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2007 May;137(3):193-205. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06537.x
25. Vassallo J, Magalhães SMM. Síndromes mielodisplásicas e mielodisplásicas/mieloproliferativas. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [online]. 2009, vol.31, n.4, pp.267-272. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842009005000062>.

Correspondência

Tiago César Gouvêa Moreira

Av. Cristiano Ferreira Varella, 555 - Universitário
36880-000 – Muriaé-MG, Brasil



INSTRUÇÕES AOS AUTORES

A *Revista Brasileira de Análises Clínicas* [RBAC], criada em 1969, é o órgão oficial de divulgação científica da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas [SBAC]. A RBAC tem circulação trimestral e seus artigos estão indexados no LILACS [Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde].

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

A *Revista Brasileira de Análises Clínicas* [RBAC] é publicada em português e inglês e é dedicada à divulgação de pesquisa científica de qualidade metodológica reconhecida, relacionada às várias áreas das análises clínicas e da patologia clínica veterinária.

Ao submeter o original do manuscrito, os autores assumem a responsabilidade do manuscrito não ter sido previamente publicado e nem estar sendo simultaneamente analisado por outro periódico, quer na íntegra ou parcialmente, excetuando-se resumos ou relatórios preliminares publicados em anais de reuniões científicas. Todos os autores deverão assinar e encaminhar a Declaração de Responsabilidade, Conflito de Interesse, Concordância e Transmissão de Direitos Autorais, assumindo formalmente a autoria pelo manuscrito e oficializando a cessão do copyright. A declaração assinada deverá ser remetida sob a forma de documento em “.pdf”. As opiniões, asserções e conclusões emitidas nos manuscritos, bem como a veracidade das informações e citações bibliográficas são de responsabilidade exclusiva do(s) autor(es).

Os autores deverão declarar no manuscrito qualquer potencial conflito de interesse, incluindo aqueles de natureza política e financeira. O documento formal de conflito de interesse é a Declaração de Responsabilidade, Conflito de Interesse, Concordância e Transmissão de Direitos Autorais mencionada acima.

Os autores deverão declarar todas as fontes de financiamento ou suporte público ou privado recebidas para a realização do estudo. No caso de estudos realizados sem recursos financeiros, da mesma forma, os autores deverão declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

Quando a investigação envolver seres humanos, a publicação do manuscrito estará condicionada ao cumprimento irrestrito das diretrizes normativas do Conselho Nacional de Saúde [CNS] e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa [CONEP]. A declaração de que os procedimentos seguidos nos experimentos estão em consonância com os princípios éticos aceitos pelas normativas nacional (Resolução CNS 466/2012) e internacional (Declaração de Helsinki/ World Medical Association) deverá ser explicitamente firmada no último parágrafo da seção Material e Métodos. O número do parecer da Comissão de Ética em Pesquisa [CEP] da instituição responsável pela investigação deverá ser também aí declarado. Uma cópia em “.pdf” da autorização do CEP deverá ser encaminhada juntamente com o manuscrito. Quando se tratar de pesquisa com animais, as normativas do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal [CONCEA] e Colégio Brasileiro de Experimentação Animal [COBEA], bem como do Guide for the Care and Use of Laboratory Animals [Institute for Laboratory Animal Research/ National Academy of Science - USA] deverão ser incondicionalmente respeitadas e seu cumprimento também deverá ser declarado, explicitamente, no último parágrafo da seção Material e Métodos. O número do parecer da Comissão de Ética no Uso de Animais [CEUA] da instituição responsável pela pesquisa deverá ser igualmente declarado e uma cópia em “.pdf” da autorização do CEUA deverá ser, da mesma forma, encaminhada com o manuscrito. Quando os autores forem filiados a instituições não brasileiras, estes deverão declarar no manuscrito o cumprimento de diretrizes normativas e remeter documentação local de mesmo efeito legal.

A *Revista Brasileira de Análises Clínicas* apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial de Saúde [OMS], do International Committee of Medical Journal Editor [ICMJE] e do Workshop ICTRP. Desse modo, somente serão aceitos para publicação os artigos de ensaios clínico-laboratoriais que tenham recebido um número de identificação em um dos registros de ensaios clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. Entidades que registram ensaios clínicos segundo os critérios do ICMJE são: Australian New Zealand Clinical Trials Registry [ANZCTR], International Standard Randomised Controlled Trial 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 categorias 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 (excetuando-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".

SUORTE 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-Excell 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-Excell em formato ".doc", ".docx" ou ".xls" e não como imagem. Imagens produzidas em software estatístico devem ser convertidas para formato MS-Excell, 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 Biomédica] pelo *International Committee of Medical Journal Editors [ICMJE]* (<http://www.icmje.org>) e que pode ser consultado em www.scielo.br/pdf/rfcb/v35n6/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/tsd/serials/lji.html>) ou no Portal de Revistas Científicas em Ciências da Saúde [Biblioteca Virtual em Saúde] (<http://portal.revistas.bvs.br/index.php?lang=pt>). Sugere-se incluir aquelas referências estritamente pertinentes à problemática abordada e evitar a inclusão de número excessivo de referências numa mesma citação. **A lista das referências deverá ser numerada de acordo com a ordem em que os autores foram citados no texto e não em ordem alfabética.** Deverão ser listados somente os trabalhos consultados e citados no texto. Citações de "resumo", "dados não publicados", "comunicações pessoais" ou "no prelo" poderão ser adequadamente mencionados no texto, mas não serão aceitos como referências bibliográficas. A exatidão das referências será de responsabilidade exclusiva dos autores.

As citações e menções no texto de informações colhidas em outras fontes, bem como as referências bibliográficas deverão seguir o exposto abaixo:

TEXTO: Deverá ser utilizado em todo o manuscrito o Sistema de Chamada 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 deverá 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 Miyajiri⁽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 Diabetes,⁽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,⁽⁶⁾ 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 com suporte do documento ou tradução de alguma expressão deve ser adicionada entre [colchetes].

TÍTULO DE ARTIGOS/ DOCUMENTOS: Os títulos dos artigos/ documentos consultados deverão ser referenciados em letras minúsculas, no entanto, a primeira palavra deverá ser iniciada por letra maiúscula. O texto do título não deverá vir nem em negrito e nem em itálico e deverá ser finalizado por ponto.

TÍTULO DE PERIÓDICOS/ REVISTAS E ANO: Os títulos de periódicos/ revistas consultados deverão ser referenciados abreviados e finalizados com ponto. Importante considerar que todos os pontos da abreviatura do título deverão ser eliminados, com exceção do último, empregado para separar o título do ano. Um espaço deverá ser dado entre o ponto colocado ao final do título e o ano. A separação entre ano e volume deverá ser feita com a utilização de ponto e vírgula.

MÊS, VOLUME, NÚMERO E PÁGINAS: O estilo Vancouver recomenda que os meses sejam referenciados em inglês e de forma abreviada, independente da língua do texto: *Jan, Feb, Mar, Apr, May, Jun, Jul, Aug, Sep, Oct, Nov, Dec*. No entanto, a RBAC aceita a abreviação em português daqueles manuscritos nesse idioma. Quando o periódico apresentar paginação contínua ao longo de um volume, o mês e o número poderão ser omitidos. Ano, volume, número e páginas deverão ser escritos sem qualquer espaço entre eles. Quando as páginas do artigo consultado exibirem números coincidentes, deverão ser eliminados os números iguais (445-449, utilizar: 445-9).

EDIÇÃO E LOCAL DE PUBLICAÇÃO: As edições de documentos consultados deverão ser referenciadas após o título, em algarismos arábicos, seguidas de ponto e da palavra "edição" no idioma que figura na publicação original e de forma abreviada. Quando for a primeira edição, essa não deverá ser indicada. Quando houver a definição do local de publicação, este deverá ser indicado em seguida à edição.

PARÁGRAFOS: Quando a referência ocupar mais de uma linha, esta deverá ser reiniciada na primeira posição na linha inferior, sem recuos.

Alguns exemplos de referências:

Periódicos:

- **Um Autor:** Marques SA. Paracoccidioidomycosis. *Clin Dermatol.* 2012 Nov;30(6):610-5.
- **Mais de um autor:** Lee MY, Telisinghe PU, Ramasamy R. Cervical cancer in Brunei Darussalam. *Singapore Med J.* 2012 Sep;53(9):604-7.
- **Até seis autores:** Okita Y, Narita Y, Miyakita Y, Ohno M, Nagai S, Shibui S. Management of cytomegalovirus infection in a patient with malignant glioma treated with temozolomide and steroids. *Intern Med.* 2012;51(20):2967-71.
- **Mais de seis autores:** Espinel-Ingroff A, Aller AI, Canton E, Castañón-Olivares LR, Chowdhary A, Cordoba S, et al. *Cryptococcus neoformans-Crypto-*

Coccis gattii Species Complex: an International Study of Wild-Type Susceptibility Endpoint Distributions and Epidemiological Cutoff Values for Fluconazole, Itraconazole, Posaconazole, and Voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Nov;56(11):5898-906.

• **Autores pessoais e corporativos:** Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al; Members of LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis*. 2012;16(3):205-42.

• **Volume com suplemento:** Maljaars J, Peters HP, Masclee AM. The gastrointestinal tract: neuroendocrine regulation of satiety and food intake. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Dec;26 Suppl 2:241-50.

• **Número com suplemento:** Komrokji RS, Verstovsek S, Padron E, List AF. Advances in the management of myelofibrosis. *Cancer Control*. 2012; 19(4 Suppl):4-15.

• **Editorial com indicação de autoria:** Tamaoki J, Saito H. Diagnosis, evaluation and monitoring of asthma [editorial]. *Allergol Int*. 2012;61(3):351-2.

• **Editorial sem indicação de título:** Bartels PD. Editorial. *Ugeskr Laeger*. 2012;174(42):2518.

• **Artigo/ Editorial sem indicação de autoria:** Improved and Emerging Gel-free Separation and Detection Methods for Proteomics [editorial]. *Proteomics*. 2012;12(19-20):2902-3.

• **Carta ao editor:** Dettenkofer M, Conrad A. Hand hygiene prevents MRSA transmission [letter]. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(8):139.

• **Artigo com DOI:** Newman TB, Pletcher MJ, Hulley SB. Overly aggressive new guidelines for lipid screening in children: evidence of a broken process. *Pediatrics*. 2012 Aug;130(2):349-52. doi: 10.1542/peds.2012-0481.

• **Autor corporativo:** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Multistate outbreak of fungal infection associated with injection of methylprednisolone acetate solution from a single compounding pharmacy - United States, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012 Oct 19;61:839-42.

Livros:

• **Um autor/ mais de um autor:** Stockham SL, Scott MA. Fundamentos da Patologia Clínica Veterinária. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2011.

• **Autor de obra e de capítulo:** Rey L. Bases da parasitologia médica. 2. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.

• **Capítulo:** Rodrigues RMMS, Nogueira MD. Fiscalização de alimentos por análise microscópica. In: Almeida-Muradian LB, Camargo Pentead MV. Vigilância Sanitária: tópicos sobre legislação e análise de alimentos. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2007. p. 72-80.

• **Responsabilidade intelectual destacada:** Diniz D, Sugai A, Guilhem D, Squinca F, organizadores. Ética em pesquisa: temas globais. Brasília: Editora UNB; 2008.

Teses, Dissertações e Monografias:

• **Autor e indicação de grau:** Maranhão FCA. Análise da expressão gênica no dermatófito *Trichophyton rubrum* mimetizando a infecção in vitro: pH e diferentes fontes de carbono regulando genes. São Paulo. Tese [Doutorado em Genética] – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP; 2008.

Eventos Científicos:

• **Anais com indicação de título:** Anais do 5º Congresso Brasileiro de Micologia; 2007 nov. 12-16; Recife, Brasil. Recife: Sociedade Brasileira de Micologia; 2007.

• **Anais com indicação de autoria, trabalho e título:** Neufeld PM, Melhem M, Szescs MW, Santos LH, Dornelas-Ribeiro M, Maia S, et al. Espécies de *Candida* isoladas de pacientes leucêmicos. In: Anais do 5. Congresso Brasileiro de Micologia; 2007 nov. 12-16; Recife, Brasil. Recife: Sociedade Brasileira de Micologia; 2007. p. 314.

Órgãos/ Instituições:

• **Um autor corporativo:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.

• **Mais de um autor corporativo:** Fundação Oswaldo Cruz; Fundação Carlos Chagas de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro. Relatório de atividades: 2006. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2007.

Referências Legislativas:

• **Leis:** Brasil. Lei no. 8.080 de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial da União 20 set 1990; seção 1.

• **Decretos:** Brasil. Decreto no. 7.580, de 28 de junho de 2011. Regulamenta a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências. Diário Oficial da União 29 jun 2011; seção 1.

• **Portarias:** Ministério da Saúde (Brasil). Portaria no. 2.616, de 12 de maio de 1998. Expede diretrizes e normas para a prevenção e o controle da infecção hospitalar. Diário Oficial da União 13 mai 1998; seção 1.

• **Resoluções:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). RDC no. 302, de 13 de outubro de 2005. Dispõe sobre Regulamento Técnico para Funcionamento de Laboratórios Clínicos. Diário Oficial da União 14 out 2005; seção 1.

Meios Eletrônicos:

• **Periódicos:** Mondelli AL, Niéro-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, Brígido 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: ____/____/____.

CONTROLES DE QUALIDADE PNCQ PARA TESTE DE ANTICORPOS NEUTRALIZANTES (COVID-19)

PRO-EX

Amostras para controle externo da qualidade

PRO-IN

Amostras pra controle interno da qualidade

Disponibilizamos os seguintes controles de qualidade para exames de COVID-19:

- COVID-19 - Anticorpos Neutralizantes
- COVID-19 - Antígeno
- COVID-19 - Anticorpos (IgG/IgM) por Imunocromatografia
- COVID-19 - Anticorpos (IgG/IgM) por CLIA / e-CLIA / EIA
- COVID-19 - Biologia Molecular



- ✓ Solicite a inclusão dos Programas Avançados no seu contrato;
- ✓ Faça seu pedido de amostras para controle interno na sua área restrita.

Conheça nossa linha completa de amostras no catálogo de produtos ATUALIZADO!

Qualidade certificada:



Patrocinado pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas

(21) 3172-7100 | 2569-6867

pncq@pncq.org.br

Rua Vicente Licínio, 193 - Tijuca - Rio de Janeiro/RJ
CEP: 20270-340

@PNCQoficial

@pncqoficial



www.pncq.org.br