



RBAC

Revista Brasileira de Análises Clínicas
Brazilian Journal of Clinical Analyses

Volume 55 - N 02 | Ano 2023

ISSN 2448-3877



CEPAC DIGITAL



Dra. Adriana Rossato



Dra. Lisiane Rocha Balzan

CURSO

**Deteção dos Principais
Mecanismos de Resistência
Bacteriana** pelo Laboratório
de Microbiologia Clínica

Inscriva-se



CARGA HORÁRIA TOTAL: 4H

17 e 18/10/2023

Terça e Quarta-feira (19 - 21h)

BACTERIOLOGIA



CEPAC PRESENCIAL



DR. ORILDO DOS SANTOS PEREIRA

CURSO

**ATUALIZAÇÃO
ESPERMOGRAMA**

Inscriva-se



CARGA HORÁRIA TOTAL: 12H

10 e 11/11/2023

Sexta-feira - 8h às 17h
Sábado - 8h às 12h

LOCAL: SEDE SBAC

R. Vicente Licínio, 99 - Tijuca, Rio de Janeiro-RJ

TÓPICOS GERAIS



Dr. Humberto Marques

Tibúrcio

CURSO

**Riscos, Impactos e
Consequências da
RDC Anvisa 786:23
NO SEU LABORATÓRIO**

Inscriva-se



CARGA HORÁRIA TOTAL: 8H

18 de Novembro/2023

Sábado (8-17h)



LOCAL: PUC - SC

Rua Visconde de Taunay, 427, Bloco H, Sala H21, Joinville - SC

GESTÃO E
QUALIDADE



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

Volume 55 - Número 2 - 2023

Edição online - ISSN 2448-3877

Editor Emérito/Emeritus Editor

Paulo Murillo Neufeld

Editora-chefe/Editor-in-Chief

Mauren Isfer Anghebem

Produção Editorial/Publisher

Editorarte Projetos de Comunicação e
Editora Ltda.

Editores Associados/Associate Editors

Bacteriologia Clínica/Clinical Bacteriology

Joseli Maria da Rocha Nogueira

Bioquímica Clínica/Clinical Biochemistry

Mauren Isfer Anghebem

Citologia Clínica/Clinical Cytology

Júlio César Merlin

**Gestão e Controle da Qualidade/Quality
Management and Control**

Flávia Martinello

Hematologia Clínica/Clinical Hematology

Marcos Kneip Fleury

**Imunologia e Virologia Clínica/Clinical
Immunology and Virology**

Dennis Armando Bertolini

Micologia Clínica/Clinical Micology

Sarah Gonçalves

Paulo Murillo Neufeld

Parasitologia Clínica/Clinical Parasitology

Lenilza Mattos Lima

**Patologia Clínica Veterinária/Veterinary
Clinical Pathology**

Breno Fernando Martins de Almeida

Daniele Silvano Gonçalves

**Uroanálise e Líquidos Biológicos/
Uroanalysis and Biological Liquids**

José Antonio Poloni

Corpo Editorial/Editorial Board

Adriana Dalpiccoli Rodrigues - Brasil
Adriana Medianeira Rossato - Brasil
Alceu Toledo Júnior - Brasil
Alexandre Januário da Silva - EUA
Alexandre Sherlley Casimiro Onofre - Brasil
Amadeo Sáez-Alquézar - Brasil
Ana Cristina Rivas Da Silva - Brasil
Ana Paula Giolo Franz - Brasil
Andréa Regina De Souza Baptista - Brasil
Andrea Silva - Chile
Antônio Walter Ferreira - Brasil
Carlos Alberto Mayora Aita - Brasil
Carlos Álvarez - Chile
Carmen Paz Oplustil - Brasil
Claudia Regina Bonini - Brasil
Diogo André Pilger - Brasil
Eduardo Álvarez Duarte - Chile

Eleine Kuroki Anzai - Brasil
Fabiane Gomes de Moraes Rego - Brasil
Fabrício Souza Campos - Brasil
Fernando Finoketti - Brasil
Izabella Castilho R. dos Santos Weiss - Brasil
Jaime Antônio Abrantes - Brasil
José Antonio Mainardi de Carvalho - Brasil
Juliane Araújo Greinert Goulart - Brasil
Lisiane da Luz Rocha Balsan - Brasil
Luis Conrado Zoror Cornejo - Chile
Marcos Kneip Fleury - Brasil
Maria Elizabeth Menezes - Brasil
Maria Regina Reis Amendoeira - Brasil
Marileia Scartezini - Brasil
Marilise Brittes Rott - Brasil
Neci Matos Soares - Brasil

Patrício Godoy Martinez - Chile
Patrick Menezes Lourenço - Brasil
Pedro Alves D'azevedo - Brasil
Pedro Henrique Gazzinelli Guimarães - EUA
Raíssa Nunes dos Santos - Brasil
Raul Girardi - Argentina
Ricardo David Couto - Brasil
Ricardo Luiz Dantas Machado - Brasil
Samuel Ricardo Comar - Brasil
Sílvia Helena Rabelo dos Santos - Brasil
Simone Martins de Castro - Brasil
Tiana Tasca - Brasil
Valdiery Silva de Araújo - Brasil
Victor Silva - Chile
Viviana Galimbert Arruk - Brasil
Vladimir Vicente Cantarelli - Brasil

DIRETORIA EXECUTIVA/EXECUTIVE BOARD

Maria Elizabeth Menezes (SC)

Presidente/President

Marcos Kneip Fleury (RJ)

Vice-Presidente/Vice-President

Lenira da Silva Costa (RN)

Secretária-Geral/General Secretary

Mauren Isfer Anghebem (PR)

Secretária/Secretary

André Valpassos Pacifici Guimarães (RJ)

Tesoureiro/Treasurer

Jorge Luiz Joaquim Terrão (ES)

Tesoureiro Adjunto/Assistant Treasurer

Conselho Fiscal/Fiscal Board

Titulares/ Holders

Juno Damasceno Silva (RJ)

Alverne Passos Barbosa (GO)

Júlio César Merlin (PR)

Suplentes/Alternates

Marcello Ávila Mascarenhas (SP)

Iberê Ferreira da Silva Júnior (MT)

Paulo Roberto Hatschbach (PR)

Endereço para correspondência/Editorial Office

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

Editorial / Editorial

- 86** História do Laboratório Clínico - Parte II
Clinical Laboratory History – Part II
Neufeld PM

Artigos de revisão / Review articles

- 91** Alterações do perfil hematológico em pacientes infectados por SARS-CoV-2
Hematological profile changes in patients infected with SARS-CoV-2
Silva BV, Silva LOP
- 96** Novas perspectivas no diagnóstico da policitemia vera: uma revisão sistemática da literatura
New perspectives in diagnosis of polycythemia vera: a systematic review
Monteiro EP, Maciel IA, Souza EP, Antunes SR, Feio DCA

Artigos originais / Original articles

- 104** Atualização do panorama das creditações e certificações laboratoriais no Brasil
Update about the laboratory accreditations and certifications in Brazil
Pires CP, Gomes KB, Pestana RMC
- 115** Análise das bulas de testes rápidos para o diagnóstico da sífilis adquirida
Analysis of the instructions for rapid tests for the diagnosis of acquired syphilis
Oliveira JS, Mayer BS, Grando AC
- 123** Rastreamento do câncer de colo do útero na Bahia: avaliação da cobertura, adesão, adequabilidade e positividade das citopatologias realizadas entre 2017 e 2021
Cervical cancer screening in Bahia: assessment of coverage, adherence, suitability and positivity of cytopathologies performed between 2017 and 2021
Silva EGA, Lima DM, Meira BS, Costa DN
- 136** Perfil clínico-epidemiológico da Leishmaniose Tegumentar Americana no ano de 2017 em Rio Branco – Acre
Clinical-epidemiological profile of American Cutaneous Leishmaniasis in the year 2017 in Rio Branco – Acre
Azevedo MML, Lima AG

Sumário / Contents

- 142** O exame citopatológico como ferramenta para o diagnóstico do câncer de mama: análise dos resultados no âmbito nacional, estadual e do município de Governador Valadares – MG
The cytopathological examination as a tool for the diagnosis of breast cancer: analysis of the results at the national, state and municipal levels of Governador Valadares – MG
Macedo JCG, Moreira MR
- 150** Assessment of biomarkers with prognostic potential for Covid-19 in a high-complexity hospital
Avaliação de biomarcadores com potencial prognóstico para Covid-19 em um hospital de alta complexidade
Sena Neto LR, Custódio G, Santos AF
- Relato de caso / Case report**
- 156** Inclusões citoplasmáticas semelhantes a bastonetes de Auer em plasmócitos: um achado morfológico pouco frequente
Auer rod-like cytoplasmic inclusions in plasma cells: an infrequent morphological finding
Vicari P, Queiroz VC
- 159** **Instruções aos autores/Instructions for authors**

História do Laboratório Clínico - Parte II

Clinical Laboratory History – Part II

Paulo Murillo Neufeld, *PhD* | Editor Emérito da RBAC

Desde tempos ancestrais, a medicina e suas “especialidades” sempre tiveram uma estrita relação com as práticas curativas teúrgicas que se baseavam, fundamentalmente, na religião e em seus pressupostos. A doença era entendida como uma punição divina para os transgressores das leis dos deuses ou decorrente de possessões demoníacas desflexadas por espíritos ímpios ou, ainda, determinada por bruxarias lançadas por feiticeiros ou sacerdotes. Durante muito tempo, incluindo o período do medievo, essa visão mística das doenças prevaleceu sobre o empirismo lógico ou mesmo sobre a ciência e seu método que estavam sendo construídos.

O diagnóstico clínico-laboratorial não era um procedimento valorizado e pouco contribuía para o estabelecimento de estratégias terapêuticas. Eventualmente, as práticas religiosas não eram empregadas como recursos de avaliação e análise, uma investigação com viés mais naturalista incorporava informações obtidas a partir de sintomas, pulso, “palpitação”, percussão, fezes, urina e sêmen. As terapias, contudo, continuavam a ser baseadas na oração, na penitência, na interpretação de sonhos e na invocação de “deuses-médicos”.

Na verdade, a uroscopia, que se estabeleceu na Idade Antiga, era a prática laboratorial mais difundida também no período medieval, sendo um elemento universalmente empregado na medicina dessa época, principalmente, na Europa. O estudo da urina permaneceu a principal fonte de testes laboratoriais por séculos, assim como o reconhecimento de que a combinação de sintomas clínicos com medições laboratoriais padronizadas poderia elucidar uma doença. Uma das primeiras técnicas de laboratório reais já empregadas foi a precipitação de proteínas pelo calor, causando turvação da urina. Efetivamente, essa prática tornou-se a principal ferramenta de diagnóstico para testes laboratoriais.

Diversos médicos da Idade Média estudaram a urina com o objetivo de produzir diagnóstico para patologias internas que não eram acessíveis com a rudimentar tecnologia médica que se tinha. Nesse sentido, Theophilus Protospatharius (610–641), um médico bizantino, foi o primeiro autor a escrever um livro totalmente dedicado à urina. O livro “*De Urinis*” revisou o assunto com base nas teorias clássicas atribuídas à urina vigentes naquele período, se concentrando em suas características físicas para definir diferentes enfermidades. Ben Solomon (850-950), médico judeu, foi o fundador das bases da nefrologia, ampliando os conceitos de Protospatharius e Galeno. Ele também postulou que os fluidos e os sedimentos do sangue penetravam no rim e do rim chegavam à bexiga. O médico real Zan al-Din Sayyed Isma’il ibn Husayn Gorgani (1040–1136), de origem persa-islâmica, exigia que seus pacientes coletassem durante 24 horas a urina em um recipiente limpo com o estômago vazio, após se ter tido uma boa noite de descanso.

Recebido em 15/08/2023 | Aprovado em 03/09/2023 | DOI: 10.21877/2448-3877.202300150

Johannes Zacharias Actuarius (1275–1328), médico bizantino, escreveu um manuscrito sobre a urina que continha 7 volumes. Esse manuscrito foi o trabalho mais completo sobre o assunto e assim permaneceu até o desenvolvimento da química biológica do século XIX. Actuarius detalhou como coletar a urina de 24 horas, usando uma garrafa limpa, transparente e de grandes dimensões, protegida contra o calor, o frio e a luz solar.

Essa prática médica de exame visual da urina acabou sendo associada, posteriormente, à “Roda da Urina”, um diagrama que ligava a cor da urina à doença. As variações de cheiros e gostos também foram padronizadas. O médico medieval segurava um frasco de vidro (matula) com a urina do paciente e a comparava com as cores da roda. O frasco de urina imitava o formato da bexiga e tornou-se o símbolo do médico na medicina medieval. A “Roda da Urina” tornou-se bem estabelecida, se transformando num gráfico de referência rápida imensamente popular para 20 tipos diferentes de urina. Quase todas as características urinárias de cor, cheiro e sabor estavam diretamente relacionadas ao estado de doença dos pacientes.

Após as Cruzadas e no Renascimento, os mosteiros eram onde a medicina antiga passou a ser exercida, através dos monges, que se tornaram médicos. Essa prática de medicina monástica não se alterou significativamente até o século XIV e o surgimento do interesse pela medicina nas universidades, principalmente a de Bolonha. No entanto, os avanços das ciências médicas foram poucos, mas algumas descobertas pavimentaram o caminho para o progresso médico. O alquimista suíço-alemão Theophrastus von Hohenheim, também conhecido como Paracelsus (1493–1541), defendeu o jejum em vez de sangrias ou purgas e antecipou a teoria inicial dos germes, afirmando que as doenças eram o resultado de agentes externos que invadiam o corpo humano. Ele descobriu que o uso de vinagre (ácido) resultava em turvação da urina em estudos iniciais de proteinúria.

Na Idade Moderna, principalmente no século XVII, os avanços mais notáveis foram propostos pelo médico inglês Thomas Willis (1621–1675), que, entre muitos estudos, cunhou o termo “mellitus” para a diabetes, basicamente para descrever o que havia sido percebido por séculos, que a urina de certos pacientes tinha um “gosto” diferente. No final desse período, a uroscopia acabou perdendo seu apelo individual, abrindo as portas para que outro importante fluido corporal se tornasse o foco principal de estudo e levasse a testes laboratoriais: o sangue. Não houve, no entanto, exames de sangue efetivos ao longo dos séculos até que o microscópio fosse desenvolvido, para avaliações além do olho nu.

O primeiro a realmente utilizar o microscópio para testes de laboratório foi o padre jesuíta alemão Athanasius Kircher (1602-1680). Em 1646, ele examinou o sangue das vítimas da peste e, em 1658, registrou a origem da doença por meio da visualização de “vermes” no sangue, a *Yersinia pestis*. Naquela época, inclusive, ele provavelmente também observou um aumento no número de glóbulos brancos. De particular interesse, Kircher ainda propôs medidas higiênicas para prevenir a propagação de doenças, como isolamento, a quarentena e o uso de máscaras faciais para evitar a inalação de germes. O cientista inglês Robert Hooke (1635–1703) fez contribuições em muitos campos da ciência, incluindo o refinamento do microscópio composto e a introdução do diafragma de íris. Em 1665, usando um microscópio, ele cunhou o primeiro uso da palavra “célula” (uma reminiscência das pequenas salas onde viviam os monges), ao observar cavidades microscópicas na cortiça. Sua pesquisa também enfocou os microrganismos como agentes etiológicos de doenças infecciosas.

Na Idade contemporânea, os avanços no microscópio, a introdução de padrões de medição e o conhecimento sobre hematologia, microbiologia, imunologia, histologia e química abriram o caminho para uma série de testes de laboratório significativos e úteis, durante o século XIX, inclusive, o estudo da urina foi redescoberto como “urinálise”. Nesse contexto, o médico francês Gabriel Andral (1797–1876) foi um pioneiro na patologia do sangue, sendo considerado o “Fundador da Hematologia Clínica”. Ele estudou o sangue de animais e humanos e foi o primeiro a descrever as proporções constituintes do sangue normal. Referindo-se ao “pus” no sangue, em 1843, ele detectou um aumento no número de “glóbulos” (glóbulos brancos) e uma diminuição no número de “outro elemento globular” (hemácias). Andral estava essencialmente descrevendo leucocitose e anemia. Simultaneamente, o médico inglês William Addison (1802–1881) relatou também, em 1843, a presença de “glóbulos brancos”, concluindo que ambos os elementos sanguíneos conhecidos (hemácias e glóbulos brancos) eram marcadamente alterados em infecções. Outro médico francês, Alfred François Donne (1801–1878), é reconhecido por expandir o uso do microscópio para todos os fluidos corporais humanos, notadamente, descobrindo o parasita *Tricomonas vaginalis*. Em 1842, ele revisou a aparência microscópica de esfregaços de sangue, observando a existência de um total de 03 elementos sanguíneos: “glóbulos” vermelhos (hemácias) e “glóbulos” brancos em quantidade elevada (leucócitos), juntamente com “pequenos glóbulos”, que não foram nomeados. Em 1844, o excesso de leucócitos em pacientes doentes o convenceu a suspeitar da interrupção da maturação do desenvolvimento celular intermediário. Donne vinculou, pela primeira vez na história da medicina, uma patologia sanguínea anormal ao que viria a ser conhecido como leucemia. Em 1845, ele era o principal proponente de uma nova tecnologia de ponta: a fotografia com microscopia. O médico e patologista escocês John Hughes Bennett (1812-1875), aluno influenciado por Donne, publicou um texto sobre o uso do microscópio para fins diagnósticos, em 1841, definindo-o como um instrumento clínico.

Embora haja muita controvérsia na história médica sobre a origem das plaquetas, vários médicos compartilham o crédito por descobri-las. Dentre esses, o patologista italiano Giulio Bizzozero (1846–1901) fez, em 1882, uma descrição microscópica abrangente em animais vivos, do que ele chamou de “pequenas placas”, tendo sido, na verdade, inspirado pelo anatomista alemão Max Schultze (1825–1874), que, em 1865, descobriu o que ele designou como “esférulas”, que eram menores do que os “glóbulos” vermelhos e “glóbulos” brancos e, às vezes, agrupados.

O patologista alemão, nascido na Prússia, Rudolf Carl Virchow (1821–1902) foi um dos mais proeminentes médicos de “laboratório” do século XIX. Ele foi o primeiro a estudar doenças de órgãos até o nível celular, usando o microscópio rotineiramente em autópsias. Ele trouxe uma base científica para a medicina e foi pioneiro na aplicação da teoria celular, segundo a qual todas as células surgem de células pré-existentes. Ele escreveu mais de 2.000 artigos científicos e cunhou mais de 50 termos médicos, como, por exemplo, “trombo”, “embolia” e “cromatina”. Embora tenha descartado erroneamente a ideia da migração de leucócitos, em 1847, ele detectou “glóbulos” brancos e “glóbulos” vermelhos invertidos, nomeando a condição sanguínea de “leucamie”, originada de células previamente normais e, assim, contribuindo para a teoria do câncer. Outro grande defensor da microscopia foi o cientista britânico Lionel Smith Beale (1828-1906). Em 1854, Beale publicou suas classificações de células baseadas na forma e origem tecidual e, em particular, sua descoberta descritiva do núcleo e nucléolo das células. Ele também descreveu as células cancerígenas do escarro, em 1860.

De todas os avanços extraordinários observados no âmbito do laboratório clínico, no século XIX, Contudo, foram os estudos do médico alemão Paul Ehrlich (1854-1915) que, provavelmente, impulsionaram, de maneira substancial, muitas das especialidades do diagnóstico laboratorial, como, por exemplo, a histologia, a hematologia, a imunologia, pela qual recebeu o Prêmio Nobel, a microbiologia e a química, onde desenvolveu diversos corantes biológicos. Ele trabalhou com corantes de anilina e, em 1877, criou sua coloração "triácida", que permitia a coloração detalhada de tecidos, medula óssea e células sanguíneas. Acidófilos (eosinófilos), basófilos e neutrófilos foram claramente demonstrados, assim como os mastócitos e as hemácias nucleadas. Erlich publicou, aos 25 anos, a técnica de coloração de esfregaços sanguíneos para contagem diferencial. Em 1906, definiu técnica e metodologicamente a coloração de esfregaços como é utilizada atualmente. Em 1887, a tuberculose foi confirmada usando sua própria coloração para identificação dos bacilos da tuberculose em seu próprio escarro. Ele também pesquisou antitoxinas e descobriu os "autoanticorpos contra si mesmo" e tentou encontrar, ainda, mas sem sucesso, uma substância capaz de inativar o microrganismo. A coloração de Erlich permitiu a diferenciação e a identificação de diversos distúrbios hematológicos, incluindo a anemia e a leucemia.

Importa mencionar que os primeiros laboratórios eram utilizados predominantemente para o ensino e a pesquisa, dando suporte aos estudos em infectologia e em saúde pública. Aos poucos, os laboratórios foram ampliando o escopo para além do ambiente da saúde coletiva para também incorporar a clínica médica e a clínica cirúrgica. Para isso, contribuíram diversos pesquisadores. O médico inglês John Snow (1813-1858) com seus estudos sobre a contaminação da água e segurança do paciente. O químico francês Louis Pasteur (1822-1895), com seus estudos sobre esterilização, pasteurização e vacinação e a definição da "Teoria Microbiana das Doenças". O médico alemão Robert Koch (1843-1910) que, juntamente com a equipe de seu laboratório, desenvolveu meios de cultura sólidos para o isolamento e a identificação de microrganismos. Nesse sentido, em 1881, Walther Hesse (1846-1911) e Fannie Hesse (1850-1934), microbiologistas alemães e auxiliares de Koch, sugeriram o ágar-ágar como matriz sólida para os meios de cultura. Outro assistente do laboratório de Koch, o microbiologista alemão Julius Richard Petri (1852-1921), desenvolveu, em 1887, um recipiente de vidro (placa de Petri) para que os meios sólidos feitos com ágar-ágar fossem vertidos e aí fossem feitos os isolamentos bacterianos. O microbiologista holandês Martinus Willem Beijerinck (1851-1931), depois de estudar o trabalho do botânico russo Dmitri Ivanovsky (1864-1920), que demonstrou, em 1892, que havia "algo" não sendo filtrado com bactérias de plantas de tabaco infectadas, chamou, então, a substância infecciosa de "vírus", iniciando o campo da virologia.

Por fim, os equipamentos que compunham os laboratórios arcaicos, que poderiam ser montados em casa, incluíam o microscópio, as lâminas de microscopia (feitas inicialmente de pedaços de ossos de marfim), os tubos de ensaio (inventados pelo químico sueco Jons Jacob Berzelius, em 1814, e refinados pelo químico inglês Michael Faraday, em 1827), Becker e Erlenmeyer (inventados pelo químico alemão Emil Erlenmeyer, em 1860), estufa de crescimento, bico de Bunsen (inventado pelo alemão Robert Bunsen, em 1855), termômetro (inventado pelo alemão Daniel Gabriel Fahrenheit, em 1710) e banho-maria (inventado pela alquimista Maria, a Judia, em 200 DC). Mais à frente no tempo, ainda foram incorporadas a geladeira e as luvas de procedimento.

BIBLIOGRAFIA

- Berger D. A brief history of medical diagnosis and the birth of the clinical laboratory. Part 1- Ancient times through the 19th century. *MLO Med Lab Obs.* 1999;31(7):28-30, 32, 34-40.
- Büttner J. The origin of clinical laboratories. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1992; (30):585-593.
- Moore RE. A Historical Perspective on the Clinical Diagnostic Laboratory. In: Coleman, W.B., Tsongalis, G.J. (eds) *Molecular Diagnostics. For the Clinical Laboratorian.* 2. Ed. Humana Press, Totowa, NJ. 2006; 3-10.
- Robinson A T. Pathology—The Beginnings of Laboratory Medicine First in a Series. *Lab Medicine* 2021;52, e66–e82.

Alterações do perfil hematológico em pacientes infectados por SARS-CoV-2

Hematological profile changes in patients infected with SARS-CoV-2

Bruna Vidal da Silva¹, Lillian Oliveira Pereira da Silva²

¹ Fundação Técnico-Educacional Souza Marques, Pós-Graduação em Análises Clínicas – Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

² Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca – Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Resumo

A Covid-19 é uma infecção respiratória aguda que apresenta elevado potencial de gravidade, descoberta em dezembro de 2019, e levando a um estado de pandemia em janeiro de 2020. O SARS-CoV-2, agente causador da Covid-19, promove sua patogenia através da ligação em receptores que expressam a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), presentes nos pulmões e no trato gastrointestinal. Este processo promove uma chuva de citocinas, responsáveis por causar impactos na hemostasia e no sistema hematopoético. Logo, o presente trabalho pretende compreender as alterações do perfil hematológico de pacientes que foram infectados por SARS-CoV-2 a partir de uma revisão narrativa simples com trabalhos publicados entre 2020 e 2022. As principais alterações encontradas foram relacionadas à diminuição da hemoglobina e ao aumento de ferritina, linfopenia, eosinopenia e neutrofilia, desencadeando, sobretudo, trombocitopenia e agregação plaquetária. Sendo assim, percebe-se que o impacto da infecção pelo SARS-CoV-2 no sistema hematopoético e na hemostasia é clinicamente evidenciado por alterações significativas encontradas no perfil hematológico de pacientes infectados, fazendo com que o monitoramento desses parâmetros apresente efeito prognóstico e na evolução da doença, evitando que os pacientes necessitem de tratamentos prolongados e se mantenham em unidades de terapia intensiva (UTI) mas, sobretudo, que venham a óbito.

Palavras-chave: Covid-19; Hemostasia; SARS-CoV-2; Sistema hematopoético.

Abstract

Covid-19 is an acute respiratory infection that has a high potential for severity, discovered in December 2019, in China, and leading to a pandemic state in January 2020. SARS-CoV-2, the Covid-19 agent, promotes its pathogenesis by binding to receptors that express Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE 2), found in organs such as the lungs and the gastrointestinal tract. This process promotes a rain of cytokines, impacting on hemostasis and the hematopoietic system. Therefore, the present work intends to understand the changes in the hematological profile of patients who were infected by SARS-CoV-2, from a simple narrative review with articles published between 2020 and 2022. The main changes found were related to erythrogram counts, such as decreased hemoglobin and increased ferritin; leukogram, showing lymphopenia, eosinopenia and neutrophilia; and platelet count, triggering, mainly, thrombocytopenia and platelet aggregation. Therefore, it can be seen that the impact of SARS-CoV-2 infection on the hematopoietic system and hemostasis is clinically evidenced by significant changes found in the hematological profile of infected patients, making the monitoring of these parameters have a prognostic and evolution effect of the disease, thus preventing patients from needing prolonged treatments and staying in Intensive Care Units and, mainly, from dying.

Keywords: Covid-19; hemostasis; Hematopoietic system; SARS-CoV-2.

Correspondência

Lillian Oliveira Pereira da Silva

E-mail: silvalop95@gmail.com

Recebido em 01/09/2022 | Aprovado em 27/09/2022 | DOI: 10.21877/2448-3877.202200068

INTRODUÇÃO

A Covid-19 é uma doença com elevado potencial de gravidade e transmissibilidade, promovida por uma infecção respiratória aguda causada pelo SARS-CoV-2, um betacoronavírus que pertence à família *Coronaviridae*, descoberto em amostras de lavado broncoalveolar obtidas de pacientes com pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei, China, em dezembro de 2019.⁽¹⁾

De acordo com os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC, do inglês, Centers for Disease Control and Prevention),⁽²⁾ a transmissão do SARS-CoV-2 ocorre através da exposição a fluidos respiratórios que carregam o vírus. Esta exposição pode ocorrer de três maneiras principais, ou seja, através da deposição das gotículas ou partículas respiratórias nas mucosas expostas de boca, nariz e olhos; pelo contato direto nas mucosas com as mãos sujas por fluidos respiratórios contendo o vírus, ou indireto por tocar superfícies contaminadas; e também pela inalação das gotículas de saliva ou partículas de aerossol.⁽²⁾

Tendo em vista a sua alta capacidade de transmissão, a Covid-19 foi declarada como Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 30 de janeiro de 2020, após o início do surto na China e comprovado crescimento no número de casos em diversas partes do mundo, onde seu primeiro caso na América do Sul foi confirmado no dia 26 de fevereiro de 2020.⁽³⁻⁵⁾

O SARS-CoV-2 pode apresentar um período de incubação diferenciado de acordo com determinada variante, que recebe esse nome por promover diferenciações de cada grupo genético, dando origem a mutações adicionais. Mundialmente, duas variantes de interesse (Eta e Zeta) e cinco de preocupação (Alpha, Beta, Delta, Gamma e Ômicron) foram identificadas desde janeiro de 2022.^(6,7)

O coronavírus desencadeia a infecção através da dependência de expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), que se liga ao receptor presente nas células do hospedeiro. A expressão dessa enzima pode ser achada em variados tipos de células humanas, incluindo pneumócitos A tipo 2, trato gastrointestinal e o endotélio de vasos sanguíneos. Com esta relação, sua patogenia estabelece um estado de hiperinflamação, chamado síndrome da “tempestade de citocinas”, caracterizada por liberar citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, como a IL-6 e IL-10 e TNF- α , que apresentam relação direta com a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG).⁽⁸⁻¹⁰⁾

É possível dizer que este excesso de quimiocinas e citocinas no organismo é responsável pelo recrutamento de células imunológicas e inflamatórias inespecíficas, como neutrófilos e monócitos, que, ao penetrarem no tecido pulmonar, no qual o SARS-CoV-2 está instalado, causam danos que podem resultar na apoptose das células pulmonares. Além disso, pode causar edema alveolar e vazamento vascular e, por fim, hipóxia e subsequente desconforto respiratório comumente observado nos pacientes.⁽¹¹⁾

Somado a isso, as alterações dos fatores de coagulação estão vinculadas ao estado de piora em pacientes graves. Tais alterações enfatizam a hipercoagulabilidade na fisiopatologia da Covid-19, como o aumento do dímero D, prolongamento do tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA).^(9,12)

Fleury⁽¹³⁾ forneceu evidências de que o impacto da infecção por SARS-CoV-2 na hemostasia e no sistema hematopoiético é clinicamente evidenciado por alterações significativas encontradas no perfil hematológico de pacientes infectados. O monitoramento desses parâmetros pelos laboratórios de hematologia apresenta efeito prognóstico e na evolução da doença, evitando assim que os pacientes necessitem de tratamentos prolongados, permanecendo em unidades de terapia intensiva (UTI) e, principalmente, que venham a óbito.⁽¹³⁾

Por fim, este artigo de revisão visa compreender e destacar a importância das alterações do perfil hematológico de pacientes que foram infectados por SARS-CoV-2, bem como o desenvolvimento de quadros graves e a relação com a alteração dos parâmetros que podem evoluir para casos de óbitos.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente artigo foi elaborado através de uma revisão narrativa simples, com levantamentos de dados da literatura científica como PubMed, Google Scholar e periódicos da Capes, relacionados com as alterações hematológicas em pacientes infectados por SARS-CoV-2. A pesquisa utilizou trabalhos que foram publicados durante o período de 2020 a 2022, por meio da associação das palavras-chave “Covid-19”, “Sistema Hematopoiético” e “Hemostasia”. A escolha dos artigos se baseou na leitura de títulos, seguida dos resumos, e foram desconsiderados artigos que não se aplicavam ao tema e que se repetiam nas diferentes bases de dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos últimos dois anos, dados emergentes do manejo de pacientes infectados pelo coronavírus sugerem um envolvimento multissistêmico, principalmente no que diz respeito ao sistema hematopoiético.⁽¹⁴⁾ As alterações encontradas estão associadas às contagens de eritrócitos, como a diminuição da hemoglobina e aumento de ferritina; leucócitos, apresentando linfopenia, eosinopenia, neutrofilia; e plaquetas, desencadeando uma trombocitopenia e agregação plaquetária.⁽¹⁵⁾

A neutrofilia ocorre nos dias iniciais do curso da doença, tendo uma diminuição após tratamento imediato. Este comportamento dos neutrófilos ocorre em consequência da tempestade de citocinas e do estado de hiperinflamação, evidentes na fisiopatologia da Covid-19. Já outros autores relatam que a neutrofilia é um achado inerente e comum em pacientes que foram tratados em UTI por todo o período de internação e que, além disso, teria relação com uma infecção de origem.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

O parâmetro da razão neutrófilo/linfócito (RNL) é calculado dividindo-se a contagem absoluta de neutrófilos pela contagem absoluta de linfócitos. O nível elevado dessa razão aponta em direção a um fator de risco para mortalidade, e não apenas para quadros de doenças infecciosas.⁽¹⁹⁾ Qin e colaboradores acreditam que o monitoramento de RNL e linfócitos pode servir como um sinal de alerta e prognóstico da Covid-19. Em seu estudo, 452 pacientes com Covid-19 foram recrutados, dos quais 286 foram diagnosticados com infecção grave, apresentando baixas contagens de linfócitos e alta contagem de RNL. Destes 452 pacientes infectados pelo vírus, cerca de 201 (44%) tinham doenças crônicas como diabetes, hipertensão e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).⁽²⁰⁾

Um estudo retrospectivo de cunho descritivo elaborado por Reis e colaboradores analisou 93 prontuários de pacientes diagnosticados com Covid-19. No que diz respeito à série branca do hemograma, as variáveis médias de neutrófilo, eosinófilo, linfócito e razão neutrófilo/linfócito (RNL) apresentaram melhora significativa no momento da alta de internação se aproximando dos níveis da normalidade, comparada ao ato da admissão hospitalar. No processo de admissão foram encontrados: neutrófilos (mm^3) 6299,05; linfócitos (mm^3) 1234,87 e RNL 6,38. Já se aproximando dos valores de referência, os resultados correspondentes à alta hospitalar foram: neutrófilos (mm^3) 5947,51; linfócitos (mm^3) 1978,23 e RNL 3,57.⁽¹⁰⁾

Oliveira Junior e Lourenço, baseados em suas experiências laboratoriais, descreveram que, em resposta à reação de fase aguda, há uma alteração nos eritrócitos – estimulando a coagulação intravascular disseminada – e na hemoglobina. Isso ocorre devido à codificação de proteínas não estruturais pelo RNA do vírus, que pode prejudicar a estrutura da hemoglobina, retirando o átomo de ferro necessário para o transporte de oxigênio. Tal perda da ligação do ferro pode ser explicada, em parte, pelo início da queda da saturação de oxigênio, mesmo que na maioria dos pacientes infectados sejam encontrados valores entre 93% a 95%.⁽²¹⁾

Na série vermelha ou eritrograma, a redução dos níveis de hemoglobina pode ser explicada pelo estado de inflamação sistêmica causada pelo SARS-CoV-2. Mertoglu e colaboradores, em um hospital na Turquia, observaram que os valores de eritrócitos, hemoglobina, hematócrito e VCM (volume corpuscular médio) foram baixos e que os valores de RDW (amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos) achados estavam muito elevados em um número significativo de pacientes. Sendo assim, a presença de anemia em pacientes que desenvolveram Covid-19, através da inflamação sistêmica, suprime a produção ou reduz o tempo de meia-vida dos eritrócitos.⁽²²⁾

Outro achado hematológico muito importante é o elevado nível de ferritina sérica e a sua associação à Covid-19 grave, visto a sua estimulação por citocinas relacionadas ao processo inflamatório. A ferritina é uma proteína com a capacidade de armazenar ferro, de fase aguda da resposta imunológica, que está indiretamente ligada ao mal prognóstico da doença causada pelo SARS-CoV-2.^(23,24)

Através de um estudo realizado por Taneri e colaboradores, altos níveis de ferritina foram encontrados em paciente com idade mais avançada, hipertensão arterial sistêmica e em pacientes com quadros graves ou que foram admitidos em UTI.⁽²⁵⁾ Dados de outro estudo confirmam estes resultados, em que dos 10.614 pacientes com Covid-19, 4.992 tiveram quadros graves e com comorbidades (coagulopatias, câncer e *diabetes mellitus*) estavam com níveis significativamente aumentados de ferritina sérica.⁽²⁶⁾

As plaquetas são fragmentos citoplasmáticos de megacariócitos, que participam de forma ativa da resposta imunológica e constituem um papel fundamental na resposta inflamatória, imunidade inata, hemostasia, coagulação, entre outros. Além disso, a trombocitopenia está frequentemente associada a infecções virais como as causadas pelos vírus HIV, dengue, influenza e hepatite C.⁽¹³⁾

A alteração mais marcante da série plaquetária em pacientes infectados por SARS-CoV-2 é a trombocitopenia, que ocorre por uma baixa produção de plaquetas pela medula óssea, podendo variar de acordo com a gravidade da infecção.⁽²⁷⁾ Em uma meta-análise, realizada por Lippi e colaboradores, dos 1.779 pacientes diagnosticados com Covid-19, os que apresentavam a forma grave da doença tiveram uma contagem plaquetária significativamente menor. Somado a isso, a trombocitopenia apresentou um risco cinco vezes maior de doença grave e também foi associada a uma maior mortalidade.⁽²⁸⁾

Houve especulações sobre as possíveis causas das alterações plaquetárias em pacientes infectados pelo Coronavírus. Primeiro, o SARS-CoV-2 leva a inibição da hematopoese, por meio da invasão direta de células da medula óssea ou células hematopoiéticas. A segunda hipótese seria porque o pulmão pode ser um dos órgãos onde os megacariócitos maduros liberam plaquetas e que a trombocitopenia em pacientes infectados pelo vírus pode estar associada diretamente ao dano pulmonar.^(27,29)

A infecção causada pelo SARS-CoV-2 provoca um espectro de doenças e alguns pacientes desenvolvem um estado com quadro pró-inflamatório grave que pode estar associado a uma coagulopatia única e relacionada a um fenótipo endotelial pró-coagulante.⁽³⁰⁾ Nesses casos, a fisiopatologia da coagulopatia é complexa e se deve à relação entre elementos celulares e plasmáticos do sistema hemostático com componentes da resposta imune inata. A infecção produz uma elevação proeminente de produtos de degradação de fibrina (PDFs) e dímero D, que ocorre em decorrência do estado de hipercoagulabilidade sistêmica e de eventos tromboembólicos venosos.⁽³¹⁾

No estudo realizado por Han e colaboradores, 94 pacientes foram admitidos no Hospital Renmim com infecção confirmada por SARS-CoV-2. Estes foram divididos em três subgrupos (fenótipo clínico comum, grave e crítico) e um controle. Os valores de dímero D e PDFs em todos os casos de SARS-CoV-2 foram substancialmente mais elevados do que os do grupo controle. Além disso, os níveis de dímero D e PDFs em pacientes com infecção grave foram maiores do que aqueles em pacientes com as formas mais leves de Covid-19. Por fim, comparado com o grupo controle, a atividade do tempo de protrombina foi menor em pacientes infectados pelo vírus.⁽³²⁾

Em 2020, Tang e colaboradores obtiveram amostras de testes de coagulação de pacientes que desenvolveram pneumonia pelo novo coronavírus, em que as diferenças entre

sobreviventes e não sobreviventes foram investigadas. Dos 183 pacientes com esta característica da Covid-19, 75 (41%) tinham doenças crônicas, incluindo doença cardiovascular e cerebrovascular, doenças respiratórias, tumores malignos e doenças hepáticas e renais. Após o término das análises, foi demonstrado que os pacientes que foram a óbito apresentaram os níveis de dímero D e PDFs significativamente mais altos, assim como TP e TTPA mais longos em comparação aos dos sobreviventes.⁽³³⁾

O desenvolvimento do quadro clínico da infecção por SARS-CoV-2 vai em direção ao prolongamento de TP e TTPA, que ocorre devido ao consumo de seus fatores diante da ativação desregulada da cascata de coagulação em virtude da lesão endotelial e pulmonar, expondo assim a fatores pró-coagulantes.⁽³⁴⁾

Baseado nos estudos mencionados anteriormente, ficou evidente que pacientes que apresentam algum tipo de comorbidade ou doença crônica estão mais suscetíveis a desenvolver complicações relacionadas a infecção por SARS-CoV-2. Logo, é sábio salientar que mais estudos avaliando o perfil hematológico de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 precisam ser realizados futuramente, tendo em vista que se trata de um vírus com alta taxa de transmissão e mutação.

Percebe-se que o monitoramento contínuo destes parâmetros hematológicos é uma conduta importante para evitar a evolução da doença, assim como as suas consequências a longo prazo. Esta ação servirá como auxílio ao estabelecimento das intervenções clínicas necessárias para salvar a vida dos pacientes infectados pelo coronavírus.

CONCLUSÃO

Com base nos dados expostos, nota-se que o SARS-CoV-2 apresenta alta capacidade de invadir as células do hospedeiro, se instalar e se multiplicar. A infecção causada por este vírus desempenha um acometimento multissistêmico, demonstrando que muitos pacientes, principalmente os que apresentaram casos graves da doença, desenvolveram alterações importantes do perfil hematológico.

Em relação aos parâmetros do perfil hematológico, foi possível constatar que as principais alterações em pacientes infectados com o coronavírus são: trombocitopenia e aumento do dímero D; diminuição da hemoglobina, resultando em anemia; linfopenia, neutrofilia e alta contagem de RNL e, por fim, prolongamento de TP e TTPA. Diante do quadro multissistêmico e de hiperinflamação, as alterações encontradas em alguns destes parâmetros indicam conexão

com um prognóstico, levando a internações e casos de óbitos, o que torna o monitoramento destes parâmetros uma importante arma no controle da evolução da doença.

REFERÊNCIAS

- MS. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica: emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. Ministério da Saúde, v.4, 1 ed. Brasília, 2022.
- CDC. Scientific Brief: SARS-CoV-2 Transmission. Centers for Disease Control and Prevention, 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/scientific-brief-SARS-CoV-2.html>. Acesso em: 10 jun. 2022.
- Croda JH, Garcia LP. Resposta imediata da Vigilância em Saúde à epidemia da Covid-19. Epidemiologia e serviços de saúde: Revista do Sistema Único de Saúde do Brasil. Epidemiol. Serv. Saúde, v. 29, n. 1, 2020.
- Rodriguez-Morales AJ, et al. Covid-19 in Latin America: the implications of the first confirmed case in Brazil. *Travel Med Infect Dis*, v. 35, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32126292/>. Acesso em: 7 mai 2022.
- OMS. Declaração sobre a segunda reunião do Comitê de Emergência do Regulamento Sanitário Internacional (2005) sobre o surto de novo coronavírus (2019-nCoV). Organização Mundial da Saúde, 2020. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)). Acesso em: 10 jun. 2022.
- WHO. Coronavirus disease (Covid-19) weekly epidemiological update and weekly operational update. World Health Organization, 2022a. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. Acesso em: 10 jun. 2022.
- WHO. Tracking SARS-CoV-2 variants. World Health Organization, 2022b. Disponível em: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>. Acesso em: 10 jun. 2022.
- Sun S, et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with Covid-19 in Wenzhou, China. *Clinica Chimica Acta*, v. 507, p. 174-180. 2020.
- Pereira AF, et al. Hematological alterations and hemostasis in Covid-19: a literature review. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 11, 2021.
- Reis KN, Oliveira Filho JM, Borges FS. Alterações hematológicas, bioquímicas e funcionais entre adultos e idosos internados com Covid-19 em Brasília-DF. *Health Residencies Journal*, v. 3, n. 15, p. 306-332, 2022.
- Ye Q, et al. The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm in Covid-19. *Journal of Infection*, v. 80, n. 6, p. 607-613, 2020.
- Santana ACC, Sousa CJP, Ribeiro CHMA. Hematologic changes in patients infected with SARS-CoV-2: an integrative review. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 12, 2021. Doi: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i12.20932>. Acesso em: 14 mai 2022.
- Fleury MN. A Covid-19 e o laboratório de hematologia: uma revisão da literatura recente. *Rev. Bras. Anal. Clin*, v. 52, n. 2, p. 131-137, 2020.
- Agbuduwe C, Basu S. Haematological manifestation of Covid-19: from cytopenia to coagulopathy. *European Journal of Haematology*, v. 105, n. 5, p. 540-546, 2020.
- Ruppenthal G, Mendes GA, Coser J, Parisi MM. Alterações hematológicas em pacientes com Covid-19: uma revisão integrativa da literatura. *Revista Saúde (Santa Maria)*, v. 47, n. 1, 2021.
- Allegra A, et al. Immunopathology of SARS-CoV-2 Infection: Immune Cells and Mediators, Prognostic Factors, and Immune-Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 13, 2020.
- Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, v. 395, p. 497-506, 2020.
- Wang F, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in Covid-19 pneumonia. *J Infect Dis.*, v. 221, n. 11, p. 1762-1769, 2020.
- Faria SS, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedicalscience*, v. 10, n. 702, 2016.
- Qin C, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (Covid-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*, v. 71, n. 15, p. 762-768, 2020.
- Oliveira Junior RB, Lourenço PM. Alterações laboratoriais e a Covid-19 [carta ao editor] *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 2020.
- Mertoglu C, et al. How do routine laboratory tests change in coronavirus disease 2019?. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, v. 81, n. 1, p. 24-33, 2020.
- Lin Z, et al. Serum ferritin as an independent risk factor for severity in Covid-19 patients. *J Infect.*, v. 81, n. 4, p. 647-79, 2020.
- Sousa Junior ECS, et al. Relação entre os níveis de ferritina e o prognóstico da Covid-19. *Rev Med (São Paulo)*, v. 101, n. 1, p. 1-12, 2022.
- Taner PE et al. Anemia and iron metabolism in Covid-19: a systematic review and metaanalysis. *European Journal of Epidemiology*, v. 35, n. 8, p. 763-773, 2020.
- Cheng L, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (Covid-19): a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, v. 34, n. 10, 2020.
- Qu R, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol.*, v. 92, n. 9, p.1533-1541, 2020.
- Lippi G, et al. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (Covid-19) infections: A meta-analysis. *International Journal of Clinical Chemistry*, v. 506, p. 145-148, 2020.
- Lefrançois E, et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature*, v. 544, p.105-109, 2017.
- Valdés MAS. Covid-19: de la patogenia a la elevada mortalidad en el adulto mayor y con comorbilidades. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, v. 19, n. 3, 2020.
- Wool GD, Miller JL. The Impact of Covid-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Phatobiology*, v. 13, p. 1-13, 2020.
- Han H, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*, v. 58, n. 7, p. 1116-1120, 2020.
- Tang N, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.*, v. 18, p. 844-847, 2020.
- Fiori CFR, Frizzo MN. Hemostasia e sua relação com o quadro clínico e laboratorial em pacientes com Covid-19: uma revisão bibliográfica. In: *Seminário de Iniciação Científica*, 29., 2021, Rio Grande do Sul. Anais [...] Rio Grande do Sul: Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, 2021.

Novas perspectivas no diagnóstico da policitemia vera: uma revisão sistemática da literatura

New perspectives in diagnosis of polycythemia vera: a systematic review

Elizane Pinheiro Monteiro¹, Isaura Abreu Maciel¹, Eliane Pereira de Souza¹, Symara Rodrigues Antunes¹, Danielle Cristinne Azevedo Feio¹

¹ Centro Universitário Metropolitano da Amazônia – UNIFAMAZ, Curso de Biomedicina. Belém, PA, Brasil.

Resumo

A Policitemia vera (PV) é um distúrbio mieloproliferativo crônico ocasionado por uma anormalidade na multiplicação clonal de uma célula progenitora hematopoiética pluripotente, a qual ocasiona produção excessiva de eritrócitos, granulócitos e plaquetas, com predomínio de eritrócitos. Este estudo busca abordar novas perspectivas de diagnóstico da policitemia vera que possam contribuir para a análise diferencial de outros distúrbios mieloproliferativos. Realizou-se um estudo mediante uma revisão sistemática da literatura, com busca de artigos científicos em bases de dados eletrônicos: PubMed, BVS Brasil e SciELO. No total, 25 artigos foram incluídos na síntese quantitativa para compor a revisão. Como principais perspectivas de critérios de diagnóstico destacou-se a utilização de diferentes técnicas, como PCR (Reação em Cadeia da Polimerase), sequenciamento de nova geração e sequenciamento de Sanger para a identificação de mutações do gene *JAK2*, método de imunofenotipagem por citometria de fluxo para identificação de fenótipos anômalos, imuno-histoquímica para avaliar alterações na expressão de marcadores celulares e novos valores de hemoglobina e hematócrito estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Esses avanços no diagnóstico podem contribuir para novas diretrizes na abordagem diagnóstica, no sentido de melhorar a classificação e a terapêutica dos doentes com PV.

Palavras-chave: Policitemia vera, Mutação, Diagnóstico, Janus Quinase 2.

Abstract

Polycythemia vera (PV) is a chronic myeloproliferative disorder caused by an abnormality in clonal multiplication of a pluripotent hematopoietic progenitor cell, which causes excessive production of erythrocytes, granulocytes, and platelets, with a predominance of erythrocytes. This study seeks to address new diagnostic perspectives associated or not with genetic mutations that may contribute to the differential analysis of other myeloproliferative disorders and to inform methods currently used for detection of PV through a systematic review of literature with search of scientific articles in databases electronics: PubMed, BVS Brazil and SciELO. In total, 25 articles were included in the quantitative synthesis to compose the review. The main perspectives of diagnostic criteria were the use of different techniques such as PCR (Polymerase Chain Reaction), new generation sequencing and Sanger sequencing for the identification of *JAK2* gene mutations, flow cytometric immunophenotyping method for identification of anomalous phenotypes, immunohistochemistry for evaluate changes in the expression of cellular markers and new hemoglobin and hematocrit values established by the World Health Organization (WHO). These advances in diagnosis may contribute to new guidelines in the diagnostic approach, thus contributing to improve the classification and therapy of patients with PV.

Keywords: Polycythemia vera, Mutation, Diagnosis, Janus Kinase 2.

Correspondência

Danielle Cristinne Azevedo Feio

E-mail: daniellefeio@yahoo.com.br

Recebido em 11/10/2022

Aprovado em 07/11/2022

DOI: 10.21877/2448-3877.202200077

INTRODUÇÃO

A policitemia vera é uma neoplasia hematológica não leucêmica, também classificada como uma neoplasia mieloproliferativa (NMP). Caracteriza-se por ser uma doença clonal da célula estaminal hematopoiética, associada a mutações no gene *JAK2V617F* em quase todos os casos. Desta forma, resulta na desregulação da transdução de sinal, como consequência de mutação somática adquirida, geralmente em genes que codificam a proteína tirosina quinase.⁽¹⁾ Além disso, a célula hematopoiética multipotente irá multiplicar-se sem controle, gerando grande quantidade de células filhas com a mesma mutação, causando assim a neoplasia maligna.⁽²⁾

A mutação no gene *JAK2* se dá no interior do domínio *JH2* (*Janus homology 2*), do éxon 14, no nucleotídeo 1849, o que resulta na substituição de valina por fenilalanina. É uma mutação com ganho de função em que se perde a ação autoinibitória de *JH2* e na expressão de uma tirosina quinase *JAK2* ativada. A mutação *JAK2V617F* ocorre em mais de 95% dos casos de PV; os 5% restantes apresentam mutações no éxon 12 do gene *JAK2*, o que acontece mais raramente.⁽³⁾

Ao longo do curso natural da doença, a PV apresenta alterações e várias complicações, com redução da expectativa de vida do indivíduo acometido. Ainda nos dias atuais, a estratégia de tratamento é limitada, baseada sobretudo no diagnóstico diferencial individualizado. No entanto, o sinal clínico mais comum entre os portadores de PV (aumento de eritrócitos), por si só, é insuficiente para o diagnóstico definitivo, além de a variabilidade fenotípica ser um fator que obriga a inclusão de mais critérios para se chegar a uma conclusão diagnóstica definitiva.⁽⁴⁾

Desta forma, o objetivo deste trabalho é realizar um estudo exploratório para abordar novas perspectivas no diagnóstico diferencial, assim como esclarecer quais os métodos utilizados para tal fim, além de informar as mutações genéticas que possam auxiliar e contribuir para o painel de exames da PV e diferenciá-la de outros distúrbios mieloproliferativos.

METODOLOGIA

Este trabalho, que se caracteriza como uma revisão sistemática da literatura, realizou um estudo exploratório com ênfase no diagnóstico da policitemia vera e seguiu o protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).⁽⁵⁾ A seleção dos artigos científicos foi feita por meio de buscas nas bases de dados eletrônicas: National Library of Medicine (PubMed), BVS Brasil (Biblioteca

Virtual em Saúde - Brasil) e SciELO (Scientific Electronic Library Online). Foram utilizados para a consulta descritores em inglês, sendo estes: “*polycythemia vera diagnosis*” e “*polycythemia vera mutations*”, e os mesmos descritores em português “policitemia vera” e “policitemia vera mutação”, em todas as bases de dados utilizadas. Em relação aos filtros nas plataformas de busca foram adotados os de idioma (inglês e português), espécie (humano) e ano (2014 a 2021) de publicação.

A seleção dos artigos incluídos na revisão foi realizada por três autores de forma independente, focando estudos potencialmente relevantes; um quarto revisor era requerido quando não havia consenso. Os estudos passaram por triagem com base na leitura do título, resumo e, posteriormente, a análise na íntegra de cada artigo, aplicando sempre os critérios de exclusão e inclusão descritos a seguir.

Os seguintes critérios de inclusão foram adotados: estudos somente com humanos, artigos de pesquisa, artigos disponíveis na íntegra, artigos que abordassem os diagnósticos laboratoriais associados ou não às mutações, e artigos publicados no período de 8 anos (intervalo entre 2014 a 2021). Já os critérios de exclusão foram: estudos em animais, artigos duplicados, carta ao editor, entrevistas, artigos de revisão, ensaios clínicos, relato de caso e artigos que não abordassem a temática proposta neste estudo.

RESULTADOS

A pesquisa bibliográfica realizada nas três bases de dados, com os descritores anteriormente estabelecidos, contabilizou 2.183 artigos, dos quais 1.362 foram encontrados na base de dados eletrônico National Library of Medicine (PubMed), 821 na base de dados BVS Brasil (Biblioteca Virtual em Saúde Brasil) e 0 na base de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online). Após as duas primeiras etapas foram excluídos 1.848 artigos por não abordarem a temática da pesquisa e selecionados 320 artigos para a avaliação de elegibilidade; destes, 25 artigos foram incluídos em síntese quantitativa para compor a revisão (Figura 1).

Em relação ao perfil das publicações selecionadas para a revisão de acordo com o ano e o quantitativo de trabalhos, verificou-se que dos 25 estudos incluídos que foram selecionados entre os anos de 2014 a 2021, cinco (20%) eram de 2014, quatro (16%) de 2015, seis (24%) de 2016, um (4%) de 2017, três (12%) de 2018, um (4%) de 2019, três (12%) de 2020 e dois (8%) de 2021.

A Tabela 1 sintetiza as informações retiradas dos 25 artigos qualificados para integrar os resultados da pesquisa, bem

como seus respectivos autores, ano, revista, tipo de estudo e principais resultados de cada um dos trabalhos.

A partir da análise dos novos diagnósticos propostos, foram selecionadas as principais proposições de alterações

dos parâmetros de diagnóstico laboratorial, que representam as perspectivas mais promissoras de mudanças dos critérios para o diagnóstico da PV (Tabela 2).

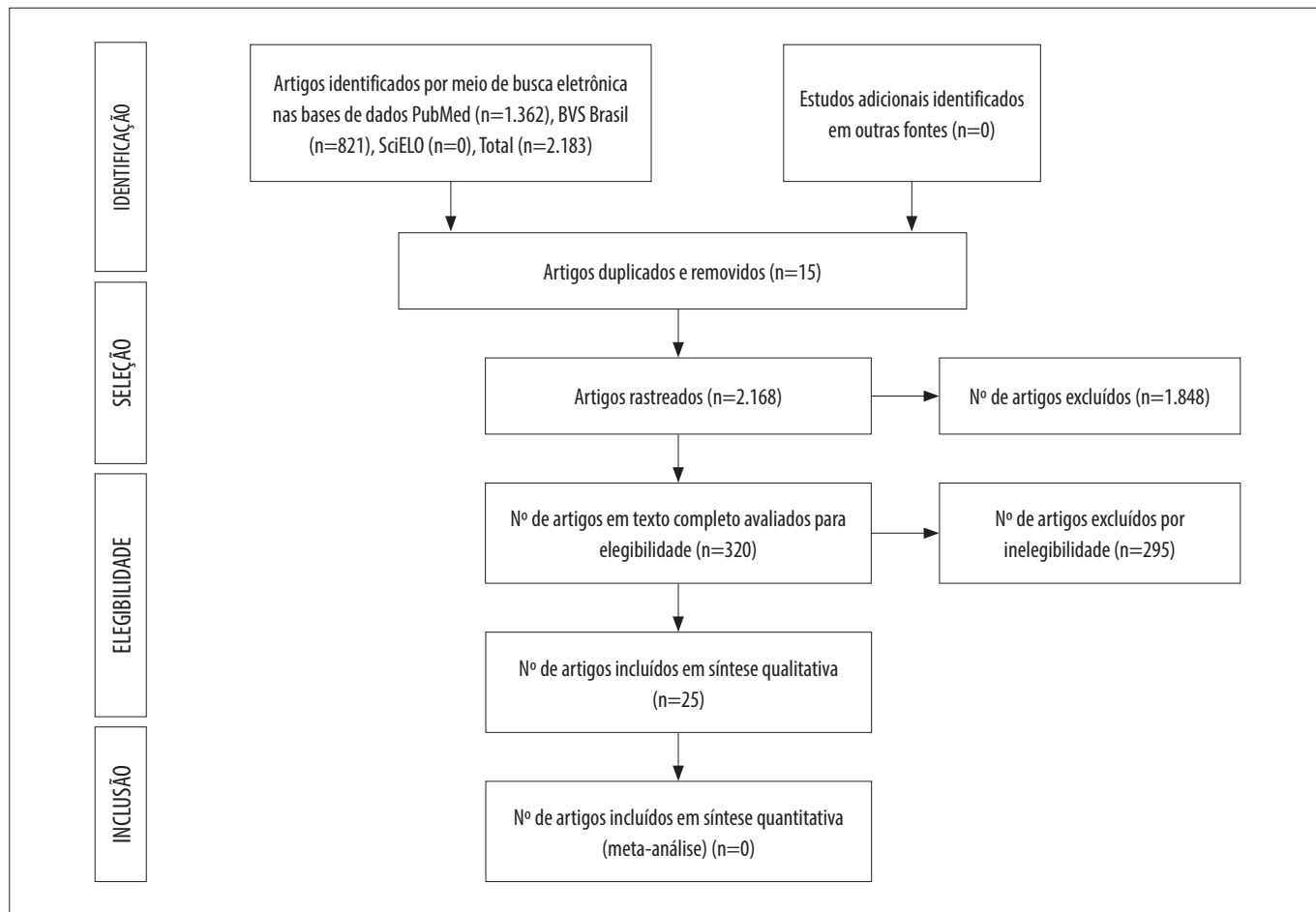


Figura 1

Fluxograma com os critérios de busca eletrônica em três bases de dados.

Tabela 1

Apresentação do material qualificado para integrar os resultados da pesquisa.

Autor, ano	Revista	Tipo de estudo	Principais resultados
Davila-Gonzalez et al., 2021 ⁽⁶⁾	Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia	Retrospectivo	O diagnóstico PV usando <i>JAK2V617</i> é mais eficaz que o teste EPO. Um nível de EPO < 2 mIU/mL foi > 99% específico para prever PV, mas foi apenas 12% sensível.
Zakaria et al., 2021 ⁽⁷⁾	The International Journal of Laboratory Hematology	Quantitativo	Presença de mutações para CALR em paciente PV com p.K368del (c.1102_1104delAAG) e mutações do <i>inframe</i> de inserção (c.1135insA).
Nersesjan et al., 2020 ⁽⁸⁾	European Journal of Hematology	Retrospectivo	Uma boa correlação da contagem total de eritrócitos <i>versus</i> HTC foi encontrada para indivíduos com PV quando indivíduos com microcitose foram excluídos ($R^2 = 0,87$). Especificidade de 98% e sensibilidade de 37% para VHS < 2mm no diagnóstico de PV.
Lupak et al., 2020 ⁽⁹⁾	Blood Cells, Molecules, and Diseases	Retrospectivo	32% dos pacientes com PV apresentaram níveis de EPO dentro da normalidade, sendo que o nível de EPO correlacionou-se positivamente com obesidade e tabagismo.

Tabela 1 (continuação)

Autor, ano	Revista	Tipo de estudo	Principais resultados
Cacemiro et al., 202 ⁽¹⁰⁾	Scientific Reports	Quantitativo	Pacientes com PV em comparação com o grupo controle e com pacientes com policitemia secundária apresentaram níveis aumentados de GM-CSF, IFN- α 2, IFN- γ , IL-12p70, IL-17A, IL-5, IP-10, MIP-1 α , MIP-1 e TNF- α .
Trung et al., 2019 ⁽¹¹⁾	BMC Medical Genetics	Quantitativo	PCR-ALDA (<i>Polymerase Chain Reaction based amplicon length differentiation assay</i>) pode ser utilizado como uma ferramenta fácil de usar, rápida, de baixo custo e sensível na detecção de mutações CALR em pacientes com NMP, incluindo a PV.
Senín et al., 2018 ⁽²⁾	Annals of Hematology	Quantitativo	Pacientes com PV que progrediram para LMA apresentaram elevada frequência de mutações adicionais: DNMT3A, TET2, ASXL1 por NGS.
Jakovic et al., 2018 ⁽¹²⁾	Annals of Hematology	Retrospectivo	213 pacientes com PV mostraram valores de HB: 18,4 – 19,7g/dL e 240 pacientes mostraram níveis de HTC aumentado: 55,3 - 60,7%.
Spivak, 2018 ⁽³⁾	Leukemia	Descritivo	Para pacientes de PV a conduta mais adequada é a medição da carga alélica de <i>JAK2V617F</i> por PCR.
Tefferi e Barbui, 2017 ⁽¹³⁾	American Journal of Hematology	Qualitativo	Redução do limiar de HB e HTC para 16,5 g/dL e 49% para homens; e 16g/dL e 48% para mulheres, respectivamente.
Kander et al., 2016 ⁽¹⁴⁾	Journal of the National Comprehensive Cancer Network	Qualitativo	Os testes de diagnóstico mais utilizados: células vermelhas (57%), níveis de eritropoietina (83,1%) e teste para mutações no gene <i>JAK2</i> (90,1%).
Wang et al., 2016 ⁽¹⁵⁾	Journal Plos One	Quantitativo	Pacientes com PV não tratados tinham níveis mais elevados de RFCL-1 do que os pacientes com policitemia secundária e pacientes com PV tratados.
Alghasham et al., 2016 ⁽¹⁸⁾	International Journal of Laboratory Hematology	Quantitativo	A análise de mutações de 271 pacientes indicou 262 positivos para a mutação <i>JAK2V617F</i> e 09 para mutação não positiva realizada através do sequenciamento de Sanger associado com o PCR.
Reiter e Harrison, 2016 ⁽¹⁶⁾	Current Hematologic Malignancy Reports	Descritivo	O ruxolitinib pode ser um tratamento eficaz para a leucocitose persistente e trombocitose, com leucócitos $\leq 15 \times 10^9/L$, contagem de plaquetas $\leq 600 \times 10^9/L$, normalização em HTC, leucócitos e plaquetas.
Almedal et al., 2016 ⁽¹⁷⁾	Tidsskr Nor Legeforen	Quantitativo	O método de PCR indicou que a mutação V617F positiva foi a mais frequente, e demonstrou níveis de plaquetas > 450.000 .
Leszczynska et al., 2016 ⁽¹⁹⁾	Acta Haematologica	Quantitativo	Os métodos utilizados para a identificação da mutação foram: amplificação refratária e PCR, com identificação positiva em 91% dos casos.
Yigit et al., 2015 ⁽²⁰⁾	Human Pathology	Exploratório	Os casos de PV tiveram maior frequência de eritroblastos nucleares positivos. Expressão elevada de FEN2 foi vista em TE e PV 50% \pm 13,3% e 41,5% \pm 9,4%, respectivamente.
Tefferi e Barbui, 2015 ⁽²¹⁾	American Journal of Hematology	Descritiva	Alteração nos valores de HB e HTC de HB $> 18,5g/dL$ em homens e $> 16,5g/dL$ em mulheres para HB $> 16,5g/dL$ em homens e $> 16,0g/dL$ em mulheres; HTC $> 49\%$ em homens e $> 48\%$ em mulheres.
Barbui et al., 2015 ⁽¹⁾	American Journal of Hematology	Retrospectivo	Os valores de HB e HTC mudaram de 18,5 para 18,1 e de 55,6 para 54,7, respectivamente, após a descoberta da mutação <i>JAK2V617F</i> .
Angona et al., 2015 ⁽²²⁾	European Journal of Haematology	Quantitativo	Mutações adicionais; TET2, DNMT3A através do NGS.
Barbui et al., 2014 ⁽²³⁾	American Journal of Hematology	Descritivo	Os níveis de HB ($< 16,0 g/dL$) e HTC (48%) foram mais baixos em CALR contra pacientes <i>JAK2</i> mutado; o HB e HTC de PV foram mais elevados: HB $> 19,0g/dL$ e HTC 52%.
Roda et al., 2014 ⁽²⁴⁾	Annals of Hematology	Retrospectivo	98% dos pacientes testados para PV apresentaram a mutação <i>JAK2V617F</i> .
Barbui et al., 2014 ⁽²⁵⁾	American Journal of Hematology	Descritivo	Pacientes apresentaram contagem de plaquetas > 450.000 e aumento da fibrose reticular na medula óssea (hipercelularidade).
Ouyang et al., 2014 ⁽²⁶⁾	Clinical Cytometry	Retrospectivo	Em comparação com as SM, as NMP Ph-negativos exibem alterações imunofenotípicas menos frequentes, tais como alterações na expressão de blastos CD341 na MO.
Ancochea et al., 2014 ⁽²⁷⁾	British Journal of Haematology	Retrospectivo	O nível sérico de EPO foi medido em 106 pacientes, e correspondeu a valores $< 10 mU/mL$ do limite inferior de normalidade para cada teste <i>JAK2V617F</i> positivo.

Policitemia Vera (PV); Organização Mundial de Saúde (OMS); Hemoglobina (HB); Hematócrito (HTC); Velocidade de hemossedimentação (VHS); Neoplasias Mieloproliferativas (NMPs); Clínica Europeia Molecular e Patológica (ECMP); Sequenciamento de nova geração (NGS); Medula Óssea (MO); Leucemia Mielóide Aguda (LMA); Eritropoietina (EPO); Síndromes Mielodisplásicas (SM); Fator Eritroide Nuclear 2 (FEN2); Receptor do Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1 (RFCL-1); Calreticulina (CALR).

Tabela 2

Proposições de alterações nos parâmetros laboratoriais para o diagnóstico da policitemia vera.

Teste Laboratorial	Técnica	Parâmetro Atual	Novo Parâmetro	Parâmetro/Técnica substituído
Pesquisa de anormalidades em células mielomonocíticas	Citometria de Fluxo	-----	Alterações imunofenotípicas e na maturação celular	-----
Quantificação dos níveis de RFCI-1	Citometria de Fluxo	-----	227,8 - 461,1	Biópsia da MO
Pesquisa de FEN2	Imuno-histoquímica	-----	Positividade para FEN2 e nível de coloração nuclear >30%	-----
Análise da estrutura dos genes	Sequenciamento de Sanger	Deteção <i>JAK2</i>	TET2, DNMT3A	NGS
Deteção de variações do genoma, análise de expressões de genes	NGS	Deteção <i>JAK2</i>	<i>JAK2V617F</i> positiva e negativa, DNMT3A, TET2, ASXL1	-----

NI: não informado; RFCI-1: Receptor do fator de crescimento semelhante à insulina 1; MO: Medula Óssea; FEN2: Fator eritróide nuclear 2; CEIA: Método de enzima imunoquimioluminescente melhorada; NGS: Sequenciamento de nova geração.

DISCUSSÃO

A policitemia vera é caracterizada pelo aumento da massa de glóbulos vermelhos, com o aspecto morfológico normal das células. Os níveis de eritropoietina (EPO) possuem valores normais ou baixos, porém os valores do hematócrito (HTC) são anormais, com hematopoiese extramedular, hiperviscosidade sanguínea e grandes riscos de complicações como trombose venosa ou arterial e hemorragia, além de risco de evolução para mielofibrose ou transformação em leucemia mieloide aguda.^(17,19)

Segundo estudo de Leszczynska et al.⁽¹⁹⁾ e Spivak,⁽³⁾ o gene *JAK2* está localizado no cromossomo 9p24 e codifica uma tirosina quinase no receptor que está distribuído no citoplasma da célula, e esta é a via de transdução de sinal que regula processos celulares como proliferação, diferenciação e apoptose. A mutação mais frequentemente adquirida é encontrada no gene *JAK2* do éxon 14 no nucleotídeo 1849, o que resulta na substituição de valina por fenilalanina, localizada no domínio pseudoquinase (*JH2*), e isso leva à ativação da via de sinalização, induz o crescimento independente de citocina do progenitor hematopoiético e o aumento da produção das células da linhagem mieloide. Esta mutação é encontrada na maioria dos pacientes com policitemia vera V617F positivo com a utilização das técnicas de PCR.

Vários autores discutem o diagnóstico de PV por meio da detecção da mutação *JAK2V617F* através de sequenciamento de Sanger. Dentre eles, destacam-se os resultados encontrados por Alghasham et al.,⁽¹⁸⁾ os quais informam que a mutação *JAK2V617F* positiva foi mais prevalente (96,7%). Já Almedal et al.,⁽¹⁷⁾ ao utilizarem a mesma técnica, demonstram uma prevalência proporcionalmente menor (66,7%) na mutação

JAK2V617F positiva e que as mutações *JAK2V617F* negativas (prevalência de 33,3%) foram identificadas nos éxons 12 e 13. Soma-se a isso o fato de que a mutação *JAK2* provou ser um importante marcador no diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas.

De acordo com Senín et al.,⁽²⁾ existe uma grande instabilidade genética clonal em pacientes com PV *JAK2V617F* positiva, uma vez que essa mutação é altamente variável. Assim sendo, os pacientes que desenvolvem leucemia aguda são caracterizados por apresentarem mutações adicionais, como DNMT3A, TET2 e ASXL1, dados esses obtidos através da técnica de sequenciamento de nova geração (NGS). Este fato está em concordância com o estudo de Angona et al.,⁽²²⁾ no qual os pacientes que apresentaram dominância clonal ao nível celular e que evoluíram para outras neoplasia, foram observadas mutações adicionais: ASXL1 no éxon 12 utilizando NGS, e mutações TET2, DNMT3A por sequenciamento de Sanger.

A presença dessas mutações adicionais identificadas pelo sequenciamento de Sanger e NGS tem implicações importantes e imediatas no diagnóstico da PV, e consequentemente na possibilidade de redução da progressão de PV para a LMA. Tais achados corroboram a evolução e a importância das aplicações do diagnóstico molecular no processo de diferenciação da PV.

A partir de 2005 a mutação V617F começou a ser usada como marcador para o diagnóstico de PV, além do que, os valores de HB e HTC mudaram de 18,5 para 18,1 e de 55,6 para 54,7, respectivamente. Desde então, houve significativa redução nas estatísticas de trombose arterial e venosa (de 1.00 para 0.80) e aumento da taxa de sobrevivência resultantes de terapia e de acompanhamento adequados.⁽¹⁾

Após essa constatação, diversos autores buscaram modificar os parâmetros ou acrescentar outros exames ao diagnóstico da PV. Roda et al.⁽²⁴⁾ afirmam que o diagnóstico da PV deve se basear em uma avaliação que abranja as características clínicas e laboratoriais, incluindo estado e quantificação da mutação da *JAK2*, como também o nível de eritropoietina no soro. Assim sendo, a presença da mutação *JAK2V617F* e um nível anormal de EPO no soro confirmam o diagnóstico de PV. Já na presença de níveis baixos de EPO no soro e ausência de *JAK2V617F*, o autor sugere fazer uma análise adicional para mutações *JAK2* éxon 12. Deste modo, a biópsia da MO torna-se um teste não essencial para o diagnóstico.

Entretanto, Lupak et al.⁽⁹⁾ observaram que considerar apenas o nível de EPO não promove um marcador diagnóstico confiável devido à variação fisiológica em associação com obesidade e tabagismo. Tal achado correlaciona-se com o visto por Davila-Gonzalez et al.⁽⁶⁾ que afirmam que os valores séricos de EPO podem não ser úteis como única ferramenta de triagem para diagnosticar PV ou diferenciar da eritrocitose idiopática, pois sobretudo no cenário clínico apropriado, com estudos citogenéticos e moleculares, como o status da mutação *JAK2V617F*, esses prevalecem como as ferramentas mais úteis para a detecção de PV.

Kander et al.⁽¹⁴⁾ afirmam que a maioria dos profissionais hematologistas utiliza os critérios da OMS para diagnosticar seus pacientes com suspeita de PV. A estratégia de diagnóstico mais comum entre eles é o teste para a mutação *JAK2V617F* seguido da avaliação do nível de EPO no soro aspirado da MO e quantificação da massa de glóbulos vermelhos.

A OMS estabelece como critério menor para o diagnóstico de PV os níveis baixos (<10mUI/mL) de EPO no soro do paciente. Ancochea et al.⁽²⁷⁾ avaliaram a precisão deste critério, quando associado à quantificação da carga mutacional e à leitura qualitativa do HTC, a partir do método de enzima imunoquimioluminescente melhorada (CEIA). Os resultados mostraram que a precisão dos níveis de EPO medidos de forma isolada é alta. Entretanto, em relação aos níveis de EPO, quando avaliadas juntamente com a quantificação da carga alélica mutacional do *JAK2V617F* positivo, mostrou uma sensibilidade e especificidade de 83% a 85%, respectivamente. Por fim, a junção de resultados da carga alélica mutacional e da leitura qualitativa do HTC (>48%), a sensibilidade e especificidade chegou em 79% e 97%, respectivamente. Com isso, o autor sugere adicionar aos critérios menores a quantificação da carga alélica mutacional, pois este parâmetro em junção com outros menores tem alta precisão.

De acordo com Ouyang et al.,⁽²⁶⁾ as NMP apresentam alterações imunofenotípicas frequentes, como anormalidades em células CD341 ou em outras células mielomonocíticas, mais acentuadas nos casos com características histopatológicas adversas. Estas observações são feitas com mais precisão através do método de imunofenotipagem por citometria de fluxo (ICF), que tem sido um exame de alta relevância na pesquisa de malignidades hematopoiéticas, por mostrar com especificidade células com fenótipo anormal.

Com base no exposto, Wang et al.⁽¹⁵⁾ propuseram quantificar os níveis do receptor do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (RFCI-1), através de citometria de fluxo. Os resultados mostraram que nenhum dos pacientes com policitemia secundária ou controles normais tinha níveis aumentados de RFCI-1, ao passo que 87% dos pacientes com PV apresentaram níveis significativamente elevados no sangue periférico, o que evidencia que o aumento dos níveis desse hormônio é um sinal característico de pacientes com PV. Desta forma, a quantificação de RFCI-1 pode substituir a utilização da formação de colônias eritroides endógenas, utilizadas como critério menor pela OMS, visto que para realizar tal processo é necessária a aspiração da MO, em contraste com a coleta de sangue periférico usada para medir os níveis de RFCI-1. Desta forma, a utilização deste meio reduziria o custo e o tempo de análise necessários para se chegar ao diagnóstico.

Yigit et al.⁽²⁰⁾ avaliaram através de imuno-histoquímica as diferenças na expressão de fator eritroide nuclear 2 (FEN2), receptor do fator de crescimento do nervo, p53, CD34, CD68, CD3, CD20 e CD138 nas três principais síndromes mieloproliferativas: trombocitose essencial (TE), mielofibrose primária (MFP) e PV. Foi observado que pacientes com TE e PV têm maior expressão nos níveis de FEN2, frequências mais elevadas de eritroblastos nucleares positivos e que a contagem de células T pode ser útil para discriminar a TE de PV. Além de que, se o nível de coloração do núcleo de eritroblastos positivos para FEN2 (>30%) for utilizado como critério de corte, pode-se excluir a possibilidade de MFP, o que reduz e facilita a conclusão do diagnóstico diferencial. Pode fornecer também uma nova maneira de avaliar biópsias de pacientes portadores de algum distúrbio mieloproliferativo, visto que este resultado favorece o diagnóstico de TE e de PV. A intenção é chegar mais rapidamente ao diagnóstico e, se possível, substituir alguns dos critérios menores utilizados pela OMS para o diagnóstico de PV.

Em relação ao diagnóstico diferencial da PV e da policitemia secundária (PS), é interessante a utilização de

biomarcadores de oncoinflamação, uma vez que os pacientes com PV apresentam níveis plasmáticos aumentados das citocinas IL-17A, IFN- γ , IL-12p70 e TNF- α , em comparação a indivíduos saudáveis e com PS. Valendo ressaltar que os níveis mais elevados de IL-17A só foram detectados em pacientes com PV quando utilizada a plataforma multiplex, fato que não se repetiu ao usar a metodologia ELISA.⁽¹⁰⁾

Para Barbui et al.,^(23,25) os diagnósticos da PV e da policitemia vera mascarada (PVM) necessitam dos critérios da OMS e do Comitê Britânico de Padrões em Hematologia (CBPH) para a sua caracterização, usando a comparação dos valores de HTC e de HB com a expressão de *JAK2V617F*, *JAK2* éxon 12, e mutações na Calreticulina (CALR). O que também é corroborado pelos achados de Mutações de calreticulina (CALR) visto através de diferentes técnicas de diagnóstico por Zakaria et al.⁽⁷⁾ e Trung et al.⁽¹¹⁾

O estudo de Tefferi e Barbui⁽¹³⁾ relata que alterações nos níveis limiares de HB e HTC da OMS de 2016 devem ser feitas para incluir pacientes com PVM nos critérios de diagnóstico, com modificação nos parâmetros de HB > 18,5g/dL em homens e > 16,5g/dL em mulheres para HB > 16,5g/dL em homens e > 16,0g/dL em mulheres; HTC > 49% em homens e > 48% em mulheres. Segundo eles, esses níveis são valores de corte ideais para distinguir pacientes portadores de PVM. O diagnóstico também pode ser associado aos resultados da biópsia da MO que sejam compatíveis com a PV.

Além do exposto, Nersesjan et al.⁽⁸⁾ propõem uma combinação da contagem total de eritrócitos e a VHS (velocidade de hemossedimentação) como uma nova ferramenta para substituir a concentração de HB e o HTC no diagnóstico de PV, visto que esta estratégia pode refletir mais precisamente o estado de hipercoagulabilidade do paciente com PV. Nesse sentido, vale ressaltar que foi encontrada uma boa correlação de contagem total de eritrócitos *versus* HTC para indivíduos com PV quando pacientes com microcitose foram excluídos ($R^2=0,87$), além de especificidade de 98% e sensibilidade de 37% para VHS < 2mm no diagnóstico de PV.

Para Tefferi e Barbui⁽¹³⁾ e para Jakovic et al.,⁽¹²⁾ os pacientes com PV não só apresentam manifestações clássicas da doença, com confirmação pela OMS, como também podem apresentar baixos níveis de EPO e níveis de HB ou HTC limítrofes. Relatam ao mesmo tempo que exibem resultados semelhantes, como contagem alta de plaquetas e o aumento da fibrose reticular na MO. Estas descobertas podem ter um impacto significativo sobre a classificação e terapia de tratamento.

Diante disso, Reiter e Harrison⁽¹⁷⁾ expõem a importância de um diagnóstico rápido e preciso, para uma resposta adequada

às terapias atuais. Ruxolitinib, o primeiro inibidor de *JAK1* e *JAK2*, é o medicamento mais indicado para o tratamento de pacientes com PV, agora aprovado para pacientes com resistência ou intolerância à hidroxureia. Tefferi e Barbui⁽²¹⁾ ressaltam que os inibidores de *JAK* podem ser mais eficazes no alívio da carga mutacional e na melhoria da qualidade de vida de portadores da doença, destacando ainda ser necessário que todos os pacientes com PV recorram à flebotomia para manter o HTC abaixo de 45%. Esses benefícios podem compensar o custo da terapia, pois o principal objetivo da terapia em PV é prevenir complicações trombo-hemorrágicas e aumentar a expectativa de vida do paciente.

CONCLUSÃO

As estratégias de diagnóstico para PV empregadas atualmente deixam margem no seu diagnóstico diferencial. Entretanto, novas abordagens vêm criando táticas diferenciadas no gerenciamento da doença e contribuindo para melhorar a sua classificação, como a detecção de anomalias do gene *JAK2*, em especial para a mutação *JAK2V617F*, assim como a quantificação de RFCI-1, a expressão de FEN2 elevados e a associação dos critérios menores estabelecidos pela OMS, com o nível de carga mutacional que o indivíduo apresenta. Tais inovações mostram-se promissoras para a redução do tempo de diagnóstico e podem contribuir positivamente para o painel de exames diferenciais de PV. Portanto, é necessário olhar cautelosamente para marcadores que possam colaborar com a atualização do diagnóstico e levar em consideração a possibilidade de alteração ou substituição de alguns critérios já estabelecidos. Pois quanto mais rápido e preciso for o diagnóstico diferencial, mais ágil será a tomada de decisão em relação ao tratamento mais adequado para cada paciente.

REFERÊNCIAS

1. Barbui T, Vannucchi AM, Carobbio A, Thiele J, Rumi E, Gisslinger H, et al. Patterns of presentation and thrombosis outcome in patients with polycythemia vera strictly defined by WHO-criteria and stratified by calendar period of diagnosis. *Am J Hematol*. 2015 May;90(5):434-7. doi: 10.1002/ajh.23970.
2. Senín A, Fernández-Rodríguez C, Bellosillo B, Camacho L, Longarón R, Angona A, et al. Non-driver mutations in patients with *JAK2V617F*-mutated polycythemia vera or essential thrombocythemia with long-term molecular follow-up. *Ann. Hematol*. 2018 Mar;97(3):443-451. doi: 10.1007/s00277-017-3193-5.
3. Spivak JL. Polycythemia vera. *Curr. Treat. Options Oncol*. 2018 Mar 7;19(2):12. doi: 10.1007/s11864-018-0529-x.
4. Raedler LA. Diagnosis and Management of Polycythemia Vera: Proceedings from a Multidisciplinary Roundtable. *Am Health Drug Benefits*. 2014;7(7 Suppl 3):S36-S47.

5. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015 Jan 2;350:g7647. doi: 10.1136/bmj.g7647.
6. Davila-Gonzalez D, Barrios-Ruiz A, Fountain E, Cheng L, Masarova L, Verstovsek S, Rojas-Hernandez CM. Diagnostic Performance of Erythropoietin Levels in Polycythemia Vera: Experience at a Comprehensive Cancer Center. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021 Apr;21(4):224-229. doi: 10.1016/j.clml.2020.11.002.
7. Zakaria NA, Rosle NA, Siti Asmaa MJ, Aziee S, Haiyuni MY, Samat NA, Husin A, et al. Conformation sensitive gel electrophoresis for the detection of calreticulin mutations in BCR-ABL1-negative myeloproliferative neoplasms. *Int J Lab Hematol*. 2021 Dec;43(6):1451-1457. doi: 10.1111/ijlh.13628.
8. Nersesjan V, Zervides KA, Sørensen AL, Kjaer L, Skov V, Hasselbalch HC. The red blood cell count and the erythrocyte sedimentation rate in the diagnosis of polycythaemia vera. *Eur J Haematol*. 2020 Jan;104(1):46-54. doi: 10.1111/ejh.13334.
9. Lupak O, Han X, Xie P, Mahmood S, Mohammed H, Donthireddy V. The role of a low erythropoietin level for the polycythemia vera diagnosis. *Blood Cells Mol Dis*. 2020 Feb;80:102355. doi: 10.1016/j.bcmd.2019.102355.
10. Cacemiro MDC, Cominal JG, Berzoti-Coelho MG, Tognon R, Nunes NS, Simões B, Pereira ÍS, et al. Differential cytokine network profile in polycythemia vera and secondary polycythemia. *Sci Rep*. 2020 Apr 27;10(1):7032. doi: 10.1038/s41598-020-63680-7.
11. Trung NT, Quyen DT, Hoan NX, Giang DP, Trang TTH, Velavan TP, Bang MH, et al. Rapid, low cost and sensitive detection of Calreticulin mutations by a PCR based amplicon length differentiation assay for diagnosis of myeloproliferative neoplasms. *BMC Med Genet*. 2019 Jun 27;20(1):115. doi: 10.1186/s12881-019-0819-6.
12. Jakovic L, Gotic M, Gisslinger H, Soldatovic I, Sefer D, Tirnanic M, et al. The WHO diagnostic criteria for polycythemia vera-role of red cell mass versus hemoglobin/hematocrit level and morphology. *Ann Hematol*. 2018 Sep;97(9):1581-90. doi: 10.1007/s00277-018-3344-3.
13. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2017;92(1):94-108. doi: 10.1002/ajh.24607.
14. Kander EM, Moliterno AR, Rademaker A, Streiff MB, Spivak JL, Stein BL. Practice patterns in the diagnosis and treatment of polycythemia vera in the post-jak2 v617f discovery era. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 Oct;14(10):1238-1245.
15. Wang JC, Shi G, Baptiste S, Yarotska M, Sindhu H, Wong C, et al. Quantification of IGF-1 receptor may be useful in diagnosing polycythemia vera suggestion to be added to be one of the minor criterion. *Plos One*. 2016 Nov;11(11):e0165299. doi: 10.1371/journal.pone.0165299.
16. Reiter A, Harrison C. How we identify and manage patients with inadequately controlled polycythemia vera. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016 Oct;11(5):356-67. doi: 10.1007/s11899-016-0311-8.
17. Almedal H, Vorland M, Aarsand AK, Gronningsæter IS, Bruserud O, Reikvam H. Myeloproliferative neoplasms and JAK2 mutations. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2016 Dec 6;136(22):1889-94.
18. Alghasham N, Alnouri Y, Abalkhail H, Khalil S. Detection of mutations in JAK2 exons 12–15 by sanger sequencing. *Int. J. Lab. Hematol*. 2016 Feb;38(1):34-41. doi.org/10.1111/ijlh.12425.
19. Leszczynska A, Grzenkiewicz-Wydra J, Chmielewska-Gorycka L, Bieniaszewska M, Hellmann A. Detection of JAK2 exon 12 mutations in JAK2V617F-negative polycythemia vera patients by cloning technique. *Acta Haematol*. 2016;136(2):123-8. doi: 10.1159/000446798.
20. Yigit N, Covey S, Barouk-Fox S, Turker T, Geyer JT, Orazi A. Nuclear factor-erythroid 2, nerve growth factor receptor, and CD34-microvessel density are differentially expressed in primary myelofibrosis, polycythemia vera, and essential thrombocythemia. *Hum Pathol*. 2015 Aug;46(8):1217-25. doi: 10.1016/j.humpath.2015.05.004.
21. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am. J Hematol*. 2015 Feb;90(2):162-73. doi: 10.1002/ajh.23895.
22. Angona A, Alvarez-Larran A, Bellosillo B, Martínez-Aviles L, Camacho L, Fernandez-Rodríguez C, et al. Hematopoietic clonal dominance, stem cell mutations, and evolutionary pattern of JAK2V617F allele burden in polycythemia vera. *Eur. J. Haematol*. 2015 Mar;94(3):251-7. doi.org/10.1111/ejh.12425.
23. Barbui T, Thiele J, Carobbio A, Guglielmelli P, Rambaldi A, Vannucchi AM, et al. Discriminating between essential thrombocythemia and masked polycythemia vera in JAK2 mutated patients. *Am. J Hematol*. 2014 Jun;89(6):588-90. doi: 10.1002/ajh.23694.
24. Roda P, Ferrari A, Tang X, Erlich P, Eisenhower C, Patel MD, et al. Determination of accuracy of polycythemia vera diagnoses and use of the JAK2V617F test in the diagnostic scheme. *Ann Hematol*. 2014 Sep;93(9):1467-72. doi: 10.1007/s00277-014-2068-2.
25. Barbui T, Thiele J, Carobbio A, Gisslinger H, Finazzi G, Rumi E, et al. Masked polycythemia vera diagnosed according to WHO and BCSH classification. *Am. J. Hematol*. 2014 Feb;89(2):199-202. doi: 10.1002/ajh.23617.
26. Ouyang J, Zheng W, Shen Q, Goswami M, Jorgensen JL, Medeiros LJ, et al. Flow cytometry immunophenotypic analysis of philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms: correlation with histopathologic features. *Cytometry. B Clin Cytom*. 2014 Dec;88(4):236-43. doi: 10.1002/cytob.21215.
27. Ancochea AL, Morales IC, García PF, Martínez AL, Angona SA, Bellosillo B, et al. The role of serum erythropoietin level and jak2 v617f allele burden in the diagnosis of polycythaemia vera. *Br J Haematol*. 2014 Jul;167(3):411-7. doi: 10.1111/bjh.13047.

Atualização do panorama das creditações e certificações laboratoriais no Brasil

Update about the laboratory accreditations and certifications in Brazil

Carolina Ponzo Pires¹, Karina Braga Gomes², Rodrigo Mendonça Cardoso Pestana³

¹ Universidade Federal de Minas Gerais, Curso de Biomedicina – Faculdade de Farmácia. Belo Horizonte, MG, Brasil.

² Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas – Faculdade de Farmácia. Belo Horizonte, MG, Brasil.

³ Universidade Federal de Minas Gerais, Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto – Belo Horizonte, MG – Brasil; Universidade Federal do Maranhão, Departamento de Ciências Fisiológicas – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. São Luís, MA, Brasil.

Resumo

A implementação de um Sistema de Gestão da Qualidade nos laboratórios clínicos é imprescindível para a confiabilidade dos resultados. Nesse intuito, programas de acreditação e certificação de laboratórios clínicos foram criados por organizações do setor. Esses programas estabelecem diretrizes e padrões de qualidade, destacando-se: Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos, Sistema Nacional de Acreditação – Departamento de Inspeção e Controle de Qualidade, Organização Nacional de Acreditação, College of American Pathologists (CAP) e a International Organization for Standardization 9001 e 15189. O Brasil carece de uma base de dados ou compilação de informações atualizadas que forneçam o panorama das creditações laboratoriais pelos principais órgãos ou sociedades acreditadoras e certificadoras do setor. O objetivo desse estudo é pesquisar o panorama de acreditação/certificação dos laboratórios no Brasil. Uma pesquisa de dados nos sites oficiais das acreditadoras foi realizada para listar todos os laboratórios clínicos acreditados/certificados. Observou-se que 922 (3,43%) laboratórios brasileiros possuem alguma acreditação/certificação, dos quais 48,92% desses localizam-se na Região Sudeste, seguido pelas Regiões Sul (24,95%), Nordeste (13,12%), Centro-Oeste (9,54%) e Norte (3,47%). Apenas 5% são de gestão exclusivamente pública. A acreditação predominante no Brasil é a DICQ (48,70%). Apenas 10 laboratórios possuem certificação pelo CAP. A distribuição de laboratórios acreditados/certificados no Brasil está concentrada na Região Sudeste. Os resultados dessa pesquisa evidenciam a necessidade de ampliação da adesão dos laboratórios brasileiros, principalmente das demais regiões, aos sistemas de acreditação e certificação. Esse estudo revela também a necessidade de implementação de sistemas de gestão da qualidade mais eficientes no âmbito da saúde pública.

Palavras-chave: acreditação; certificação; gestão da qualidade; laboratório de análises clínicas.

Abstract

The implementation of a Quality System in clinical laboratories is essential for the quality assurance of results. Programs of accreditation and certification for clinical laboratories have been introduced by management organizations in the clinical analysis area. These programs establish guidelines and quality Standards including the Clinical Laboratory Accreditation Program, National Accreditation System – Department of Inspection and Quality Control, National Accreditation Organization, College of American Pathologists (CAP) and the International Organization for Standardization 9001 and 15189. Brazil lacks a database or compilation of updated information that provides an overview of laboratory accreditations by the main management organizations. This study aims to survey the accreditation/certification overview of clinical laboratories in Brazil. A data survey was carried out on the official websites of the accreditation/certification management organizations to list all accredited/certified clinical laboratories. It was observed that 922 Brazilian clinical laboratories have some certification/accreditation, of which 48.92% of these are located in the Southeast region, followed by the South (24.95%), Northeast (13.12%), Midwest (9.54%) and North (3.47%). Only 5% are exclusively public management. The predominant accreditation in Brazil is DICQ (48.70%). Only 10 clinical laboratories have CAP certification. The distribution of accredited/certified clinical laboratories in Brazil is concentrated in the Southeast region. This survey highlights the need to increase the adherence of Brazilian laboratories, mainly from other regions, to accreditation and certification systems. This survey also reveals the need to implement more robust quality management systems in the field of public health.

Keywords: accreditation; certification; quality management; clinical laboratories.

Correspondência

Rodrigo Mendonça Cardoso Pestana

E-mail: rodrigomcpetana@hotmail.com

Recebido em 09/08/2022 | Aprovado em 31/01/2023 | DOI: 10.21877/2448-3877.202300057

INTRODUÇÃO

O conceito de qualidade, em suas mais diversas aplicações, tem se disseminado ao longo dos anos e vem sendo implementado nos mais diversos contextos, em prol da busca pela prática da melhoria contínua e pela garantia da excelência dos serviços prestados. No âmbito da saúde, a implementação dos Sistemas de Gestão da Qualidade (SGQ) ocorreu de forma ampla, iniciando-se no contexto hospitalar e expandindo-se para os mais diversos serviços de saúde.⁽¹⁾

No setor dos laboratórios clínicos, o controle da qualidade iniciou-se com a implementação de metodologias estatísticas para monitoramento dos processos, como forma de garantir a qualidade.⁽²⁾ No entanto, estudos reportaram dados significativos em relação ao percentual de erros de laboratório associados aos testes realizados quando este controle se restringia apenas ao controle estatístico dos resultados. Nesse sentido, tornou-se evidente a necessidade da implementação do SGQ nos laboratórios clínicos para fornecer aos clientes, seja o prescritor ou o paciente, resultados confiáveis, além da implementação de projetos de melhoria contínua, garantindo a qualidade em todas as fases dos processos laboratoriais clínicos, que incluem a fase pré-analítica, a fase analítica e a fase pós-analítica.^(2,3)

Entre os principais objetivos da implementação do SGQ em um laboratório clínico, destacam-se o alcance e a manutenção da qualidade, por meio da promoção da melhoria contínua; e tornar a organização institucional mais eficiente, garantindo melhores resultados e maior confiabilidade dos laudos. Dessa forma, os laboratórios clínicos têm buscado cada

vez mais a adequação aos critérios dos órgãos acreditadores e certificadores para a garantia da qualidade.⁽¹⁾

Acreditação e certificação se referem à conformidade aos regulamentos, normas e requisitos. A certificação é o processo no qual uma organização, governamental ou não, avalia e reconhece que um indivíduo ou organização obedecem a determinados requisitos ou critérios. Apesar de geralmente ser de carácter voluntário, a certificação pode, em alguns casos, ser indiretamente exigida, como no caso dos laboratórios que necessitam de equipamentos e profissionais especialmente treinados para o exercício de tipos de diagnóstico específicos.^(4,5) De acordo com as definições da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) presente na NBR ISO/IEC 17000, a certificação é o atestado de terceiro (declaração formal), com base em uma decisão após a revisão, de que o cumprimento dos requisitos especificados foi demonstrado. Está relacionada a produtos, processos, sistemas ou pessoas.⁽⁶⁾

A acreditação pode ser definida como um processo de avaliação por revisão por pares pelo qual um órgão autorizado garante que os laboratórios atendam a critérios explícitos de gestão de qualidade, a fim de fornecer reconhecimento formal de que o laboratório é competente para a realização de exames, avaliando a competência técnica (dentre demais aspectos) A acreditação também é um mecanismo importante para adequar e lidar com conhecimento, orçamento, planejamento, política e pessoal, que compõem o conjunto de requisitos necessários para melhorar os serviços laboratoriais.⁽⁷⁻⁹⁾

As similaridades e diferenças entre as definições de acreditação e certificação, segundo Handoo e Swaroop,⁽¹⁰⁾ estão sumarizadas no Quadro 1.

Quadro 1

Similaridades e diferenças entre acreditação e certificação

Acreditação	Certificação
Auditoria de terceiros de acordo com critérios definidos	Auditoria de terceiros de acordo com critérios definidos
Padrão de laboratório comum ISO/IEC 17025 – para praticamente todos os laboratórios (ISO 15189 para laboratórios clínicos)	Padrão comum aplicável a organizações laboratoriais e não laboratoriais – geralmente ISO 9001
Verifica a competência técnica para realizar testes/calibrações	Verifica a conformidade com os processos
Verifica a implementação do SGQ e dos requisitos técnicos	Verifica a implementação do SGQ

SGQ: Sistema de Gestão da Qualidade; ISO: International Organization for Standardization; IEC: International Electrotechnical Commission.

Fonte: Handoo e Swaroop.⁽¹⁰⁾

Acompanhando a evolução da implementação da qualidade no âmbito hospitalar, foram criados programas de acreditação e certificação de laboratórios clínicos, como o Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos (PALC) da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial (SBPC/ML),⁽²⁾ o Sistema Nacional de Acreditação – Departamento de Inspeção e Controle de Qualidade (SNA – DICQ) da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas,⁽¹¹⁾ a Organização Nacional de Acreditação (ONA),⁽¹²⁾ o College of American Pathologists (CAP)⁽¹³⁾ e a International Organization for Standardization (ISO) ISO 15189,⁽¹⁴⁾ além da adesão à ISO 9001 (não específica para laboratórios),⁽¹²⁾ que são programas voluntários e estabelecem padrões, normas e requisitos que têm como objetivo a manutenção e a melhoria contínua da qualidade. Estes são os principais programas de acreditação e certificação adotados no Brasil, sendo os mais reconhecidos em âmbito nacional e, em alguns casos, internacional, e dessa forma os avaliados no presente estudo.

No entanto, o Brasil carece de uma base ou compilação de dados que forneça o panorama das creditações e certificações laboratoriais pelos principais órgãos ou sociedades acreditadoras e certificadoras presentes no mercado. Portanto, este trabalho teve como objetivos: realizar um levantamento de dados referente aos laboratórios clínicos acreditados/certificados no Brasil pelos órgãos acreditadores/certificadores PALC, SNA-DICQ, ONA, CAP e ISO 9001 e 15189, especificados segundo a distribuição geográfica do Brasil, e comparar o número de laboratórios clínicos de gestão exclusivamente pública com aqueles de gestão privada em relação às creditações/certificações aqui descritas.

MATERIAL E MÉTODOS

Avaliação de diferenças entre as regiões do Brasil

Foi realizado o levantamento da população brasileira e da sua distribuição pelas regiões do Brasil (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul), com o objetivo de obter dados para avaliar a relação da distribuição dos laboratórios de acordo com as variações regionais, de modo a influenciar na adesão destes aos programas de acreditação/certificação.

Para isso, dados obtidos do Data SEBRAE (Serviço Brasileiro de Apoio às Micro e Pequenas Empresas) indicadores, referentes ao número total da população do Brasil, foram acessados através do site “<https://datasebraeindicadores.sebrae.com.br/resources/sites/data-sebrae/data-sebrae.html#/Populacao>”. No campo “Ano” foi aplicado o filtro “2021”

e, no campo “Localidade”, todas as regiões foram selecionadas. O acesso foi realizado em 07 de setembro de 2022.

Ainda nesse contexto, foi realizado o levantamento do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), uma medida concebida pela Organização das Nações Unidas (ONU) que tem como objetivo avaliar a qualidade de vida e o desenvolvimento econômico de uma população. O levantamento foi feito com base nos dados publicados pelo PNUD (Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento) referentes ao ano de 2017.⁽¹⁵⁾

Levantamento do número de laboratórios no Brasil

Foi realizado o levantamento da quantidade de laboratórios existentes no Brasil, com o objetivo de determinar a proporção de creditações ou certificações concedidas e o total de laboratórios. Para isso, dados obtidos do Data SEBRAE Indicadores, referentes ao número total de laboratórios por região do Brasil, foram acessados através do site “<https://datasebraeindicadores.sebrae.com.br/resources/sites/data-sebrae/data-sebrae.html#/Empresas>”. No campo “CNAE” foram aplicados os filtros “Laboratórios Clínicos” e “Laboratórios de Anatomia Patológica e Citológica” para a avaliação dos dados. O site utiliza dados da Receita Federal e é diariamente atualizado com informações referentes ao dia anterior. O acesso foi realizado em 06 de janeiro de 2022.

Levantamento dos laboratórios acreditados e certificados no Brasil

Não há uma base de dados única que compile informações a respeito dos laboratórios brasileiros e suas respectivas creditações e/ou certificações. Dessa forma, o levantamento de dados referente ao número de laboratórios acreditados/certificados por Unidade da Federação (UF), para cada norma e/ou órgão acreditador/certificador, foi realizado através de uma busca ativa nos portais eletrônicos oficiais dos órgãos acreditadores/certificadores, sumarizada na Figura 1, com posterior elaboração de uma planilha de trabalho, da qual foram compilados os dados de interesse para o trabalho.

Os sites acessados foram: PALC (<http://www.sbpc.org.br/programa-da-qualidade/laboratorios-acreditados/>), SNA-DICQ (<http://acreditacao.org.br/mapa-de-laboratorios-acreditados/>), ONA (<https://www.ona.org.br/mapa-de-acreditacoes>), CAP (<https://www.cap.org/laboratory-improvement/accreditation/accredited-laboratory-and-biorepository-directory/>), ISO 9001 (<https://certifiq.inmetro.gov.br/Consulta/ConsultaEmpresas>) e ISO 15189 (<http://www.inmetro.gov.br/laboratorios/rble/>), visto que estas são

certificações/acreditações mais reconhecidas no país, apresentando, também, reconhecimento internacional. Os dados obtidos foram acessados no dia 26 de dezembro de 2021.

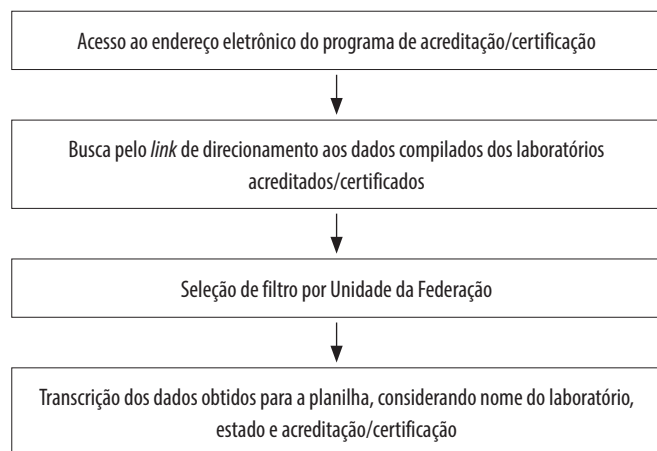


Figura 1

Estratégia de busca de laboratórios clínicos brasileiros com acreditação/certificação

Em razão de os sites não diferenciarem, em sua maioria, os laboratórios de gestão pública dos laboratórios de gestão privada, para esse levantamento foi realizada uma busca ativa pelos nomes dos laboratórios e verificado o tipo de gestão de cada um deles, exceto no caso da ONA, cujo banco de dados disponível no *site* fornece a diferenciação entre o tipo de gestão de cada laboratório acreditado.

Não há informações a respeito do histórico de creditações que permita uma avaliação da quantidade de

laboratórios acreditados ou certificados, de acordo com cada norma, ao longo dos anos.

Levantamento do tipo de gestão dos laboratórios acreditados/certificados

Para o levantamento do tipo de gestão (pública ou privada) dos laboratórios acreditados ou certificados, fez-se uma busca ativa através dos dados obtidos para a verificação da gestão. Foi realizada uma pesquisa em sites de busca (Google) utilizando o nome e a cidade onde cada laboratório está localizado, buscando informações sobre os convênios de cada um, para a definição do tipo de gestão. Foram considerados como laboratórios de gestão pública aqueles cujas atividades são exclusivamente voltadas ao atendimento ao Sistema Único de Saúde (SUS). Os dados obtidos foram compilados em uma planilha para posterior avaliação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Tabela 1 sumariza o levantamento de dados referentes às creditações/certificações laboratoriais no Brasil. Nessa tabela também é possível observar dados populacionais, IDH e relação de laboratórios acreditados/certificados. Com esses dados, é possível fazer uma comparação entre a distribuição dos laboratórios nas diferentes regiões do Brasil. Do total de laboratórios levantados no Brasil (26.918 laboratórios), 922 possuem pelo menos uma acreditação/certificação, o que perfaz 3,43%.

Dados mais detalhados referentes às creditações/certificações podem ser observados na Tabela 2.

Tabela 1

Estimativa da população por região (2021), total e percentual de laboratórios por região, relação número de habitantes/laboratórios e IDH (2017) por região.

Região	População	Total de Laboratórios	Nº de laboratórios acreditados/certificados	% de laboratórios acreditados/certificados	Relação Habitantes/Laboratórios	IDH
Norte	18.050.603	1.834	32	1,75%	9.842,20	0,730
Nordeste	57.056.748	6.822	121	1,77%	8.363,64	0,711
Centro- Oeste	16.504.303	2.803	88	3,14%	5.888,09	0,790
Sudeste	89.012.240	10.254	451	4,40%	8.680,73	0,795
Sul	30.192.315	5.205	230	4,42%	5.800,64	0,796
Brasil	210.816.209	26.918	922	3,43%	7.831,79	0,761

IDH: Índice de Desenvolvimento Humano.

Tabela 2

Panorama das creditações/certificações laboratoriais no Brasil (2021).

Região	UF	Acreditação ou Certificação						N (%)
		PALC	DICQ	ONA	CAP	ISO 9001	ISO 15189	
Norte	AC	1	5	0	0	1	0	32 (3,47%)
	AM	1	0	0	0	1	0	
	RO	0	1	0	0	3	0	
	RR	0	3	0	0	0	0	
	PA	7	3	2	0	1	1	
	AP	0	0	0	0	0	0	
	TO	1	1	0	0	0	0	
	Total	10	13	2	0	6	1	
%		31,25	40,63	6,25	0	18,75	3,13	
Nordeste	MA	5	0	0	0	0	0	121 (13,12%)
	PI	1	3	0	0	0	0	
	CE	6	7	1	0	0	0	
	RN	1	2	1	0	2	0	
	PB	0	1	0	0	0	0	
	PE	4	1	0	0	0	0	
	AL	6	4	0	0	1	0	
	SE	2	7	1	0	0	0	
	BA	14	36	1	0	14	0	
	Total	39	61	4	0	17	0	
%		32,23	50,41	3,31	0	14,05	0	
Sudeste	MG	24	92	45	0	7	0	451 (48,92%)
	ES	0	14	23	0	0	0	
	RJ	8	26	7	1	11	1	
	SP	62	34	63	7	24	2	
	Total	94	166	138	8	42	3	
	%		20,84	36,82	30,60	1,77	9,31	
Sul	PR	7	53	2	0	12	0	230 (24,95%)
	SC	11	41	1	0	20	0	
	RS	9	58	2	1	13	0	
	Total	27	152	5	1	45	0	
	%		11,74	66,09	2,17	0,43	19,56	
Centro-Oeste	MT	3	23	1	0	5	0	88 (9,54%)
	GO	3	22	2	0	2	0	
	MS	3	11	3	0	3	0	
	DF	4	1	0	1	1	0	
	Total	13	57	6	1	11	0	
%		14,77	64,77	6,82	1,14	12,50	0	
Brasil		183 (19,84%)	449 (48,70%)	155 (16,81%)	10 (1,08%)	121 (13,12%)	4 (0,43%)	922 (3,43%)

CAP: College of American Pathologists; ISO: International Organization for Standardization; ONA: Organização Nacional de Acreditação; PALC: Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos; SNA-DICQ: Sistema Nacional de Acreditação – Departamento de Inspeção e Controle de Qualidade; UF: Unidade da Federação

Do total de laboratórios acreditados ou certificados no Brasil, 48,92% estão localizados na Região Sudeste do país, 24,95% na Região Sul, 13,12% na Região Nordeste, 9,54% na Região Centro-Oeste e 3,47% na Região Norte.

Conforme os dados apresentados, é possível observar que entre as regiões do Brasil que apresentam o maior IDH encontram-se os maiores percentuais de laboratórios acreditados em comparação ao total de laboratórios da região. Adicionalmente, ao avaliar o IDH por região do país em comparação ao número de habitantes por laboratório, é possível observar que para as Regiões Norte, Nordeste e Sudeste, o mesmo padrão é observado, estando os maiores IDHs diretamente relacionados ao menor número de habitantes por região do Brasil.

Em relação ao Nordeste e à Região Sudeste, observa-se que a Região Nordeste apresenta um menor número de habitantes por laboratório, enquanto seu IDH é o menor dentre as regiões, o que pode ser reflexo de características socioeconômicas da região, o que é reforçado pelo fato de esta ser a segunda região em maior número de laboratórios, porém a quarta região em percentual de laboratórios acreditados/certificados.

Conforme demonstrado, a Região Sudeste é a que apresenta o maior número de laboratórios com algum tipo de acreditação ou certificação, seguida pela Região Sul. Os dados demonstram que, em relação à distribuição do número total de laboratórios clínicos pelo Brasil e da distribuição das creditações e/ou certificações concedidas no Brasil, a Região Sudeste apresenta destaque em ambas as situações. Com relação à Região Centro-Oeste e à Região Norte, o número de creditações e/ou certificações concedidas acompanha a distribuição dos laboratórios do país.

No entanto, em relação aos números para as Regiões Nordeste e Sul, essa relação não é mantida, visto que a Região Nordeste apresenta maior número de laboratórios clínicos quando comparada a região Sul, porém o número de creditações e/ou certificações concedidas aos laboratórios é menor. Para avaliar os fatores associados a essa diferença observada, foram avaliados dados relacionados à distribuição populacional do Brasil e ao índice de desenvolvimento das regiões do país.

De acordo com as estimativas do IBGE,⁽¹⁶⁾ a região mais populosa é a Região Sudeste, com 42% da população, seguida pela Região Nordeste (27%), Região Sul (14%), Região Norte (9%) e 8% na Região Centro-Oeste. O IDH do Brasil, em 2017, foi 0,778.

Dessa forma, o fato de a Região Nordeste apresentar um maior quantitativo de laboratórios do que a Região Sul pode ser atribuído à população da Região Nordeste, que é maior quando comparada à da Região Sul. Além disso, a Região Nordeste é uma região mais extensa, com o maior número de UFs e ainda com regiões metropolitanas bastante populosas, o que justifica a necessidade de mais laboratórios. Por outro lado, é possível observar que a Região Nordeste é uma região com IDH inferior ao observado na Região Sul, o que impacta significativamente nos recursos disponibilizados para o investimento na adequação dos laboratórios às normas acreditadoras e certificadoras e em políticas de incentivo à adesão a esses programas.

Diante disso, é importante considerar as diferenças socioeconômicas entre as regiões, que podem refletir na adesão das instituições aos programas de acreditação ou certificação. É possível constatar que os dados relacionados ao número total de laboratórios por região do Brasil e o número de creditações e/ou certificações concedidas no país acompanham a realidade de características populacionais e socioeconômicas das regiões.

Observa-se a predominância da acreditação DICQ em quase todas as regiões do Brasil (Tabela 2), com exceção da região Sudeste onde a distribuição é menos acentuada entre as normas DICQ (36,82%) e ONA (30,60%). Apesar da dessa predominância da norma DICQ, observa-se a presença de laboratórios acreditados e certificados pelas normas PALC e ISO 9001:2015 em todas as regiões. Observa-se ainda uma grande discrepância em relação à adesão às creditações como ONA e CAP do Sudeste, quando comparado às demais regiões do país.

De acordo com Shcolnik et al.,⁽¹⁷⁾ os programas de acreditação podem ajudar a melhorar a gestão da qualidade no laboratório clínico, levando a efeitos positivos em outros segmentos do sistema de saúde. Mas o fato de a acreditação ser voluntária e facultativa no Brasil, pode estar relacionada ao crescimento lento da norma PALC.

A acreditação de laboratórios clínicos na Europa se dá sobretudo de acordo com a ISO 15189, entretanto a proporção de laboratórios acreditados ainda é relativamente pequeno.

⁽¹⁸⁾ Um estudo publicado em 2016, realizado a partir de um questionário elaborado pela European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (Federação Europeia de Química Clínica e Medicina Laboratorial) e destinado aos National Accreditation Bodies (Organismos Nacionais de Acreditação) que oferecem ou estão trabalhando para

oferecer acreditação ISO 15189 no continente, demonstra que a proporção de laboratórios acreditados é ainda muito variável dentro do continente, sendo que 23% dos países que responderam ao questionário declararam que mais de 50% dos laboratórios são acreditados (Finlândia, Irlanda, Holanda, Suécia, Suíça e Reino Unido).⁽¹⁹⁾

Em alguns países essa proporção é elevada, como se pode observar na Irlanda (100%), Finlândia (95%), Suécia (88%), Suíça (80%) e no Reino Unido (80%). Em contrapartida, há vários países em que essa proporção é significativamente baixa, com proporção inferior a 1%, como na Albânia, Bósnia-Herzegovina, Hungria, Itália, Eslovênia e Turquia, e na Espanha (2%), Grécia (3%) e Croácia (3%), dados relacionados à ISO 15189.⁽¹⁹⁾

Em geral, os países da Europa, sobretudo da União Europeia, possuem alto IDH. Mas a relação do IDH e acreditação não parece ser rigidamente coincidente, levando em consideração apenas a ISO 15189, nesse continente. Grécia, Itália e Espanha possuem IDHs superiores a 0,880, mas baixa proporção de laboratórios acreditados. Na outra ponta, os países europeus com os IDHs mais altos do continente (Noruega, Irlanda e Suíça, respectivamente) essa proporção é alta. Todavia, é importante atentar ao caráter voluntário da acreditação em boa parte dos países. Nesse estudo, por exemplo, apenas 17% dos países declararam que a acreditação é obrigatória (Bélgica, França, Hungria, Irlanda e Lituânia).⁽¹⁹⁾

No continente africano, tem-se destacado a dificuldade da implementação de um SGQ satisfatório nos laboratórios, em virtude principalmente de variáveis socioeconômicas. Na África Subsaariana, somente a África do Sul acumulou uma experiência significativa de credenciamento, dispondo de uma rede de várias centenas de laboratórios acreditados, muitas dos quais no setor privado, sendo 102 laboratórios acreditados pelo Accreditation Approval Committee, o qual pertence ao órgão acreditador da África do Sul (SANAS – South African National Accreditation System).⁽²⁰⁾

A partir do reconhecimento do estado atual dos laboratórios africanos e dos requisitos da ISO 15189, foi idealizada uma iniciativa pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A WHO-AFRO (World Health Organization Regional Office for Africa) fornece aos laboratórios um reconhecimento gradual da evolução do cumprimento da norma ISO 15189, em vez da classificação binária de aprovação e reprovação. Este programa não pretende substituir os esquemas de acreditação ISO 15189 estabelecidos, mas sim fornecer um caminho provisório para medição, monitoramento e reconhecimento de melhorias para a realização de padrões laboratoriais internacionais e posterior aplicação aos esquemas

ISO 15189 completos.⁽²¹⁾ Essa iniciativa de reconhecimento gradual poderia ser aplicada nos laboratórios brasileiros, sobretudo nos laboratórios públicos, pertencentes ao SUS. Dessa forma o usuário estaria sendo diretamente beneficiado, por estar tendo uma prestação de serviço por um laboratório preocupado com a gestão da qualidade.

Uma iniciativa mais recente, realizada em 32 laboratórios de 4 países da África e da Ásia, teve como objetivo principal a avaliação das métricas do SGQ em laboratórios que adotaram iniciativas de avaliação e melhoria da qualidade com bases nos padrões e requisitos da ISO 15189:2012. Esse estudo revelou que a maioria dos laboratórios tiveram melhorias significativas nas métricas, além de que boa parte deles tiveram sucesso na acreditação por agências nacionais.⁽²²⁾

Nas últimas duas décadas, na América Latina, os profissionais de laboratórios clínicos concentraram seus esforços para atender as demandas dos pacientes, os requisitos dos clínicos e órgãos reguladores, e focaram na implementação de padrões internacionais certificados, por exemplo, a ISO 9001:2008.⁽²³⁾ A acreditação ISO 15189 foi credenciada em 8 laboratórios da Argentina, 15 do Chile, 6 da Colômbia, 5 da Costa Rica, 127 no México e 3 no Uruguai.⁽²³⁾ Esse levantamento, que foi publicado em 2015, não dispôs de dados de laboratórios brasileiros. Esse estudo é um importante comparativo, tendo em vista o perfil socioeconômico e cultural desses países em comparação ao Brasil. Os países sul-americanos vizinhos da Argentina possuem um IDH de 0,843 e o Uruguai 0,814 (em 2017). Obviamente que essa comparação deve ser cautelosa, não levando em consideração apenas o IDH. Devemos salientar a extensa dimensão territorial do Brasil, sua população como também as desigualdades e peculiaridades de cada região.

A avaliação da distribuição das creditações pelas regiões do Brasil revela aspectos peculiares de cada região. Dois pontos de maior destaque nessa análise é o fato de as creditações ONA e CAP estarem presentes de modo muito prevalente na Região Sudeste em comparação com as demais regiões. Um fato que pode ser atribuído a essa questão é a concentração das instituições acreditadoras credenciadas ONA no estado de São Paulo, sendo elas: DNV GL Business Assurance Avaliações e Certificações Brasil Ltda., Fundação Carlos Alberto Vanzolini – FCAV, Instituto Brasileiro para Excelência em Saúde – IBES, Instituto Qualiss de Gestão – IQG e THS Serviços Empresariais – TS4 Saúde.

Além disso, a acreditação ONA é de grande destaque no cenário hospitalar, porém a adesão à ONA pelos laboratórios requer que todos os setores também se adequem a ela, o que cria dificuldades e minimizam o processo. A Região Sudeste

apresenta grandes grupos hospitalares, o que também contribui para a maior adesão nessa região.

Na mesma tendência do panorama dos laboratórios clínicos observada nesse trabalho, a acreditação hospitalar apresenta maior proporção nas UFs da Região Sudeste. O estado de São Paulo apresenta a maior quantidade de hospitais acreditados pela ONA, chegando a 40% dos hospitais acreditados no Brasil, seguido pelo Paraná, com 20%. Quando analisada por região, a ONA é mais prevalente na região Sudeste (40%), seguida pela Região Sul (33%), Nordeste (20%) e Centro-Oeste (7%).⁽²⁴⁾

Já a acreditação CAP, por ser uma acreditação internacional, requer investimentos mais elevados. A Região Sudeste (com alto IDH) é onde estão concentrados os grandes grupos laboratoriais, inclusive laboratórios de apoio que servem a todas as demais regiões e a outros países sul-americanos, evidenciando que nessa região esses laboratórios detêm sistemas de gestão da qualidade mais eficientes e com credibilidade internacional.

A importância da acreditação de laboratórios clínicos por organizações é amplamente difundida no mundo. A credibilidade, o impacto e o reconhecimento de uma acreditação/certificação são altamente significativos. A exemplo, temos que nos Estados Unidos laboratórios credenciados pelo CAP estão, na maioria dos Estados, desobrigados de passarem por inspeções pelas autoridades de licenciamentos do setor. A competência do laboratório é avaliada para os testes laboratoriais em seu escopo e a conformidade do laboratório com o SGQ, endossando o SGQ do laboratório auditado.⁽¹⁰⁾

Nos dados apresentados, deve-se ressaltar o fato de que as proporções encontradas nesse estudo foram calculadas baseando-se na quantidade de creditações/certificações concedidas aos laboratórios analisados, no entanto há laboratórios que apresentam mais de uma acreditação e/ou certificação. É um viés importante do presente estudo que reflete a ausência de uma base de dados que compile essa informação. Observamos que esse viés também é uma oportuna e válida justificativa para a elaboração de trabalhos futuros que tenham por objetivo atender essa demanda, fortalecendo assim a busca pela crescente melhora na qualidade nos laboratórios clínicos.

Assim, é importante que existam programas e/ou campanhas de incentivo ao investimento por parte das instituições à adesão aos programas de certificação. Em abril de 2017, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) desenvolveu o programa Qualiss (Programa de Qualificação dos Prestadores de Serviços de Saúde), que posteriormente foi modificado em

2022,⁽²⁴⁾ através do qual as operadoras de saúde divulgam o(s) selo(s) de qualidade das instituições conveniadas, fornecendo aos beneficiários subsídios para que estes possam avaliar de forma independente a instituição que melhor atenderia às suas demandas. Essa medida da ANS visou incentivar os laboratórios a aderirem aos programas de acreditação e/ou certificação, já que essa ação exerce, também, uma função de *marketing* para a instituição acreditada e/ou certificada, agregando maior valor ao serviço prestado por esta e evidenciando um diferencial de uma dada empresa em detrimento de outra. Assim, programas dessa natureza podem contribuir para a melhoria do cenário brasileiro frente ao percentual de adesão aos programas de qualidade apresentados.

A adequação (e atualização) dos laboratórios às normas e regulamentações das organizações acreditadoras/certificadoras requer, muitas vezes, um custo elevado. Esse é um dos fatores significativos, mas não exclusivos, que podem estar relacionados à discrepância na razão quantidade total de laboratórios/número de laboratórios acreditados,⁽²⁵⁾ e esse fato pode afetar de forma mais incisiva os laboratórios de pequeno e médio porte.

Além de aspectos legais comuns a qualquer negócio, como por exemplo registro de empresa na Junta Comercial, na Secretaria Estadual da Fazenda, na prefeitura do Município para obter o alvará de funcionamento, e na Secretaria da Receita Federal (CNPJ), existe a necessidade de atendimento das seguintes normas e regulamentações: visita do Corpo de Bombeiros Militar, obtenção do alvará de licença sanitária para adequar as instalações de acordo com o Código Sanitário (especificações legais sobre as condições físicas).^(26,27)

Adicionalmente, há a necessidade de estar em conformidade com as resoluções da ANVISA que incluem a RDC nº 050/02,⁽²⁸⁾ a RDC nº 302/05,⁽²⁹⁾ a RDC nº 222/18⁽³⁰⁾ e a RDC nº 063/11.⁽³¹⁾ O cumprimento desses requisitos mínimos para o funcionamento dos laboratórios gera custos que são considerados pela gestão financeira do laboratório. A adesão voluntária a programas de qualidade promovidos pelas organizações acreditadoras/certificadoras, e conseqüentemente constante adequação às atualizações, gera custos adicionais que podem ter impactos financeiros significativos, especialmente nos laboratórios de pequeno porte. Esses custos adicionais podem configurar um fator negativo à adesão aos referidos programas.

Por fim, foi avaliada a proporção dos laboratórios de gestão exclusivamente pública e de gestão privada, entre as creditações e certificações concedidas no país. Os dados obtidos estão descritos na Tabela 3.

Tabela 3

Acreditações e Certificações laboratoriais, segundo a modalidade de gestão pública ou privada no Brasil no ano de 2021.

Acreditação/Certificação	Tipo de gestão	
	Pública	Privada
PALC	8	175
(%)	(4,37%)	(95,63%)
DICQ	4	445
(%)	(0,89%)	(99,11%)
ONA	2	153
(%)	(1,29%)	(98,71%)
CAP	0	10
(%)	(0,00%)	(100%)
ISO 9001	29	92
(%)	(23,97%)	(76,03%)
ISO 15189	2	2
(%)	(50,00%)	(50,00%)
Total	45	877
(%)	(4,88%)	(95,12%)

CAP: College of American Pathologists; ISO: International Organization for Standardization; ONA: Organização Nacional de Acreditação; PALC: Programa de Acreditação de Laboratórios Clínicos; DICQ: Sistema Nacional de Acreditação – Departamento de Inspeção e Controle de Qualidade

É possível observar uma diferença significativa entre a adesão de instituições de gestão privada e de gestão exclusivamente pública aos programas de acreditação/certificação. Do total de creditações e certificações concedidas aos laboratórios do Brasil, 4,88% são de gestão exclusivamente pública, enquanto 95,12% são de gestão privada. Nota-se que a certificação mais frequente entre os laboratórios de gestão pública é pela norma ISO 9001, e que nenhum laboratório de gestão pública possui a acreditação internacional pelo CAP. Um estudo conduzido por Martins Sobrinho et al.⁽³²⁾ observou, em 2013, que do total de 345 serviços hospitalares acreditados pela ONA apenas 46 (13,3%) eram do setor público. Esse estudo levou em consideração hospitais de modo geral, mas pode ser traduzido também para a realidade dos laboratórios, como o que foi observado em nosso estudo.

Apesar de o Brasil dispor de um sistema de saúde público, universal e gratuito, o SUS, os recursos limitados destinados a estes atendimentos representam uma barreira à prestação de serviços de análises clínicas exclusivamente através do SUS, de modo que os laboratórios muitas vezes optam pelo serviço híbrido público/privado.

Adicionalmente, um fato que pode contribuir para esse cenário é que os laboratórios de gestão exclusivamente

pública não visam a obtenção de lucros nem a competitividade no mercado. Dessa forma, apesar da necessidade de prestação de serviços de qualidade e de transmitir credibilidade ao paciente em relação ao laudo emitido, e, ainda, ao aumento da produtividade, a adesão aos sistemas de acreditação/certificação muitas vezes se torna inacessível ao laboratório de fim exclusivamente público, tanto do ponto de vista dos custos quanto da gestão dessas instituições. Vale ressaltar que a “Tabela de Medicamentos, Procedimentos e OPM (Órteses, Próteses e Materiais Especiais) do SUS” não acompanha o mesmo ritmo do desenvolvimento tecnológico que perpassa o setor da medicina laboratorial, sendo considerada por muitos gestores uma tabela obsoleta (comparado ao que é coberto pelos convênios de saúde suplementar e particulares), o que pode comprometer a implementação e a manutenção de um SGQ mais eficiente.

A baixa adesão dos laboratórios de gestão pública aos programas de acreditação e/ou certificação não significa que os pacientes são submetidos a procedimentos e testes de menor qualidade. As creditações e certificações garantem maior eficiência e controle sobre a gestão da qualidade nos laboratórios, no entanto existem outras alternativas para o laboratório, como o uso de ferramentas para o controle interno da qualidade e indicadores da qualidade para auxiliar nessa gestão, garantindo a confiabilidade do serviço prestado ao longo da rotina laboratorial. Adicionalmente, seja de gestão pública ou privada, mesmo quando não apresentam certificação ou acreditação, os laboratórios precisam atender às regulamentações mínimas e estas já proporcionam a garantia de um serviço de qualidade prestado pela instituição.

É importante ressaltar que a garantia da qualidade fornece maior confiabilidade aos clientes, gestores e profissionais, além de garantir maior rastreabilidade e a redução de erros laboratoriais. Mesmo com os desafios discutidos, a adesão aos programas de acreditação e/ou certificação por parte do setor público é importante porque estas garantem a redução dos erros laboratoriais e, conseqüentemente, a satisfação do cliente com o serviço prestado, já que erros representam situações de desconforto ao paciente resultantes da repetição de procedimentos invasivos ou de erros de conduta clínica ocasionados por laudos incorretos, além de desencadear aumentos de custos ao setor público e, até mesmo, problemas de natureza jurídica. Segundo Antônio Quinto Neto (2000), o Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde devem considerar o sistema de acreditação como um aliado no estímulo da melhoria contínua da assistência à saúde.⁽³³⁾

Os resultados apresentados no presente estudo refletem a hipótese de que fatores externos aos laboratórios clínicos podem influenciar a adesão aos programas de acreditação e de certificação, por meio da comparação dos números absolutos de laboratórios registrados por região, dos dados referentes às creditações e certificações concedidas, com os dados socioeconômicos e populacionais de cada região. Além disso, uma visão geral sobre as principais creditações e certificações laboratoriais no Brasil foi apresentada, considerando a distribuição por UF e por região, possibilitando uma melhor compreensão da situação atual do país em relação à adesão aos programas e demonstrando o longo caminho a ser trilhado para que mais laboratórios sejam incorporados. Entretanto, o trabalho limitou-se aos organismos acreditadores ou certificadores considerados de maior relevância no cenário atual do Brasil.

CONCLUSÕES

O número de laboratórios acreditados/certificados no Brasil é pequeno e com discrepâncias entre as regiões. Entre as normas avaliadas, a norma predominante no Brasil, com exceção da Região Sudeste, é o DICQ; o número de laboratórios públicos acreditados/certificados é baixo, quando comparado aos laboratórios privados com algum tipo de acreditação/certificação; fatores relacionados a características socioeconômicas das regiões podem influenciar na adesão às normas acreditadoras/certificadoras.

REFERÊNCIAS

- Vieira KF, Shitara ES, Mendes ME, Sumita NM. A utilidade dos indicadores da qualidade no gerenciamento de laboratórios clínicos. *J Bras Patol e Med Lab.* 2011;47(3):201-10.
- Plebani M. Quality in laboratory medicine: 50 years on. *Clin Biochem.* 2017;50(3):101-4.
- Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial (SBPC/ML). Norma PALC 2021 [Norma na Internet]. 2021. Acesso em: 16 out 2021. Disponível em: http://www.sbpc.org.br/?C=117%0Ahttp://bibliotecasbpc.org.br/arcs/pdf/NormaPALC2021_web.pdf.
- Rooney AL, van Ostenberg PR. Licensure, Accreditation and Certification: Approaches to Health Services Quality. Bethesda: Quality Assurance Project; 1999. 56 p.
- Long-Mira E, Washetine K, Hofman P. Sense and nonsense in the process of accreditation of a pathology laboratory. *Virchows Arch.* 2016;468(1):43-9.
- Associação Brasileira de Normas Técnicas. ABNT NBR ISO/IEC 17000:2005: Avaliação de conformidade – Vocabulário e princípios gerais. Rio de Janeiro, 2005.
- Li H, Adeli K. Laboratory quality regulations and accreditation standards in Canada. *Clin Biochem.* 2009;42(4):249-55.
- Kanitvittaya S, Suksai U, Suksripanich O, Pobkeeree V. Laboratory quality improvement in Thailand's northernmost provinces. *Int J Health Care Qual Assur.* 2010;23(1):22-34.
- Abdel Wareth LO, Pallinalakam F, Ibrahim F, Anderson P, Liaqat M, Palmer B, et al. Fast Track to Accreditation: An Implementation Review of College of American Pathologists and International Organization for Standardization 15189 Accreditation. *Arch Pathol Lab Med.* 2018 Sep;142(9):1047-53.
- Handoo A, Sood SK. Clinical Laboratory Accreditation in India. *Clin Lab Med.* 2012;32(2):281-92.
- DICQ. Manual para Acreditação do Sistema de Gestão da Qualidade de Laboratórios Clínicos. DICQ (Sistema Nacional de Acreditação) patrocinado pela Soc Bras Análises Clínicas. 2018;1-3.
- ONA. Organização Nacional de Acreditação [documento da Internet]. A ONA: Sobre a ONA e Mapa de Acreditações. Acesso em: 06 jan 2022. Disponível em: <https://www.ona.org.br/>. 2022;2022.
- Schneider F, Maurer C, Friedberg RC. International Organization for Standardization (ISO) 15189. *Ann Lab Med.* 2017 Sep;37(5):365-370.
- ISO. International Organization for Standardization [homepage na Internet]. Organismos acreditados [acesso em 06 jan 2022]. Disponível em: <https://certifiq.inmetro.gov.br/>. 2022;2022.
- IPEA, FJP, PNUD. Radar IDHM : evolução do IDHM e de seus índices componentes no período de 2012 a 2017 [Documento na Internet]. Vol. 24, Radar IDHM : evolução do IDHM e de seus índices componentes no período de 2012 a 2017. 2019. 25-363 p. Acesso em: 05 set 2022. Disponível em: https://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/livros/livros/190416_rada_IDHM.pdf.
- IBGE. Estimativas da População 2022. Acesso em: 06 jan 2022. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html?=&t=resultados>. 2022. p. 9103.
- Shcolnik W, Chaves C, Ferreira CE dos S, Sanches C, Roth E, Fabri L, et al. Clinical Laboratories Accreditation Program of the Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (PALC/SBPC-ML): 15-Year Experience. *Am J Med Qual [Internet].* 2015 Jan 5;30(3):294-5.
- Huisman W. European medical laboratory accreditation. Present situation and steps to harmonisation. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(7):1147-52.
- Boursier G, Vukasovic I, Brguljan PM, Lohmander M, Ghita I, Bernabeu Andreu FA, et al. Accreditation process in European countries – an EFLM survey. 2016;54(4):545-51.
- Dhatt GS, Burnett D, Peters S, Van Rijswijk AW. A survey of non-conformances raised during accreditation inspections of medical laboratories in South Africa. *Accredit Qual Assur.* 2005;10(6):295-9.
- Gershy-Damet G-M, Rotz P, Cross D, Belabbes EH, Cham F, Ndiokubwayo J-B, et al. The World Health Organization African Region Laboratory Accreditation Process: Improving the Quality of Laboratory Systems in the African Region. *Am J Clin Pathol.* 2010 Sep 1;134(3):393-400.
- Mateta, P. et al. Implementing laboratory quality management in Africa and central Asia: a model for healthcare improvement. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 116, n. 11, p. 1077-1081, 1 nov. 2022.
- Garzon AC. Quality Management Systems in the Clinical Laboratories in Latin America. *EJIFCC.* 2015 Nov;26(4):216-20.
- Martelotte MC. Programa brasileiro de acreditação hospitalar: sua influência no credenciamento de hospitais em operadoras de planos de saúde. Rio de Janeiro. Dissertação (Mestrado em Administração Pública) – Escola Brasileira de Administração Pública e de Empresas da Fundação Getúlio Vargas; 2003.
- Agência Nacional de Saúde Suplementar (Brasil), Resolução Normativa ANS nº 510, de 30 de março de 2022. Dispõe sobre o Programa de Qualificação dos Prestadores de Serviços na Saúde Suplementar – QUALISS. Diário Oficial da União 31 de março de 2022.

26. SEBRAE. Data Sebrae: Indicadores [página da Internet]. Total de empresas por porte. 2021. Acesso em: 06 jan 2022. Disponível em: <https://datasebraeindicadores.sebrae.com.br/resources/sites/data-sebrae/data-sebrae.html#/Empresas>
27. Serviço de Apoio às Micro e Pequenas Empresas Bahia (SEBRAE Bahia). Estudo sobre Laboratórios Baianos de Análises Clínicas [documento da internet]. 2016. Acesso em: 10 jan 2022. Disponível em: [https://bibliotecas.sebrae.com.br/chronus/ARQUIVOS_CHRONUS/bds/bds.nsf/d4be1c3098d83ea75d50997f2c77b41a/\\$File/7368.pdf](https://bibliotecas.sebrae.com.br/chronus/ARQUIVOS_CHRONUS/bds/bds.nsf/d4be1c3098d83ea75d50997f2c77b41a/$File/7368.pdf)
28. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução nº. 50 de 21 de fevereiro de 2002. Dispõe sobre o Planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde. Diário Oficial da União 20 mar 2002; Seção 1.
29. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução nº. 302, de 13 de outubro de 2005. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para funcionamento de Laboratórios Clínicos. Diário Oficial da União 14 out 2005; Seção 1.
30. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução RDC nº 222, de 28 de março de 2018. Dispõe sobre os requisitos de Boas Práticas de Gerenciamento dos Resíduos de Serviços de Saúde. Diário Oficial da União 29 mar 2018; Seção 1.
31. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 63, de 25 de novembro de 2011. Dispõe sobre os Requisitos de Boas Práticas de Funcionamento para os Serviços de Saúde. Diário Oficial da União 28 nov 2011; Seção 1.
32. Sobrinho FM, Ribeiro HCTC, Manzo BF, Nunes SMV. Performance em processo de acreditação de hospitais públicos de Minas Gerais / Brasil: influências para a qualidade da assistência. *Enfermería Glob.* 2015;(37):298-309.
33. Quinto Neto A. Processo de acreditação: a busca da qualidade nas organizações de saúde. Porto Alegre: Dacasa Editora, 2000.

Análise das bulas de testes rápidos para o diagnóstico da sífilis adquirida

Analysis of the instructions for rapid tests for the diagnosis of acquired syphilis

Juliana Santos de Oliveira¹, Bruno de Souza Mayer², Allyne Cristina Grandó¹

¹ Universidade Luterana do Brasil, Curso de Biomedicina. Canoas, RS, Brasil.

² Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Biociências. Porto Alegre, RS, Brasil.

Resumo

Introdução: A sífilis é uma infecção sexualmente transmissível, sendo classificada em primária, secundária, latente e terciária. O uso de testes rápidos qualificados no diagnóstico da sífilis adquirida é de extrema importância em razão da diversidade de fabricantes de testes rápidos para o diagnóstico e da escassez em estudos que buscam analisar os parâmetros que conferem a qualidade dos testes. **Objetivo:** Comparar os parâmetros de seis bulas de testes rápidos para diagnóstico da sífilis adquirida. **Método:** Foram selecionadas e comparadas seis bulas de testes rápidos registrados pela ANVISA. **Resultados:** Todos os testes apresentaram sensibilidade e especificidade acima de 98%, dentro dos critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde. A acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo apresentam-se acima de 98% para os testes que forneceram informações suficientes para obter esses valores. É comum aos seis testes interferentes do kit em temperaturas variadas, validade, danos na embalagem, ciclos de congelamento e descongelamento e leitura do resultado após o tempo estimado, assim como a hemólise e a lipemia das amostras, citadas em quase todos os testes rápidos como interferentes. Apenas um teste não apresenta todos os dados necessários. **Conclusão:** Valores preditivo positivo, negativo e acurácia encontram-se altos. Sensibilidade e especificidade estão acima de 98%. Hemólise, lipemia e leitura após o tempo estimado são relatados como interferentes. Os testes apresentaram disparidade no número de amostras totais analisadas, o que compromete comparar os valores verdadeiro positivo e verdadeiro negativo entre eles, sendo necessária a padronização do número aproximado de testes.

Palavras-Chave: Sífilis; Sífilis Congênita; Sífilis Latente.

Abstract

Introduction: Syphilis is a sexually transmitted infection, being classified as primary, secondary, latent and tertiary. Because of the variety of manufacturers of rapid tests for diagnosis and the scarcity of studies that seek to analyze the parameters that confer the quality of the tests, the use of qualified rapid tests in the diagnosis of acquired syphilis is extremely important. **Objective:** To compare the parameters of six instructions for rapid tests for the diagnosis of acquired syphilis. **Method:** Six rapid test package inserts registered by ANVISA were selected and compared. **Results:** All tests exceeded the Ministry of Health's sensitivity and specificity criteria by more than 98%. For tests that provided enough information to calculate these values, accuracy, positive predictive value, and negative predictive value are all greater than 98%. It is common to the kit's six interfering tests at varying temperatures, validity, packaging damage, freezing and thawing cycles, and reading the result after the estimated time, as well as the hemolysis and lipemia of the samples, which are mentioned in almost all rapid tests such as interfering. Only one test provides insufficient information. **Conclusion:** The predictive values for positive, negative, and accuracy are all high. Sensitivity and specificity are both greater than 98%. Interfering factors include hemolysis, lipemia, and reading after the estimated time. The tests revealed a disparity in the number of total samples analyzed, hampered comparison of true positive and true negative values, necessitating standardization of the approximate number of tests.

Keywords: Syphilis; Congenital syphilis; Latent Syphilis.

Correspondência

Allyne Cristina Grandó

E-mail: allynegrando@gmail.com

Recebido em 09/08/2022 | Aprovado em 29/11/2022 | DOI: 10.21877/2448-3877.202200058

INTRODUÇÃO

A sífilis é uma infecção sexualmente transmissível (IST) causada pela bactéria Gram-negativa *Treponema pallidum*, pertencente ao grupo das espiroquetas. Sua infecção é caracterizada pelas suas fases, sendo elas: fase primária, secundária, latente e terciária. A sífilis também pode ser congênita, quando a gestante infectada transmite a infecção para o feto.⁽¹⁾

Caracterizada pela sua evolução lenta e manifestações clínicas rápidas, conforme a fase em que a sífilis está, seus sinais e sintomas serão característicos, assim como o período em que aparecem. Na sífilis primária, os sintomas podem aparecer de 10 a 90 dias após o contágio, com o aparecimento do cancro duro (ferida localizada).^(1,2) A sífilis secundária se manifesta entre seis semanas e seis meses após cicatrização do cancro duro, fase em que surgem manchas vermelhas no corpo, palmas das mãos e plantas dos pés. Na fase latente, a sífilis se torna assintomática, podendo apresentar algum sintoma das fases anteriores. Na sífilis terciária, suas manifestações podem surgir de três a dez anos após o contágio, apresentando lesões de mucosa, problemas ósseos, cardíacos e neurológicos e deixando sequelas como a neurosífilis, podendo levar a óbito.^(1,2) As manifestações clínicas da sífilis surgem e desaparecem sozinhas, causando a impressão de falsa cura, porém a infecção continua sendo transmitida nestes períodos de latência.⁽³⁾ Sua transmissão ocorre via relação sexual desprotegida com pessoa infectada ou contato direto com ferida causada pela bactéria nas fases primária e secundária, em transfusões sanguíneas ou vertical, no caso da sífilis congênita.^(1,2)

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 12 milhões de pessoas são atingidas pela sífilis no mundo, sendo um desafio persistente para os órgãos de saúde pública a níveis globais. No Brasil, estima-se que a população mais afetada pela infecção sejam as mulheres negras e jovens, na faixa etária entre 20 e 29 anos. Os casos da infecção deste grupo são representados por cerca de 14,4% dos casos notificados de sífilis adquirida e em gestantes. A representação do sexo masculino em comparação com a mesma faixa etária das mulheres é de 13,6%.⁽⁴⁾

Em 2010, as notificações da infecção por sífilis adquirida no Brasil eram de 2 casos a cada 100 mil habitantes, sendo este o ano em que se iniciou a notificação compulsória da sífilis. De 2010 a 2017, a taxa de casos notificados aumentou de 2 para 58,1 casos a cada 100 mil habitantes.⁽⁴⁾ Já no ano de 2020, foram notificados pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) 115.371 casos de sífilis adquirida; 61.441

casos de sífilis em gestantes; 22.065 casos de sífilis congênita e 186 óbitos decorrentes da sífilis congênita.⁽⁵⁾

O aumento das taxas de incidência pode ter relação com as alterações dos critérios para a definição dos casos notificados de sífilis adquirida, congênita e em gestantes. Uma das hipóteses para o aumento de casos foi a mudança na legislação que tornou a notificação da sífilis adquirida compulsória por intermédio da Portaria nº 2.472, de 31 de agosto de 2010, em consonância com a ampliação do uso de testes rápidos no Brasil.⁽⁵⁾

DIAGNÓSTICO

Os testes para diagnóstico da sífilis são divididos em exames diretos e testes imunológicos, sendo relacionados com o histórico do paciente e dados clínicos de anticorpos e antígenos detectados na realização dos testes laboratoriais. Conhecer os estágios da infecção, o progresso e a capacidade de cada teste em detectar a bactéria é de extrema importância para um desempenho adequado e obtenção de resultados fidedignos⁽⁶⁾. Para a escolha de qual teste será utilizado, é necessário considerar o estágio da sífilis e os testes que estão disponíveis para serem utilizados, de acordo com a Portaria nº 2012, de 19 de outubro de 2016 do Ministério da Saúde.⁽⁷⁾

Testes rápidos

A proposta de implantação dos testes rápidos para o diagnóstico da sífilis na atenção primária à saúde atribui-se à necessidade de qualificação do atendimento, menor complexidade para a interpretação dos resultados, isenção do uso de equipamentos e estrutura laboratorial, otimização do tempo para iniciar o tratamento e às medidas preventivas da transmissão vertical. Os testes rápidos para diagnóstico da sífilis são de grande importância para locais com infraestrutura precária e de difícil acesso aos serviços de saúde.⁽⁸⁾ Os testes rápidos para o diagnóstico da sífilis são testes treponêmicos, utilizados no momento da triagem e que detectam a presença de anticorpos antitreponêmicos circulantes no sangue.⁽⁶⁾

No Brasil, os testes rápidos comercializados e utilizados são de grande maioria imunocromatográficos, sendo o mais eficaz, ou de fluxo lateral, referentes à identificação de anticorpos treponêmicos. Para a realização destes testes, podem ser utilizadas amostras de sangue total obtidas através da coleta de punção venosa e digital, soro e plasma. O ensaio imunocromatográfico é prático e eficiente, o resultado é observado visualmente e tanto a leitura quanto a interpretação do resultado podem ser feitas em até 30 minutos.⁽⁹⁾

Os testes são fornecidos pelos programas de saúde do governo, unidades móveis, prontos-socorros, maternidades, e utilizados nos indivíduos em casos de violência sexual, em gestantes durante o pré-natal, no momento de internação para o parto, abortos espontâneos, dentre outras situações. Esses testes são utilizados como triagem. Quando reagentes, faz-se a confirmação através dos testes não treponêmicos, sendo aplicados por profissionais capacitados. O tratamento é iniciado após o resultado reagente do teste rápido.^(10,11)

Portanto, o objetivo deste trabalho foi analisar as bulas de testes rápidos para diagnóstico da sífilis adquirida disponibilizadas em plataforma *online*.

METODOLOGIA

Através da plataforma *online* foram selecionadas seis bulas de testes rápidos registrados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). A revisão da literatura foi efetuada nas bibliotecas eletrônicas Scielo, PubMed e BVS nos idiomas português e inglês, utilizando os seguintes descritores: Sífilis (*Syphilis*); Sífilis Congênita (*Congenital Syphilis*); Sífilis Latente (*Latent Syphilis*); Infecções Sexualmente Transmissíveis (*Sexually Transmitted Diseases*). Foram utilizados artigos dos últimos nove anos.

RESULTADOS

Das seis bulas selecionadas, foram avaliados os valores de falso positivo (FP), falso negativo (FN), verdadeiro positivo (VP) e verdadeiro negativo (VN), além dos parâmetros que caracterizam a qualidade e confiabilidade de um teste rápido, sendo eles: sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN),

acurácia e também interferentes do kit e da amostra. Na Tabela 1 são apresentados os resultados compilados da análise referente aos parâmetros.

Todos os testes obtiveram valores acima de 98% para sensibilidade, sendo que dois chegaram a 100%. Três testes apresentaram especificidade acima de 98% e três testes apresentaram 100%. Cinco testes apresentam 100% de VPP e um teste apresentou valor acima de 98%. Cinco testes apresentaram VPN acima de 98%, e um teste não fornece informações suficientes para a obtenção do valor deste parâmetro. A acurácia dos testes avaliados que apresentam esse valor encontra-se acima de 98%, sendo três destes testes com 100% e apenas um teste não forneceu informações suficientes para a obtenção do valor deste parâmetro.

Quanto aos interferentes, os testes rápidos descrevem em suas bulas que o armazenamento irregular do kit, reagentes e das amostras podem causar interferências no desempenho do teste, assim como exposição a elevadas temperaturas, múltiplos ciclos de congelamento e descongelamento, kit com a embalagem danificada e leitura dos resultados após o tempo estimado. Um dos testes informa apenas que dispensa refrigeração e armazenamento do kit em temperaturas específicas e a leitura do resultado até o tempo estimado. Com relação aos interferentes da amostra, dois testes citam hemólise e lipemia, um teste cita a hemólise como interferente em concentrações acima de 10g/L e lipídios acima de 30 g/L, um dos testes informa que as amostras de pacientes em tratamento com antirretrovirais ou antibacterianos podem causar interferências. Três testes informam que não foram identificadas reações cruzadas com outras infecções. Apenas um teste não possui informações sobre interferentes de amostra. Os interferentes analisados referentes ao kit e a amostra estão apresentados nas Tabelas 2 e 3.

Tabela 1

Comparativo entre as informações contidas nas bulas de testes rápidos para o diagnóstico da sífilis adquirida.

Nome comercial do teste	Fabricante do teste	Total de amostras analisadas	FP	FN	VP	VN	VPP	VPN	S (%)	E (%)	Acurácia (%)
Alere Determine Syphilis TP ⁽¹⁹⁾	Abbot Diagnostics Medical Co., Ltd.	600	NI	NI	NI	NI	100	NI	100	100	NI
DPP HIV Syphilis Assay ⁽¹⁶⁾	CHEMBIO Diagnostics Systems, INC	121	0	1	120	120	100	99,17	99,1	100	100
Imuno-Rápido SÍFILIS ⁽¹⁷⁾	Wama Produtos para Laboratório Ltda.	880	0	1	386	493	100	99,79	99,8	100	98,3
Onsite Sífilis Ab Combo ⁽²⁰⁾	CTK Biotec, Inc.	1055	0	2	320	735	100	99,72	100	99,7	99,8
SÍFILIS BIO ⁽¹⁸⁾	Quibasa -Química Básica Ltda.	990	0	1	396	594	100	99,83	99,9	99,8	100
TR DPP Sífilis ⁽¹⁵⁾	Bio - Manguinhos	644	5	7	294	350	98,03	98,03	98,3	98,0	100

Fonte: Elaborada pelo autor. FP: falso positivo; FN: falso negativo; VP: verdadeiro positivo; VN: verdadeiro negativo; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; S: sensibilidade; E: especificidade; NI: não informado.

Tabela 2

Interferentes do kit descritos nas bulas de testes rápidos para o diagnóstico da sífilis adquirida.

Nome comercial do teste	Interferentes do kit
Alere Determine Syphilis TP ⁽¹⁹⁾	Não necessita de refrigeração e condições de armazenamento de 2°C a 30°C. Leitura e interpretação do resultado em até 15 minutos.
DPP HIV Syphilis Assay ⁽¹⁶⁾	Uso de amostras diferentes das indicadas. Armazenamento fora da temperatura de 18°C a 30°C. Uso do kit após a data de vencimento. Embalagem danificada. Leitura e interpretação do resultado após 25 minutos.
Imuno-Rápido SÍFILIS ⁽¹⁷⁾	Exposição do kit a temperaturas elevadas, assim como diretamente ao sol. Não congelar os componentes do kit. Placa-teste mantida fora da temperatura de 2°C a 30°C. Diluente armazenado fora da temperatura de 2°C a 30°C. Congelamento. Não utilizar após data de vencimento. Leitura e interpretação do resultado após 15 minutos.
Onsite Sífilis Ab Combo ⁽²⁰⁾	Armazenar o teste fora da temperatura de 2°C a 30°C. Os controles positivos e negativos fora da temperatura de 2°C a 8°C. O dispositivo de teste é estável até a data de validade impressa na embalagem. Congelamento do kit ou exposição a temperaturas acima de 30°C. Leitura e interpretação do resultado após 15 minutos.
SÍFILIS BIO ⁽¹⁸⁾	Reagentes estocados fora da temperatura entre 2°C a 30°C, bem como o congelamento do kit em si ou exposição a altas temperaturas, pois causa deterioração. Presença de luz e umidade. Abrir o envelope de alumínio, para retirar o cassete sem ser para o momento do uso. Danos na embalagem. Não utilizar após data de vencimento. Leitura e interpretação dos resultados após 30 minutos.
TR DPP Sífilis ⁽¹⁵⁾	Armazenamento fora da temperatura de 15°C a 20°C. Uso de volumes de amostra superiores ao preconizado. Uso após data de vencimento. Embalagem danificada. Leitura e interpretação do resultado após 25 minutos.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 3

Interferentes da amostra descritos nas bulas de testes rápidos para o diagnóstico da sífilis adquirida.

Nome comercial do teste	Interferentes da amostra
Alere Determine Syphilis TP ⁽¹⁹⁾	Não informado.
DPP HIV Syphilis Assay ⁽¹⁶⁾	Paciente em tratamento com antirretrovirais para HIV. Terapia antibacteriana no tratamento da sífilis. Armazenamento fora da temperatura adequada de 2°C a 8°C. Não foram verificadas reações cruzadas.
Imuno-Rápido SÍFILIS ⁽¹⁷⁾	Hemólise, lipemia, icterícia, contaminação e diluição. Múltiplos ciclos de congelamento e descongelamento. Armazenamento fora das especificações descritas. Amostras conservadas inadequadamente em geladeira fora da temperatura de 2°C a 8°C. Amostras congeladas em freezer fora da temperatura de -20°C (soros e plasmas). Congelar amostras de sangue total.
Onsite Sífilis Ab Combo ⁽²⁰⁾	Lipemia severa, hemólise ou turbidez. No armazenamento mais prolongado, as amostras congeladas acima de -20°C. Múltiplos ciclos de congelamento e descongelamento. Amostras de sangue total armazenadas em refrigeração fora a temperatura de 2°C a 8°C, quando não testadas imediatamente. Testadas imediatamente após 24 horas de coleta.
SÍFILIS BIO ⁽¹⁸⁾	Hemólise com valores de hemoglobina até 10g/L não interfere na dosagem de sífilis. Não foram encontradas interferências significativas até 30g/L de lipídios, 0,2g/L de bilirrubina e 60g/L de proteínas. Não foi verificada nenhuma reação cruzada com HBsAg, HCV e HIV Amostras conservadas fora da temperatura de 2°C a 8°C por mais de 3 dias. Armazenamento após 3 dias, acima de -20°C.
TR DPP Sífilis ⁽¹⁵⁾	Não foi verificada reação cruzada com anticorpos do HIV. Armazenamento fora da temperatura de 15°C a 30°C. Múltiplos ciclos de congelamento e descongelamento.

Fonte: Elaborada pelo autor (2022).

DISCUSSÃO

Para a escolha de um teste com fins de diagnóstico é preciso estabelecer uma relação doença-teste, custo-benefício e as características do teste, como valores de sensibilidade e especificidade.⁽⁹⁾ De acordo com o Boletim Epidemiológico de Sífilis de 2021, no período de 2010 a junho de 2021 foram notificados mais de 917.473 casos de sífilis adquirida no Brasil.

⁽¹²⁾ Para a utilização dos testes rápidos no país, o Ministério

da Saúde estabelece valores mínimos sobre os parâmetros contidos nas bulas, sendo a sensibilidade de 94,5% e especificidade de 93%.⁽¹²⁾

Todas as bulas analisadas no presente estudo apresentaram valores de sensibilidade e especificidade superiores a 98%, sendo esses parâmetros de grande importância, visto que a sensibilidade é a porcentagem de resultados VP e a especificidade a porcentagem de resultados VN.⁽¹³⁾ Um teste que possui 100% de sensibilidade e especificidade remete a

ideia de maior eficiência, mas esta situação não é a ideal, pois sensibilidade e especificidade são parâmetros contrários. Os dois parâmetros devem apresentar valores diferentes, pois a sensibilidade sendo alta se sobressai em relação à especificidade, detectando mais cedo a presença de anticorpos contra o *Treponema pallidum*, podendo apresentar resultados FP visto possíveis interferências, como as reações cruzadas. O teste mais adequado deve ser aquele que possui alta sensibilidade e uma especificidade coerente.⁽¹⁴⁾

Das bulas analisadas, o teste que apresentou menor sensibilidade foi o TR DPP Sífilis,⁽¹⁵⁾ com 98,3%. Três testes, sendo eles DPP HIV Syphilis Assay,⁽¹⁶⁾ Imuno-Rápido SÍFILIS⁽¹⁷⁾ e SÍFILIS BIO,⁽¹⁸⁾ apresentaram sensibilidade de 99,1%, 99,8% e 99,9%, respectivamente. Os testes Alere Determine Syphilis TP⁽¹⁹⁾ e Onsite Sífilis Ab Combo⁽²⁰⁾ informam sensibilidade de 100%. Quanto ao parâmetro especificidade, três testes apresentaram o valor de 100%, sendo eles Alere Determine Syphilis TP,⁽¹⁹⁾ DPP HIV Syphilis Assay⁽¹⁶⁾ e Imuno-Rápido SÍFILIS.⁽¹⁷⁾ A menor especificidade verificada foi a do teste TR DPP Sífilis⁽¹⁵⁾ com 98,0%, estando acima do critério mínimo de 94% estabelecido pelo Ministério da Saúde. Os testes apresentam variação dos parâmetros entre os fabricantes, porém, de acordo com o Manual Técnico para o Diagnóstico da Sífilis, todos os testes se enquadram acima dos valores mínimos necessários para que o teste tenha qualidade, referente a estes parâmetros.⁽¹²⁾

No presente estudo foi verificado que apenas o teste Alere Determine Syphilis TP⁽¹⁹⁾ possui 100% de sensibilidade e especificidade, sendo similar a um estudo realizado por Bocoum et al.,⁽²¹⁾ em Burkina Faso, no continente africano. O estudo avaliou a sensibilidade e especificidade de quatro testes rápidos, incluindo o teste Alere Determine Syphilis TP,⁽¹⁹⁾ comparando os resultados com um teste padrão ouro, e avaliou as características operacionais dos testes entre os profissionais da saúde em uma maternidade. Quando analisada a Tabela 1, é possível verificar que dentre os testes estudados o Alere Determine Syphilis é o com menor quantidade de informações disponíveis, não apresentando diversos parâmetros utilizados para inferir a qualidade do mesmo, como por exemplo a acurácia, entretanto como demonstrado por Bocoum et al.,⁽²¹⁾ o teste Alere Determine Syphilis TP⁽¹⁹⁾ foi o mais sensível entre os quatro testes rápidos avaliados, com 93% de sensibilidade e 98% de especificidade.⁽²¹⁾

A avaliação da acurácia é feita através da comparação do resultado do teste com a acurácia de um teste padrão-ouro.⁽²²⁾ Os testes DPP HIV Syphilis Assay,⁽¹⁶⁾ SÍFILIS BIO⁽¹⁸⁾ e TR DPP Sífilis⁽¹⁵⁾ apresentaram acurácia de 100%. Os testes Imuno-Rápido SÍFILIS⁽¹⁷⁾ e Onsite Sífilis Ab Combo⁽²⁰⁾ apresentaram valor

de acurácia acima de 98%. Estudos mostram que quanto mais próximo de 100%, melhor a eficiência do teste utilizado.⁽²²⁾

Os VPP e VPN de um teste dependem da prevalência da doença investigada na população, ou seja, a porcentagem de indivíduos doentes ou não em uma população.⁽¹⁶⁾ Cinco testes apresentaram 100% de VPP, sendo eles Alere Determine Syphilis TP,⁽¹⁹⁾ DPP HIV Syphilis Assay,⁽¹⁶⁾ Imuno-Rápido SÍFILIS,⁽¹⁷⁾ Onsite Sífilis Ab Combo⁽²⁰⁾ e SÍFILIS BIO.⁽¹⁸⁾ Quanto ao VPN, cinco testes apresentaram valores acima de 98%, e apenas um teste não fornece informações suficientes para a obtenção deste parâmetro. Foi observado que o menor valor de VPN encontrado está no teste TR DPP Sífilis⁽¹⁵⁾ assim como o valor de VPP, apresentando o mesmo valor de 98,03% para os dois parâmetros. Estudos mostram que a variável distribuição da prevalência da sífilis pode estar ligada a diferentes cepas da bactéria, como também pode estar relacionada à população estudada, sendo o ideal testar na população onde o teste será aplicado.⁽²³⁾

É interessante destacar que o teste DPP HIV Syphilis Assay⁽¹⁶⁾ além de detectar a presença da infecção, confere a capacidade de detecção nas fases da sífilis primária, primária não tratada, secundária, secundária não tratada, latente e latente não tratada. Das 121 amostras analisadas, 120 foram reagentes. Comparadas a outros testes, confirmam como reativas as 121 amostras testadas, ou seja, apenas 1 resultado do teste DPP HIV Syphilis Assay⁽¹⁹⁾ foi não reagente, sendo este referente a fase secundária não tratada.

Foi observado que o teste TR DPP Sífilis⁽¹⁵⁾ possui o maior número de resultados FP (n= 5) e FN (n= 7), sendo 644 o número total de amostras analisadas, ou seja, das 644 amostras avaliadas, 5 indicaram a presença da infecção em pacientes que não possuem a doença e 7 indicaram ausência da infecção em pacientes infectados. O teste também possui o mesmo valor de 98,03% para VPP e VPN. Se a prevalência for alta, o número de infectados é superior ao número de indivíduos saudáveis, portanto, os valores de VP e VN serão superiores aos valores de FP e FN. Se a prevalência for baixa, o número de indivíduos saudáveis é superior aos de infectados, portanto os valores FP e FN serão superiores a VP e VN.⁽²⁴⁾ Os fabricantes não informam os locais onde foram realizados os testes.

Um estudo realizado em São Paulo no ano de 2014 estimou a prevalência de 7,0% de sífilis em moradores de rua e avaliou a viabilidade do uso de testes rápidos nessa população. Foram incluídos 1.405 voluntários no estudo. A taxa de prevalência de 7,0 % da sífilis esteve associada a práticas homossexuais com história prévia de IST e raça autorreferida não branca. A sensibilidade do teste rápido utilizado foi de 81,4%

e especificidade de 92,1%. O estudo mostra a importância do uso de testes rápidos com boa sensibilidade e especificidade para diagnosticar essa população.⁽²⁵⁾ Saber qual a população analisada na avaliação do desempenho de um teste rápido é essencial para que então se possa direcionar o uso de testes rápidos e criar estratégias de controle no combate à sífilis.⁽²⁵⁾ Apesar de os testes rápidos apresentarem alta sensibilidade, podem ocorrer resultados FP ou FN consequentes a interferências do kit ou da amostra. Cinco testes informam comumente que o armazenamento inadequado, ciclos de congelamento e descongelamento, uso do material após o vencimento e leitura do resultado após o tempo estimado são fatores que podem causar interferências.⁽²⁵⁾

Os testes Imuno-Rápido SÍFILIS,⁽¹⁷⁾ Onsite Sífilis Ab Combo⁽²⁰⁾ e SÍFILIS BIO⁽¹⁸⁾ informam que o armazenamento fora da temperatura de 2°C a 30°C pode causar interferências. Dois testes informam temperaturas diferentes no armazenamento, sendo eles DPP HIV Syphilis Assay,⁽¹⁷⁾ que relata interferências fora da temperatura de 18°C a 30°C, e o TRDPP Sífilis,⁽¹⁵⁾ fora da temperatura de 15°C a 20°C. Quanto ao tempo de leitura do resultado, os testes Alere Determine Syphilis TP,⁽¹⁹⁾ Imuno-Rápido SÍFILIS⁽¹⁷⁾ e Onsite Sífilis Ab Combo⁽²⁰⁾ informam que a leitura do resultado após 15 minutos causa interferências e consequente alteração na interpretação.

Já os testes DPP HIV Syphilis⁽¹⁶⁾ e TR DPP Sífilis⁽¹⁵⁾ informam leitura do resultado após 25 minutos como fator de interferência. O teste SÍFILIS BIO⁽¹⁸⁾ cita que a leitura após 30 minutos do teste pode causar interferências. O teste Alere Determine Syphilis TP⁽¹⁹⁾ informa apenas que seu kit não necessita de refrigeração e armazenamentos em temperaturas 2°C a 30°C e que a leitura do resultado deve ser feita em até 15 minutos. Estudos revelam que a exposição da amostra e do kit a temperaturas inadequadas pode deteriorar o material biológico, assim como a leitura após o tempo estimado pode alterar a função imunológica da amostra e prejudicar o desempenho do teste.⁽²⁶⁾

Tanto a hemólise quanto a lipemia são fatores citados nos testes Imuno-Rápido SÍFILIS e Onsite Sífilis Ab Combo como interferentes de amostra.^(17,20) O teste SÍFILIS BIO⁽²⁰⁾ indica que a hemólise em seu teste causa interferência em dosagens a partir de 10g/L e lipemia acima de 30g/L. O teste também cita que não foram verificadas interferências decorrentes de anticorpos contra o HIV, HbsAg e HCV. O teste Alere Determine Syphilis TP⁽¹⁹⁾ não informou interferentes da amostra.

De acordo com a literatura, a membrana do teste rápido em que se insere a amostra é feita de nitrocelulose e atua filtrando os glóbulos vermelhos do sangue, vistos como

elementos de interferência.⁽²⁷⁾ Entretanto, mesmo com a membrana agindo como um filtro, não se descarta a possibilidade de resultados FP e FN na presença de hemólise, lipemia e de anticorpos decorrentes da resposta a outras situações que podem causar reações cruzadas.⁽²⁷⁾

Os fatores pré-analíticos, como a qualidade da amostra biológica antes do processamento, podem causar variabilidade nos resultados do teste aplicado, assim como a falta de qualificação profissional para a execução dos testes rápidos. No estudo realizado por Abdalla et al. (2016), foi analisada uma amostra composta por 59 pessoas, divididas em dois grupos. No questionário aplicado, a pergunta referente à prevenção da hemólise das amostras mostrou que 95,8% do grupo de profissionais composto por técnicos em análises clínicas e enfermagem, sendo estudantes de Biomedicina e Enfermagem, souberam responder. A mesma pergunta foi aplicada ao outro grupo, composto de estudantes graduandos em Biomedicina e Enfermagem, e 50% erraram. O estudo ressalta a importância do conhecimento dos profissionais e estudantes sobre a fase pré-analítica, fase esta em que ocorrem erros causadores de interferências nos resultados, como a hemólise citada nos testes rápidos verificados.⁽²⁸⁾

Das seis bulas analisadas, nenhum dos testes rápidos apresentou informações sobre o período de janela imunológica, essencial para a detecção dos anticorpos, visto que a sífilis possui fases em que a produção de anticorpos varia, sendo determinante para a escolha do teste diagnóstico a ser utilizado. O Ministério da Saúde afirma que o HCV possui uma janela imunológica que pode equivaler a um período de até 90 dias, portanto seria importante que todas as bulas citassem um limite de detecção.⁽²⁹⁾

É importante salientar que além dos interferentes em comum, foi observado que apenas o teste DPP HIV Syphilis Assay⁽¹⁶⁾ pode ser utilizado também no diagnóstico do HIV. O teste informa que os pacientes em tratamento com antirretrovirais para HIV ou terapia antibacteriana no tratamento da sífilis podem causar interferências.

Essas interferências podem ocorrer em razão da quantidade reduzida de anticorpos em resposta ao tratamento combatente ao agente infeccioso. Logo, o resultado não reagente de um teste seguido destas situações, ou resultados FN, não exclui a possibilidade de existência da infecção, mas apesar dessa possibilidade o teste não verificou a presença de interferências.

O teste TR DPP Sífilis⁽¹⁵⁾ informa apenas que não foram detectadas reações cruzadas com anticorpos do HIV. As reações cruzadas associadas ao HIV podem ser observadas

em testes não treponêmicos, como o VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), em que se apresentaria uma titulação muito alta ou muito baixa dos anticorpos da sífilis, causando variações consecutivas nos resultados, podendo levar a resultados FN e dificultando o diagnóstico.⁽³⁰⁾ Metade dos testes não informa sobre reações cruzadas, sendo citadas em apenas três testes como possíveis interferentes decorrentes de infecções virais e que não foram detectados.

Os testes não treponêmicos positivam com mais tempo de infecção, como no final da fase primária e início da fase secundária da sífilis.⁽³⁰⁾ Com tratamento adequado, as titulações vão diminuindo, podendo ter títulos baixos em fases da sífilis latente, terciária e tardia.⁽¹⁶⁾ Já os testes rápidos treponêmicos são os primeiros a positivarem logo nos primeiros dias de infecção, porém os testes realizados em pacientes já curados, assim como os em tratamento adequado para a sífilis, permanecerão reagentes pelo resto da vida, caracterizando uma cicatriz sorológica e limitando o uso de testes rápidos no monitoramento da doença.^(14,30)

CONCLUSÃO

De acordo com os resultados analisados, conclui-se que os testes rápidos para o diagnóstico da sífilis adquirida apresentaram sensibilidade e especificidade dentro dos critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde. Os parâmetros de acurácia, VPP e VPN encontram-se altos para os testes que forneceram informações suficientes para a obtenção destes valores. Com relação aos interferentes do kit, a maioria dos testes refere-se a temperaturas variadas, validade, danos na embalagem, ciclos de congelamento e descongelamento e leitura do resultado após o tempo estimado, assim como à hemólise e à lipemia das amostras, citadas em quase todos os testes rápidos como interferentes. O valor dos resultados FP em sua maioria foram nulos e os valores FN foram baixos. O valor dos resultados VN encontram-se superiores aos valores de resultados VP.

O fato de cada fabricante utilizar um número total de amostras diferentes e um teste não informar esses parâmetros, impossibilita a avaliação da qualidade do teste e a obtenção de resultados fidedignos e reais na sua utilização. Frente a estes fatores, é importante ressaltar a necessidade de mudança na padronização dos critérios estabelecidos pela ANVISA para o registro e conseqüente comercialização dos testes rápidos no país. Além de fiscalizar e determinar um padrão de aprovação, para que, assim, todos os testes registrados tenham os mesmos critérios, podendo ser analisados frente

a um número mínimo e máximo de amostras analisadas e comparar os valores de VP e VN, trazendo maior fidelidade aos resultados e melhor atendimento à população.

REFERÊNCIAS

1. Lafetá KRG, Martelli Júnior H., Silveira MF & Paranaíba LMR. (2016). Sífilis materna e congênita, subnotificação e difícil controle. *Revista brasileira de epidemiologia*, 19, 63-74.
2. Tudor ME, Al Aboud AM, & Gossman W. (2021). *Syphilis*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
3. de Souza BC. (2017). Manifestações clínicas orais da sífilis. *Revista da Faculdade de Odontologia-UPF*, 22(1).
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de Sífilis. Secretaria de Vigilância em Saúde, 2018. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2018/boletim-epidemiologico-de-sifilis-2018>
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de Sífilis. Secretaria de Vigilância em Saúde, 2021. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2021/boletim-epidemiologico-de-sifilis-2021>
6. Freitas FLS, Benzaken AS, Passos MRLD, Coelho ICB & Miranda AE. (2021). Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: sífilis adquirida. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 30.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico Especial Sífilis, 2019. Número Especial, Out. 2019. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/outubro/30/Boletim-S--filis-2019-internet.pdf>
8. TELELAB. Infecções Sexualmente Transmissíveis. Cuidados na execução dos Testes Rápidos – Módulo 1- Compreendendo os Testes Rápidos. Florianópolis, UFSC, Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: www.telelab.aids.gov.br.
9. Gaspar PC, Bigolin Á, Alonso Neto JB, Pereira EDDS & Bazzo ML. (2021). Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: testes diagnósticos para sífilis. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 30, e2020630.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Diário Oficial da União. Seção 1- ISSN 1677-7042- Nº 202, quinta-feira, 20 de outubro de 2016. Gabinete do Ministro-PORTARIA No - 2012, De 19 de out de 2016.
11. Lopes ACMU, Araújo MALD, Vasconcelo LDPG, Uchoa FSV, Rocha HP & Santos JRD. (2016). Implementation of fast tests for syphilis and HIV in prenatal care in Fortaleza-Ceará. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 69, 62-66.
12. Brasil. Manual Técnico para Diagnóstico da Sífilis, 2021. Acesso em 30 de junho de 2022. Disponível em: <https://pncq.org.br/manual-tecnico-para-o-diagnostico-da-sifilis-2a-ed/>
13. Ferreira JC, & Patino CM. (2017). Entendendo os testes diagnósticos. Parte 1. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 43, 330-330.
14. De Freitas EO & Gonçalves TODF. *Imunologia, Parasitologia e Hematologia Aplicadas à Biotecnologia* (2015). Saraiva Educação SA.
15. Manual de Instruções de Uso do Kit TR DPP® Sífilis - Bio-Manguinhos, Manguinhos (RJ): Bio-Manguinhos e Fundação Oswaldo Cruz (FioCruz). Disponível em: http://siteantigo.suvisa.ba.gov.br/sites/default/files/vigilancia_epidemiologica/doencas_transmissiveis/arquivo/2013/09/10/Capacita%C3%A7%C3%A3oTR.TesteR%C3%A1pidoS%C3%ADfilis.pdf
16. DPP Syphilis Assay [bula] CHEMBIO Diagnostic Systems, INC. Nova York (EUA). Disponível em: <http://chembio.com/wp-content/uploads/2018/10/10-6307-0-IFU-DPP-HIV-Syphilis-EnglishFrenchSpanish-Rev-2.pdf>
17. Imuno-Rápido SÍFILIS [bula] São Carlos (SP): Wama Produtos para Laboratório Ltda. Disponível em: <https://www.wamadiagnostica.com.br/bulas/imuno-rapido/sifilis-total-1.pdf>
18. SÍFILIS BIO [bula] Belo Horizonte (MG): Quibasa – Química Básica Ltda. Disponível em: https://quibasa.bioclin.com.br/anexos/INSTRUCOES_SIFILIS.pdf

19. Instruções de Uso do Alere Determine Syphilis TP – Abbott Diagnostics Medical CO. Ltd., Japão. Disponível em: <https://www.alere.com/pt/home/product-details/determine-syphilis.html>
20. Onsite Sífilis Ab Combo [bula] San Diego, CA: CTK Biotech, Inc. Disponível em: <https://cdn.awsli.com.br/421/421482/arquivos/SIFILIS.pdf>
21. Bocoum FY, Ouédraogo H, Tarnagda G, Kiba A, Tiendrebeogo S, Bationo F, Liestman B, Diagbouga S, Zarowsky C, Traoré RO, Kouanda S. (2015). Evaluation of the diagnostic performance and operational characteristics of four rapid immunochromatographic syphilis tests in Burkina Faso. *African health sciences*, 15(2), 360-367.
22. McInnes MD, Moher D, Thoms BD, McGrath TA, Bossuyt PM., Clifford T, Cohen JF, Deeks JJ, Gatsonis C, Hooft L, Hunt HA, Hyde CJ, Korevaar DA, Leeftang MMG, Macaskill P, Reitsma JB, Rodin R, Rutjes AWS, Salameh JP, Stevens A, Takwoingi Y, Tonelli M, Weeks L, Whiting P, Willis BH. (2018). Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies: the PRISMA-DTA statement. *Jama*, 319(4), 388-396.
23. Giacani L, Ciccarese G, Puga-Salazar C, Dal Conte I, Colli L, Cusini M, Ramoni S, Delmonte S, D'Antuono A, Gaspari V, Drago F. (2018). Enhanced molecular typing of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* strains from four Italian hospitals shows geographical differences in strain type heterogeneity, widespread resistance to macrolides, and lack of mutations associated with doxycycline resistance. *Sexually transmitted diseases*, 45(4), 237.
24. Baratloo A, Hosseini M, Negida A & El Ashal G. (2015). Part 1: simple definition and calculation of accuracy, sensitivity and specificity.
25. Pinto VM., Tancredi MV, Alencar HDRD, Camolesi E, Holcman MM, Grecco JP, Grangeiro A, Grecco ETO. (2014). Prevalence of Syphilis and associated factors in homeless people of Sao Paulo, Brazil, using a Rapid Test. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 17, 341-354.
26. Araújo ECDO, Cohen JVFB. (2017). Erros da fase pré-analítica em análises clínicas. *Revista Saber Científico*, 6(1):1-10.
27. Filho GHH. Diagnósticos de imunoensaios de fluxo lateral por meio de reconhecimento de padrões [dissertação]. Curitiba (PR): Universidade Federal do Paraná, 2018.
28. Abdalla DR., dos Santos Resende IC, Fedrigo FAR, Pacheco JG, Siqueira PFB & Fajardo EF. (2016). Avaliação do conhecimento de estudantes e profissionais da saúde sobre a fase pré-analítica de amostras hematológicas. *Jornal de Ciências Biomédicas e Saúde*, 2(2), 4.
29. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 121 p.
30. BRASIL. Ministério da Saúde. Conitec – Testes para o diagnóstico da Sífilis. Relatório de Recomendação. Maio, 2015. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_Testes-IST_final.pdf

Rastreamento do câncer de colo do útero na Bahia: avaliação da cobertura, adesão, adequabilidade e positividade das citopatologias realizadas entre 2017 e 2021

Cervical cancer screening in Bahia: assessment of coverage, adherence, suitability and positivity of cytopathologies performed between 2017 and 2021

Emily Grazielle Azevedo Silva¹, Danyo Maia Lima¹, Berlley Silva Meira¹, Danilo Nascimento Costa¹

¹ Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Campus Jequié, Departamento de Ciências e Tecnologias. Jequié, BA, Brasil.

Resumo

Introdução: O câncer de colo do útero (CCU) é o quarto tipo de câncer mais comum entre mulheres e está, frequentemente, associado a uma infecção persistente do papilomavírus humano. **Objetivo:** Analisar os aspectos relacionados à cobertura, adesão, adequabilidade e positividade dos exames citopatológicos realizados para o rastreamento do CCU no estado da Bahia, nos últimos cinco anos. **Metodologia:** Estudo transversal, retrospectivo de abordagem descritiva, com dados coletados no Sistema de Informação do Câncer e disponíveis no DATASUS, entre os anos de 2017 a 2021, sendo a avaliação quantitativa feita a partir dos indicadores das citopatologias fornecidos pelo Instituto Nacional do Câncer. **Resultados:** No período de 2017 a 2021, foram registradas 1.969.259 citologias no estado da Bahia, entretanto, não foi alcançado o parâmetro estipulado pelo Ministério da Saúde (MS) para os indicadores de cobertura e adesão, demonstrando que muitas mulheres não são atendidas pelas ações de rastreio do CCU e/ou não realizam o exame com a periodicidade adequada. O indicador referente à adequabilidade das amostras se mostrou dentro do preconizado, sendo que o índice de positividade dos exames apresentou crescimento ao longo dos anos, apresentando pico no ano de 2020. As proporções de ASC/Alt e o indicador de HSIL se mantiveram dentro da meta pactuada pelo MS. **Conclusão:** Com os dados demonstrados, é possível inferir que as políticas públicas de rastreio e combate ao CCU bem como a qualidade das citologias no estado da Bahia, devem ser melhoradas de forma a se minimizar o número de casos dessa patologia.

Palavras-chave: Neoplasias do Colo do Útero. Programas de Rastreamento. Indicadores (Estatística).

Abstract

Introduction: Cervical Cancer (CC) is the fourth most common type of cancer among women and is often associated with a persistent infection of the Human Papilloma Virus. **Objective:** To analyze aspects related to coverage, adherence, adequacy and positivity of cytopathological tests performed for the screening of CC in the state of Bahia in the last five years. **Methodology:** Cross-sectional, retrospective study with a descriptive approach, with data collected in the Cancer Information System, and available in DATASUS, between the years 2017 to 2021, with the quantitative assessment made from the indicators of cytopathologies provided by the National Cancer Institute. **Results:** In the period from 2017 to 2021, 1,969,259 cytology were registered in the state of Bahia, however, the state did not reach the parameter stipulated by the ministry of health for the indicators of coverage and adherence, demonstrating that many women are not attended by the CC screening actions and/or do not perform the exam with adequate frequency. The indicator regarding the suitability of the samples proved to be within the recommended range, and the positivity index of the exams grew over the years, peaking in 2020. The ASC/Alt proportions, and the HSIL indicator remained within of the goal agreed by the MS. **Conclusion:** With the data shown, it is possible to infer that public policies for screening and combating CC, as well as the quality of cytology in the state of Bahia, must be improved, in order to minimize the number of cases of this pathology.

Keywords: Uterine Cervical Neoplasms. Mass Screening. Indicators (Statistics).

Correspondência

Danilo Nascimento Costa

E-mail: danilo.98nascimento@gmail.com

Recebido em 09/08/2022 | Aprovado em 09/01/2023 | DOI: 10.21877/2448-3877.202300059

INTRODUÇÃO

O câncer de colo do útero (CCU) é uma frequente e relevante neoplasia, de grande importância nas políticas públicas de saúde. Segundo dados da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (International Agency for Research on Cancer – IARC),⁽¹⁾ o CCU é o quarto tipo de câncer mais comum no mundo entre mulheres, tendo uma mortalidade elevada e variações entre faixas etárias.⁽²⁾

Para o desenvolvimento do câncer cervical, segundo Silva et al.,⁽³⁾ deve haver previamente uma infecção viral persistente do papilomavírus humano (HPV) interligada a fatores de risco, como atividade sexual precoce, multiplicidade de parceiros, tabagismo, número de partos, e ainda pode-se levar em consideração o histórico de Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) do portador, além de fatores socioeconômicos e baixa escolaridade, fatores de risco prevalentes, principalmente em países subdesenvolvidos ou com déficit em educação em saúde e em políticas públicas de assistência à mulher.

A persistência da infecção viral pelo papilomavírus humano de alta oncogenicidade causa uma replicação fora de ordem no epitélio cervical, ocasionando o envolvimento do tecido subjacente ou invasão de outras estruturas celulares.

⁽⁴⁾ As alterações escamosas que provocam lesões citológicas são classificadas como lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (*Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion* – LSIL) ou lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (*High-grade Squamous Intraepithelial Lesion* – HSIL), e as atipias escamosas são classificadas como atípicas de significado indeterminado (*Atypical Squamous Cells of Indeterminate Significance* – ASC-US) ou atípicas de significado indeterminado não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau (*Atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesions* – ASC-H).⁽⁵⁻⁷⁾

No Brasil, o rastreio do CCU é preconizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), nas redes de atenção básica à saúde para mulheres a partir dos 25 anos, que já possuem atividade sexual, até os 64 anos de idade.⁽⁸⁾ O câncer de colo do útero possui bons prognósticos, quando rastreado precocemente, e sua prevenção se dá mediante medidas de fácil execução e de baixo custo, como o exame preventivo ou Papanicolaou.

⁽⁹⁾ A citopatologia cervical é uma importante ferramenta para a detecção das lesões precursoras do câncer de colo do útero que, naquele momento, são tratáveis, resultando em significativo decréscimo da mortalidade, entretanto, para o cumprimento deste objetivo é necessário se atentar ao controle e à garantia de qualidade dos exames citológicos.⁽¹⁰⁾

O Instituto Nacional do Câncer (2019),⁽¹¹⁾ em sua última estimativa, prevê para o triênio de 2020-2022 um risco estimado de 15,43 casos de CCU a cada 100 mil mulheres no Brasil, tornando-o o segundo mais incidente na Região Nordeste (17,62/100 mil) do Brasil, antecedido apenas por tumores de pele não melanoma.

Sendo assim, frente à importância sanitária, a nível de saúde pública, do câncer de colo do útero e das infecções pelo HPV, o proposto trabalho tem como objetivo analisar os aspectos relacionados à cobertura, adesão, adequabilidade e positividade dos exames citopatológicos realizados para o rastreamento do CCU no estado da Bahia nos últimos cinco anos.

METODOLOGIA

Tipo de estudo

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, de abordagem descritiva, no qual analisou-se aspectos relacionados à cobertura e adesão das ações de controle do câncer de colo do útero, bem como a adequabilidade e positividade das citopatologias cervicais no período de 2017 a 2021, no estado da Bahia.

População de estudo

A população em estudo foi composta por mulheres residentes do estado da Bahia, no período de 2017 a 2021, atendidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS). A faixa etária alvo para avaliação de cobertura e adesão das ações de rastreamento do CCU e para os aspectos de adequabilidade e positividade das citopatologias foi de 25 a 64 anos, como preconizada pelo Ministério da Saúde (MS), a partir das Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento de Câncer do Colo do Útero.⁽¹²⁾ Para o estudo qualitativo da adesão, no que tange à periodicidade de realização do exame e ao qualitativo de positividade, no que se refere ao perfil das alterações, foram acrescentadas pacientes com idade inferior a 25 anos, a fim de entender a configuração destes pontos, além da faixa etária preconizada no Brasil.

Instrumentos da pesquisa

Foram utilizados os dados secundários do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATA-SUS) referentes aos exames citopatológicos do colo do útero e das lesões precursoras desta neoplasia, especificamente coletados do Sistema de Informação do Câncer (SISCAN). Também foram utilizados dados das projeções populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e da Ficha de Indicadores das Ações de Controle do câncer

de colo do útero, para o cálculo dos indicadores técnicos, disponibilizado pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA).⁽¹³⁾

Variáveis de estudo

No que se refere à análise de cobertura e adesão das ações de controle do CCU, foi calculada a proporção entre os exames citopatológicos feitos pela população feminina na faixa etária alvo e a periodicidade trienal dos exames citopatológicos realizados. Relacionando a adequabilidade e positividade das citologias cérvico-vaginais, foram calculadas a proporção de amostras insatisfatórias, índice de positividade (IP) entre os exames realizados, proporção de exames compatíveis com atipias de significado indeterminado em células escamosas (ASC) entre exames alterados e a proporção de resultados de lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) entre os exames. As fórmulas para o cálculo dos indicadores e os parâmetros, fornecidos pelo INCA, estão descritas na Tabela 1.

Ademais, foi incluída uma avaliação qualitativa do índice de positividade, a partir do perfil de alterações citológicas traçado de acordo com a distribuição percentual das atipias e lesões precursoras, segundo a faixa etária e do total dos exames alterados.

Análise de dados

Os dados coletados foram tabulados e avaliados por meio de gráficos e tabelas utilizando-se o programa Microsoft Excel® 2016.

Aspectos éticos

Desnecessária, portanto, a apreciação em Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), por não haver contato direto com o paciente, utilizando dados secundários de domínio público, respeitando, assim, os aspectos éticos da Resolução nº 510 de 07 de abril de 2016, do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo dados do SISCAN, o Brasil registrou, no período de 2017 a 2021, 24.481.110 exames citopatológicos realizados em mulheres na faixa etária de 25 a 64 anos, atendidas pelo SUS. Deste montante, a Região Nordeste, como descrito na Figura 1, realizou cerca de 7.552.817 citologias cérvico-vaginal, sendo o estado da Bahia responsável por 26% (n=1.969.259) dos exames realizados na região, seguido dos estados de Pernambuco (20%) (n=1.480.800) e do Ceará (15%) (n=1.112.524).

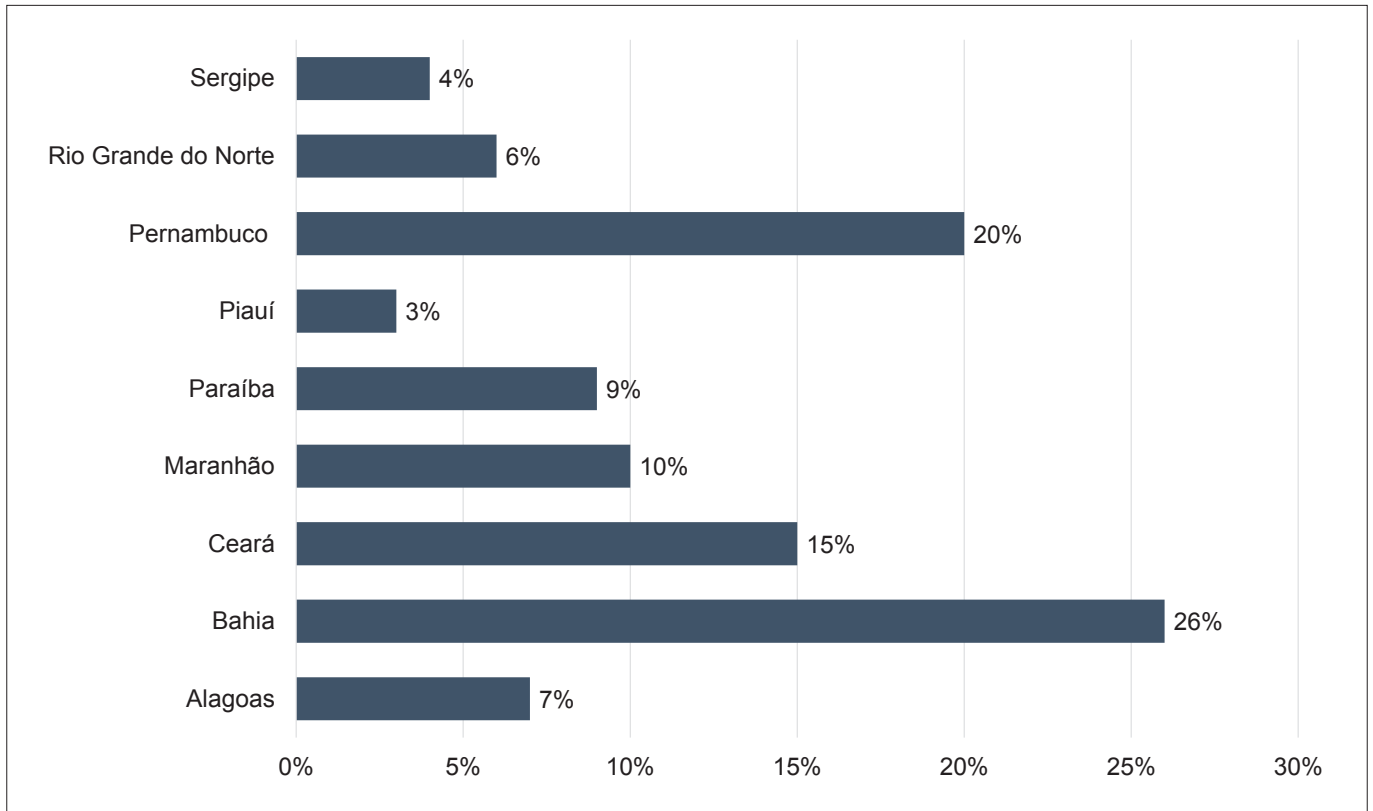
Tabela 1

Descrição dos indicadores técnicos, método de cálculo e fontes secundárias utilizadas.

Indicador Técnico	Método de cálculo (numerador/denominador)	Parâmetro	Fonte
Proporção de exames citopatológicos pela população feminina na faixa etária alvo	Número de exames citopatológicos de colo do útero em mulheres na faixa etária de 25 a 64 anos, residentes em determinado local e ano / (Número de mulheres de 25 a 64 anos, residentes no respectivo local e ano/3)	1	SISCAN e IBGE
Proporção da periodicidade trienal	Número de exames citopatológicos do colo do útero com relato de exame anterior há três anos, em mulheres na faixa etária de 25 a 64 anos, residentes em determinado local e ano X 100 / Número de exames citopatológicos do colo do útero com relato de exame anterior em mulheres de 25 a 64 anos, residentes no respectivo local e ano	85%	SISCAN
Proporção de amostras insatisfatórias	Número de exames citopatológicos do colo do útero insatisfatórios, em mulheres de 25 a 64 anos, em determinado local e período X 100 / Número de exames citopatológicos do colo do útero, em mulheres de 25 a 64 anos, no respectivo local e período	Menor que 5%	SISCAN
Índice de positividade (IP)	Número de exames citopatológicos do colo do útero com resultados alterados*, em mulheres de 25 a 64 anos, em determinado local e período X 100 / Número de exames citopatológicos satisfatórios, em mulheres de 25 a 64 anos, no respectivo local e período	Maior ou igual a 3%	SISCAN
Proporção de ASC entre exames citopatológicos alterados (ASC/Alt.)	Número de exames citopatológicos do colo do útero com resultado ASC, em mulheres de 25 a 64 anos, em determinado local e período X 100 / Número de exames citopatológicos do colo do útero alterados, em mulheres de 25 a 64 anos, no respectivo local e período	Menor que 60%	SISCAN
Proporção de HSIL entre os exames citopatológicos (HSIL/Sat.)	Número de exames citopatológicos do colo do útero com resultado HSIL**, em mulheres de 25 a 64 anos, em determinado local e período X 100 / Número de exames citopatológicos do colo do útero satisfatórios, em mulheres de 25 a 64 anos, no respectivo local e período	Maior ou igual a 0,4%	SISCAN

Fonte: INCA, 2014 (adaptado pelo autor). Legenda: SISCOLO: Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero; IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Dados obtidos na página do DATASUS.

Nota:* São considerados alterados os resultados: Células escamosas atípicas de significado indeterminado – ASC-US; células escamosas atípicas de significado indeterminado quando não se pode excluir lesão intraepitelial de alto grau – ASC-H; LSIL; HSIL; HSIL não podendo excluir microinvasão; carcinoma epidermoide invasor; AGC; AIS, adenocarcinoma invasor, células atípicas de origem indefinida e outras neoplasias. **Não inclui as lesões de alto grau em que não se pode afastar microinvasão.

**Figura 1**

Distribuição percentual por estado do número total de exames citopatológicos realizados por mulheres de 25 a 64 anos da Região Nordeste, entre 2017 a 2021

Fonte: SISCAN, 2022.

Cobertura e adesão às diretrizes técnicas nacionais de ações de controle do câncer de colo do útero

O levantamento dos dados disponibilizados pelo SIS-CAN evidenciou que entre os anos de 2017 e 2021 foram realizadas 1.969.259 citologias no estado da Bahia, sendo que, conforme demonstrado na Figura 2, observou-se uma progressão lenta, porém contínua, entre os anos de 2017 a 2019, de exames citopatológicos realizados. Entretanto, o ano de 2020 apresentou uma redução de 48,75% no número total de exames realizados, quando comparado ao do ano anterior, sendo observada uma nova progressão no ano subsequente. Esta tendência pode ser explicada, principalmente, pelas consequências referentes à pandemia mundial do Covid-19 e o seu impacto nas políticas públicas de saúde quanto à adesão e cobertura.

O surto causado pelo coronavírus (SARS-CoV-2) se espalhou pelo mundo rapidamente, de forma que, em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) elevou o estado da contaminação à pandemia de Covid-19,

sendo que, no mesmo mês, os casos confirmados de Covid-19 já haviam ultrapassado 214 mil em todo o mundo.⁽¹⁴⁾ A baixa realização de exames citopatológicos coincide com o momento em que muitos países implementaram uma série de intervenções, para reduzir a propagação do vírus e impedir o rápido desenvolvimento da pandemia, inclusive o Brasil.⁽¹⁵⁾

Diante das medidas restritivas, do fechamento de serviços essenciais e da realocação de recursos orientados pelo Ministério da Saúde para controle da infecção do SARS-CoV-2, o sistema de saúde brasileiro foi afetado diretamente durante a pandemia do Covid-19, com redução de cerca de 46,5% dos exames preventivos realizados pelo SUS no Brasil, fato que se alinha à tendência de redução apresentada pelo estado da Bahia no período.⁽¹⁶⁾ Os impactos deste adiamento ao rastreio, principalmente pela grande probabilidade de gerar consequências graves no futuro para os diagnósticos de CCU, poderão influenciar, sobretudo, medidas de prevenção secundária do câncer de colo do útero.⁽¹⁷⁾

A Figura 2, além da evolução do número de exames citopatológicos realizados, demonstra o indicador calculado através da proporção de exames citopatológicos do colo do útero realizados em mulheres de 25 a 64 anos e 13 das mulheres deste mesmo grupo etário residentes no mesmo local e período. Sendo assim, reflete de forma aproximada a capacidade de cobertura do exame, pressupondo a realização de um exame a cada três anos, segundo estabelecido pelas diretrizes nacionais, contribuindo, assim, para a avaliação quanto ao acesso da população feminina de faixa etária alvo à realização do preventivo.⁽¹³⁾

O estado da Bahia, no período estudado, não alcançou o parâmetro estipulado pelo MS para este indicador, apresentando valores inferiores a 1,0 em todos os anos. Entre 2017 e 2019, observa-se uma progressão, período em que foi alcançado o valor máximo de 0,34 (equivalente a 34,4 exames/100 mulheres/ano). Já o ano de 2020, como esperado por se tratar de um ano pandêmico, apresentou a menor proporção, de 0,17 (equivalente a 17,3 exames/100 mulheres/ano). Em 2021, o indicador aumentou novamente, chegando a 0,3.

Um estudo de 2019, sobre desigualdades regionais e sociais das capitais brasileiras na realização de exames citopatológicos, identificou que há disparidades, sobretudo em mulheres residentes da Região Nordeste do país.⁽¹⁸⁾ Em 2015, quando se avaliou os procedimentos da linha de cuidado do CCU, verificou-se uma produção inferior de citologias para a população alvo em todas as grandes regiões do país, entretanto, os maiores déficits ocorreram nas Regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste.⁽¹⁹⁾

Existem variáveis que se relacionam ao déficit da cobertura do exame preventivo, como as barreiras enfrentadas por mulheres que buscam a realização do exame pelo SUS, seja na marcação do exame ou no acesso ao serviço de saúde em áreas com grandes disparidades socioeconômicas, culturais e raciais, o que revela, ainda, algumas dificuldades organizacionais de planejamento e gestão, quanto às políticas públicas voltadas à saúde da mulher no Sistema Único de Saúde.⁽²⁰⁻²²⁾

Outros fatores podem ser associados à não adesão ao exame, principalmente no que se refere à falta de conhecimento de muitas mulheres sobre a importância do exame Papanicolaou, bem como sua periodicidade, ou por

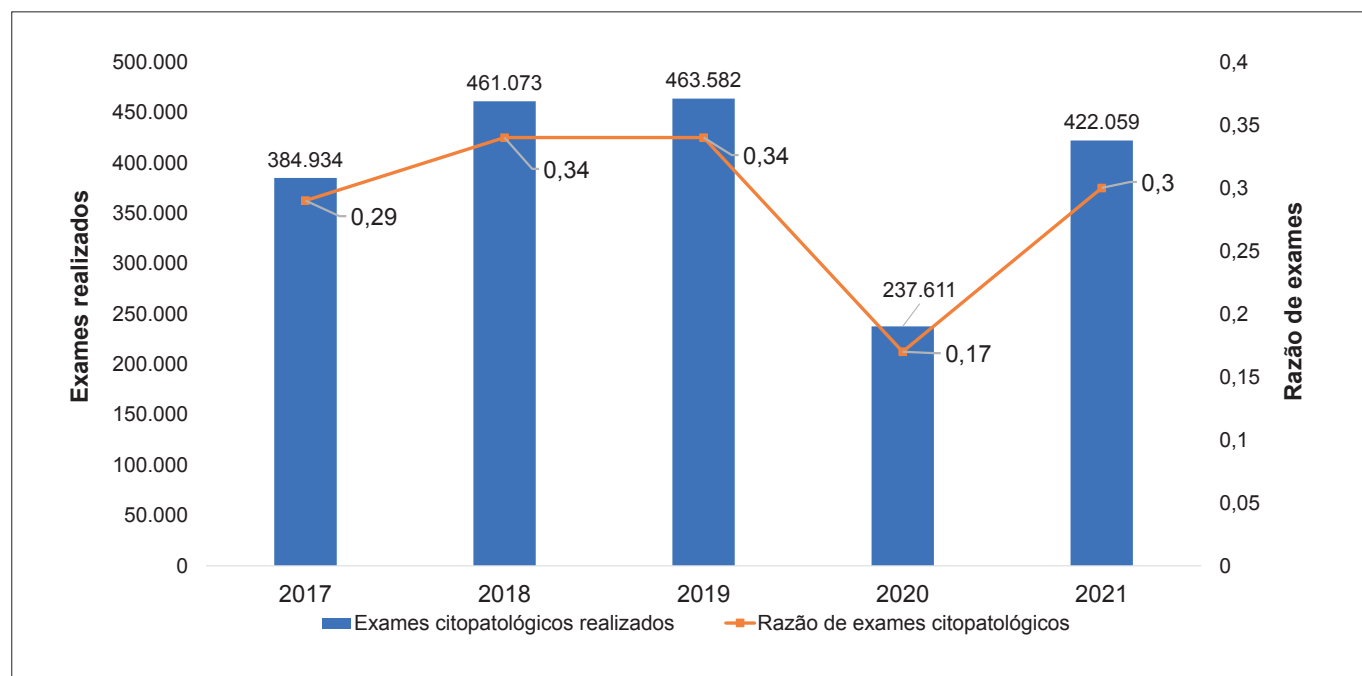


Figura 2

Distribuição da realização por ano e proporção de exames citopatológicos do colo do útero em mulheres de 25 a 64 anos e a população feminina da mesma faixa etária na Bahia no período de 2017 a 2021.

Fonte: SISCAN e IBGE, 2022.

desinteresse, vergonha, receios sobre o procedimento do exame ou até o medo de possíveis resultados positivos.⁽²³⁾ Entretanto, é importante destacar que este indicador reflete o número de exames restritos ao ambiente do SUS, e deste modo as baixas proporções podem evidenciar uma maior cobertura da saúde suplementar, interferindo na transparência da análise. Isto porque a quantidade de mulheres examinadas não pode ser quantificada de maneira total, já que uma boa parcela de exames preventivos é realizada na iniciativa privada ou em convênios particulares.^(22,24)

A periodicidade é um fator importante para o exame de rastreamento do CCU, estando preconizado pelo MS em mulheres a partir dos 25 anos que já iniciaram atividade sexual, até os 64 anos de idade, sendo realizado a cada três anos, quando não há histórico de lesões sugestivas ao CCU.⁽⁸⁾

O indicador relacionado à periodicidade trienal das citopatologias realizadas reflete o quantitativo de exames feitos a cada três anos entre o total de exames realizados no grupo alvo, contribuindo, assim, com a avaliação da adequação de exames citopatológicos de forma trienal, como recomendado pelo MS, qualificando a análise do indicador de proporcionalidade de exames citopatológicos pela população feminina na faixa etária alvo.⁽¹³⁾ Na sequência histórica

do período analisado, conforme na Figura 3, nota-se que a Bahia não esteve em nenhum ano dentro dos parâmetros de 85% estipulados pelo MS para este indicador.

Ao analisar este indicador de forma qualitativa observa-se, primeiramente, que o intervalo desde a última realização dos exames preventivos registrados na Bahia no período estudado é menor do que três anos, para a maioria das pacientes. Na faixa etária preconizada pelo MS (25 a 64 anos), 79,5% das pacientes fizeram o preventivo em um intervalo de até dois anos e apenas 12,3% realizaram o exame no intervalo de tempo recomendado pelas diretrizes nacionais, conforme a Tabela 2.

Ao analisar este excesso de exames fora da periodicidade preconizada, é importante ressaltar que o Instituto Nacional do Câncer recomenda a repetição do exame citopatológico em intervalos de até um ano para situações de amostras insatisfatórias ou para mulheres com exames alterados.⁽¹²⁾ Entretanto, o rastreamento do CCU no Brasil é feito de forma oportunista, ou seja, a realização do Papanicolaou é a partir da procura da paciente aos serviços de saúde. Estudos mostram que cerca de 20 a 25% das citopatologias do colo do útero ocorrem fora da faixa etária preconizada e metade delas com intervalos menores que três anos.⁽²⁵⁾

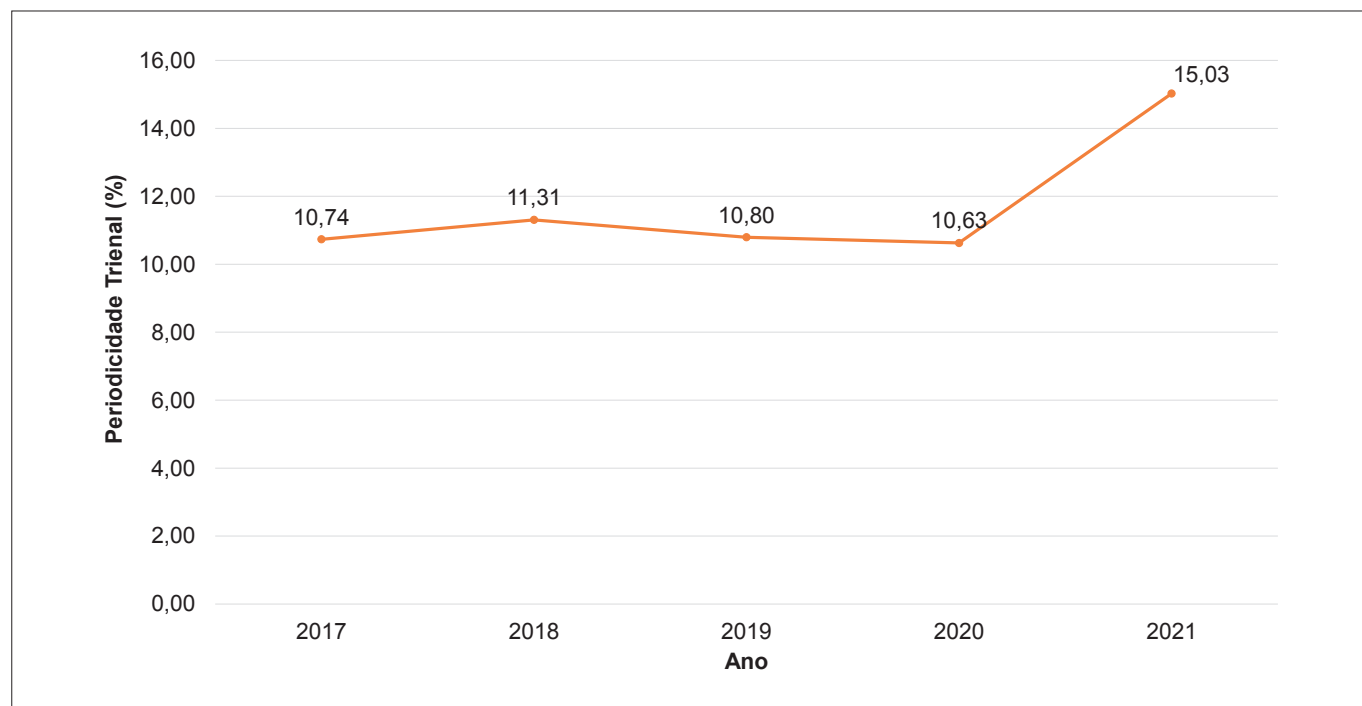


Figura 3

Periodicidade trienal de exames citopatológicos em mulheres de 25 a 64 anos na Bahia no período de 2017 a 2021.

Fonte: SISCAN, 2022.

Tabela 2

Periodicidade de exames citopatológicos do colo do útero entre mulheres menores de 25 anos e de 25 a 64 anos na Bahia no período de 2017 a 2021.

Periodicidade/ Faixa etária	< 25 anos		25 a 64 anos		65 anos ou mais	
	n	%	n	%	N	%
Mesmo ano	15.550	10,9%	90.383	5,5%	5.750	5,6%
1 ano	94.717	53,6%	718.884	43,7%	43.994	43,2%
2 anos	56.740	25,1%	497.813	30,3%	30.484	29,9%
3 anos	21.965	7,7%	202.829	12,3%	13.185	12,9%
4 anos ou mais	11.292	2,6%	133.893	8,1%	8.539	8,4%

Fonte: SISCAN, 2022.

Este fato corrobora com o presente estudo, pois o índice de mulheres que fazem o preventivo com periodicidade anual e estão abaixo dos 25 anos é de 53,6%, uma prevalência que precisa ser avaliada com atenção, visto que as lesões de menor grau são predominantes nesta faixa etária e tendem à regressão espontânea na maioria dos casos. Este achado pode sugerir que a repetição anual do exame nesta faixa etária pode não ser relevante, pois pode sobrecarregar os serviços de saúde, por super-rastrear um contingente de mulheres e comprometer o rastreamento de mulheres com maior possibilidade de lesões precursoras.⁽²⁶⁾

A realização do exame na faixa etária adequada e no período adequado é fundamental para um efetivo rastreamento do CCU, como demonstrado no estudo caso controle realizado no Reino Unido, onde Sasieni, Castanon e Cuzick⁽²⁷⁾ demonstram que 75% dos diagnósticos de CCU em mulheres de 20 a 24 anos eram precedidos de pelo menos um exame citopatológico anterior e as pacientes de 25 a 29 anos com diagnóstico de câncer invasivo não foram contempladas por exames de rastreamento antes dos 24 anos. Isto demonstra que, possivelmente, o rastreamento em mulheres com menos de 25 anos seja menos eficiente do que em mulheres na faixa etária alvo do MS, devido à baixa incidência do CCU nesta faixa etária.

Além do fator de baixa incidência do câncer nesta faixa etária, sobre o substancial sobretratamento destas mulheres e as questões de sobrecarregamento dos serviços de saúde há novas evidências a serem consideradas, como os impactos relacionados à morbidade obstétrica e neonatal com as intervenções no colo do útero em mulheres jovens e os impactos gerados na autoimagem e sexualidade a partir de diagnósticos de doenças sexualmente transmissíveis, ressaltando a necessidade de educação em saúde nesta população.^(12,28)

Entretanto, fatores de risco e o histórico da paciente, a exemplo das imunossuprimidas, também precisam ser avaliados na indicação do rastreamento, significando que não há impossibilidade de realizar o exame citopatológico em mulheres mais jovens ou mais idosas do que o preconizado, se a estas houver indicação.⁽²⁹⁾

Adequabilidade e positividade dos exames citopatológicos do colo do útero

A avaliação da qualidade da amostra examinada nas citopatologias é um indicador importante, pois indicará a adequabilidade da mesma para a análise, e é preconizado que se encontre abaixo de 5%.^(13,30) A satisfatoriedade da amostra depende da quantidade representativa de células no esfregaço, com representação do epitélio escamoso, de forma compulsória, e pode ter ou não a representação dos epitélios glandular e/ou metaplásico, além de serem fixadas e coradas, sendo possível chegar a uma conclusão diagnóstica. Os esfregaços são considerados insatisfatórios quando o material é acelular, hipocelular ou prejudicado pela presença de sangue, dentre outros fatores de obscurecimento que podem prejudicar a leitura da lâmina.^(31,32)

Como exemplificado na Tabela 3, a proporção de amostras insatisfatórias na Bahia, no período estudado, atingiu o valor máximo de 2,3% no ano de 2019. Nota-se um decréscimo de 0,4% entre os anos de 2020 e 2021. Um estudo acerca do monitoramento das ações de controle ao CCU, realizado pelo INCA, constatou que os maiores percentuais deste indicador são encontrados nas Regiões Nordeste e Norte do país.⁽³⁰⁾

Contudo, apesar do indicador de insatisfatoriedade ter permanecido dentro do parâmetro de análise em todo o período, a meta para esse indicador deve tender a zero para garantir a efetividade da ação de rastreamento e reduzir

a persistência de erros diretamente relacionados à coleta inadequada do material, além de otimizar recursos e evitar perdas ao sistema com a repetição do exame, dificultando a adesão de mulheres ao programa.^(22,30)

Relacionado a avaliação da positividade das citologias realizadas no estado da Bahia nos últimos cinco anos, foram calculados: o índice de positividade em amostras satisfatórias entre os exames alterados (IP); a proporção de exames compatíveis com atipias de significado indeterminado em células escamosas (ASC) entre exames alterados (ASC/Alt); e a proporção de resultados de lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) entre os exames satisfatórios (HSIL/Sat.), conforme exposto na Tabela 4.

O índice de positividade dos exames satisfatórios indica e monitora a prevalência de alterações celulares nos exames e a sensibilidade do processo de rastreamento de lesões precursoras na população em análise,⁽³³⁾ no qual apresentou crescimento ao longo dos anos, tendo em 2020 o maior valor obtido no período (3,1%), e também a mais expressiva alteração com relação ao ano anterior, com aumento de 0,4%, ao ser comparado com 2019.

Este crescimento neste intervalo de tempo é uma tendência que também pode ser observada no Brasil, a partir de um estudo do INCA e MS, no qual o IP subiu de 2,9%, em 2019, para 3,2%, em 2020.⁽³⁴⁾ Entretanto, a Bahia não atingiu a meta pactuada pelo MS para este indicador, que era de ser maior ou igual a 3%. A média da Bahia neste indicador foi de aproximadamente 2,7%, atingindo o parâmetro aceitável somente no ano de 2020 (3,1%), mostrando, nos demais anos, necessidade de aprimoramento.

No Brasil, entre os anos de 2012 e 2015, foram observados IP abaixo do esperado, implicando um processo de controle interno de qualidade não consolidado até aquele período, visto que índices de positividade muito baixos podem indicar a presença de falsos negativos pela incapacidade de monitoramento de alterações com graus de malignidade em potencial.⁽³⁵⁾

Na Bahia, Santos et al.⁽²²⁾ em um estudo transversal e retrospectivo, avaliaram o índice de positividade de 1,9% e 2,1%, nos anos de 2015 e 2016, respectivamente. Corroborando com os achados, Paula et al.⁽³⁶⁾ demonstraram a tendência acentuada de aumento da capacidade de identificação de lesões precursoras ao longo dos anos, através de investimentos para a qualidade das citopatologias.

O indicador de percentual de atipias de significado indeterminado em células escamosas (ASC), ou seja, possivelmente não neoplásicas (ASC-US) e as atipias escamosas de significado indeterminado quando não se pode afastar lesões intraepiteliais de alto grau (ASC-H) entre exames alterados (ASC/Alt), têm por finalidade monitorar o diagnóstico desta categoria, objetivando reduzi-lo ao mínimo, já que o ASC compõe um caso de limitação citológica, por não se tratar de uma única entidade biológica e possuir alterações celulares que ultrapassam a reatividade, mas não possuem critérios suficientes para lesão.^(13,32,33)

Neste contexto, as proporções de ASC/Alt na Bahia, no período estudado, foram satisfatórias, visto que em todos os anos foram inferiores a 60%, atingindo a meta preconizada pelo INCA e pelo MS.⁽¹³⁾ A média do indicador ASC/Alt foi de 55,5%, conforme mostrado na Tabela 4.

Tabela 3

Proporção de exames citopatológicos cérvico-vaginal com amostras insatisfatórias, em mulheres de 25 a 64 anos, no período de 2017 a 2021 na Bahia.

Indicador Técnico	2017	2018	2019	2020	2021	Média
Insatisfatórias	1,9%	1,9%	2,3%	2,2%	1,8%	1,8%

Fonte: SISCAN, 2022. Legenda: Insatisfatórios – Percentual de insatisfatórios em relação ao total de exames.

Tabela 4

Indicadores relacionados à positividade dentre os exames citopatológicos em mulheres de 25 a 64 anos, no período de 2017 a 2021 na Bahia.

Indicador Técnico	2017	2018	2019	2020	2021	Média
IP	2,5%	2,6%	2,7%	3,1%	2,8%	2,7%
ASC/Alt.	53,6%	52,6%	56,0%	57,9%	57,5%	55,5%
HSIL/Sat.	0,4%	0,5%	0,4%	0,5%	0,4%	0,4%

Fonte: SISCAN, 2022.

Legenda: IP – Percentual de Índice de Positividade; ASC/Alt. – Percentual de ASC em relação aos exames alterados; HSIL/Sat. – Percentual de lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL) em relação aos exames satisfatórios.

Uma análise em conjunto destes indicadores é de suma importância, isto porque o elevado IP pode estar atrelado ao ASC/Alt⁽³³⁾ e, desta forma, qualificaria a positividade dos laboratórios do estado em identificar as lesões pré-cancerosas. Na Bahia, ao analisar o conjunto destes indicadores, somente o ano de 2020 obteve os dois parâmetros pactuados, demonstrando a baixa capacidade dos laboratórios na identificação de lesões precursoras no estado, no período estudado.

As lesões intraepiteliais de alto grau também precisam ser evidenciadas quando se refere à capacidade dos laboratórios em detecção das lesões precursoras do CCU, pois as HSIL são consideradas lesões verdadeiramente precursoras ao CCU, por apresentarem um potencial de progressão elevado, o que as torna o principal objetivo para uma prevenção secundária.⁽³³⁾ O indicador de HSIL, entre os exames satisfatórios, mede a capacidade de detecção da lesão de maior grau, e o percentual deve ser igual ou superior a 0,4 %.^(13,37)

Na Bahia, a média deste indicador foi 0,4%, o que mantém satisfatória a meta pactuada pelo MS. Os maiores índices encontrados foram nos anos de 2018 e 2020, com 0,5% em ambos. Entretanto, dados retirados do SISCAN/DATASUS apontam que para o Brasil, entre 2017 a 2021, a média de HSIL/Sat foi de aproximadamente 0,3% entre mulheres de 25 a 64 anos⁽³⁸⁾ demonstrando baixa capacidade de detecção

ao HSIL, principalmente quando comparado a países com rastreamentos considerados bem sucedidos, que já tiveram índices de detecção de HSIL acima da média, como no Canadá (0,6%), na Noruega (1,14%) e no Reino Unido (1,2%).⁽³⁹⁻⁴¹⁾

Perfil das alterações citológicas

O estudo dos indicadores de qualidade, no que se refere à proporção de positividade das amostras, pode ser qualificado a partir do perfil das alterações citológicas mais frequentes entre as mulheres assistidas. Sendo assim, foram inicialmente calculados a distribuição percentual das atipias e lesões precursoras do CCU em mulheres segundo a faixa etária, com menos de 25 anos, e as preconizadas pelo MS (25-64 anos), para a realização da citologia do colo do útero durante os últimos cinco anos e a distribuição percentual das atipias de acordo com os exames alterados, conforme elencado na Tabela 5.

Ao analisar, primeiramente, as atipias escamosas (ASC), as ASC-US apresentaram a maior prevalência dentre todos os exames alterados, com 37,79% (n=23.996), sendo mais prevalente na faixa etária dos 35 a 44 anos com 26,5% (n=6.349). Já as ASC-H possuíam distribuição bem menor que as ASC-US, cerca de 15,61% (n=9.915), e a faixa etária com maior percentual foi a mesma, entre 35 a 44 anos, com 26,2% (n=2.594).

Tabela 5

Alterações citológicas segundo faixa etária em exames citopatológicos do colo do útero observadas em pacientes na Bahia, no período de 2017 a 2021.

Lesões e atipias escamosas segundo faixa etária	Percentual (%)										
	< 25 anos		25 -34 anos		35-44 anos		45-54 anos		55-64 anos		
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	
ASC – US	4.600	19,2	5.971	24,9	6.349	26,5	4.725	19,7	2.351	9,8	23.996 (37,79)
ASC – H	1.042	10,5	2.072	20,9	2.594	26,2	2.421	24,4	1.786	18,0	9.915 (15,61)
LSIL	4.681	32,4	4.244	29,4	3.418	23,7	1.590	11,0	502	3,5	14.435 (22,73)
HSIL	908	9,0	2.958	29,4	3.347	33,3	1.744	17,3	1.103	11,0	10.060 (15,84)
HSIL microinvasor	12	1,7	118	16,9	231	33,1	161	23,1	175	25,1	697 (1,10)
Carcinoma Epiderm. Invasor	1	0,4	18	6,6	90	33,2	79	29,2	83	30,6	271 (0,43)
Lesões e atipias glandulares segundo faixa etária											
	< 25 anos		25 -34 anos		35-44 anos		45-54 anos		55-64 anos		
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	
AGC NEO	36	5,0	171	23,8	232	32,4	194	27,1	84	11,7	717 (1,13)
AGC SOE	280	8,6	728	22,3	1139	34,8	839	25,7	283	8,7	3269 (5,15)
Adenocarcinoma <i>in situ</i>	1	1,2	13	15,7	36	43,4	18	21,7	15	18,1	83 (0,13)
Adenocarcinoma Invasor	5	8,6	12	20,7	16	27,6	10	17,2	15	25,9	58 (0,09)

Fonte: SISCAN, 2022.

Legenda: ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado; ASC-H: células escamosas atípicas de significado indeterminado, não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau; LSIL: lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; HSIL: lesão intraepitelial escamosa de alto grau; HSIL microinvasor: lesões de alto grau em que não se pode afastar microinvasão. AGC-SOE: células glandulares atípicas sem outras especificações; AGC-NEO: células glandulares atípicas provavelmente neoplásicas; Carcinoma Epidermoide invasor.

Através destes dados é possível qualificar o indicador ASC/Alt na Bahia, anteriormente discutido, observando a grande prevalência de sua distribuição e entender por que a média deste indicador no período estudado sempre é limítrofe à meta pactuada. Além disto, a predominância total de ASC é de 53,4% (n=33.911) dentre os exames alterados, ou seja, em mais da metade dos diagnósticos foram constatadas limitações citológicas.

Os percentuais de ASC-US e de ASC-H, quando elevados, refletem um indicativo de problemas tanto nas amostras quanto na análise destas citologias, o que evidencia a necessidade de treinamento aos profissionais para uma melhor avaliação desta categoria quanto aos critérios necessários. Outrossim, mulheres com diagnóstico de ASC necessitam de repetição, objetivando uma melhor investigação diagnóstica, ou encaminhamentos a colposcopias, implicando um aumento de custos da rede assistencial.^(33,37,42)

No que se refere às lesões escamosas, há um maior percentual de LSIL entre mulheres com menos de 25 anos, com 32,4% (n=4681) do total de casos, seguida da faixa etária de 25 a 34 anos com 29,4% (n=4244) dos casos. Um menor percentual, no entanto, é observado entre mulheres de 55 a 64 anos, com apenas 3,5% (n=502). Há uma convergência entre os dados do estado da Bahia e os do Brasil a respeito da prevalência dos casos de LSIL, pois dados do SISCAN revelam, no período estudado, 64.416 registros de casos de LSIL entre mulheres com faixa etária abaixo de 25 anos, de um total de 216.976 casos.⁽³⁸⁾

Dados da literatura correlacionam a predominância das infecções por HPV e as lesões de baixo grau antes dos 25 anos, as quais regredem espontaneamente. Cerca de 75% das LSIL regredem após 24 meses e apenas 0,2% das mulheres com essa alteração citológica evoluem para o carcinoma invasor, o que explica a não compulsoriedade de realização do rastreamento entre mulheres com menos de 25 anos.^(12,43-45) Pedrosa et al.⁽⁴⁶⁾ já haviam relatado a equivalência de mais da metade das lesões de baixo grau em mulheres mais jovens, sendo mais comum do que em mulheres adultas, cerca de 2,9 vezes.

A frequência elevada de lesões precursoras em adolescentes pode estar correlacionada, principalmente, à exposição precoce aos fatores de risco, sendo eles iniciação sexual precoce e multiplicidade de parceiros, que antecipam o desenvolvimento de câncer do colo do útero, revelando a necessidade da priorização dos fatores de risco às ações de prevenção.⁽⁴⁷⁾

Já as informações relacionadas ao HSIL, segundo a faixa etária na Bahia, entre 2017 a 2021, revelaram a maior predominância deste tipo de lesão entre mulheres de 35 a 44

anos, com 33,3% (n=3347) dos casos, seguida da faixa etária de 25 a 34 anos com 29,4% (n=2958). Ademais, relacionado a lesão de alto grau, onde não se pode excluir micro invasão (HSIL microinvasor), observa-se baixa predominância quando em comparação com outras atipias escamosas elencadas com cerca de 1,10% (n=697), porém com faixa etária mais predominante entre os 35 e 44 anos, com 33,1% do total de casos desta lesão.

As lesões de alto grau possuem grande potencial de progressão ao CCU, sendo o objetivo principal na prevenção secundária encontrar este achado.⁽¹⁾ Dados da literatura indicam que cerca de 40% das HSIL não tratadas evoluirão para câncer invasor em um período de até 10 anos.⁽¹⁰⁾ Dados retirados do SISCAN, referentes ao período de 2017 a 2021, em escala nacional, se assemelham à frequência desta lesão no estado da Bahia, segundo a faixa etária, no qual evidenciaram 33.153 casos de mulheres com HSIL, entre 30 a 39 anos, de um total de 86.213 casos de HSIL no período.⁽³⁸⁾

Quanto às atipias glandulares das amostras alteradas na Bahia, no período de 2017 a 2021, se apresentaram pouco prevalentes, sendo que, se somadas, representam cerca de 6,5%. Na literatura, desde 2013 observa-se no Brasil a baixa prevalência deste diagnóstico com taxa de 0,13% dentre todos os exames realizados e 4,7% dentre os alterados.⁽¹²⁾ Um estudo acerca da significância das atipias de células glandulares (AGC) em esfregaços cérvico-vaginais constatou que estes achados são, sim, pouco prevalentes na população em geral, cerca de 0,815%, e que a maior incidência é constatada em mulheres mais idosas, com média etária entre 40 e 54,9 anos.⁽⁴⁸⁾

Esta perspectiva assemelha-se aos dados do estudo, isto porque a atipia glandular que obteve maior percentual foram as células glandulares atípicas sem outras especificações (AGC-SOE) com 5,15% (n=3.269) sendo a faixa etária de 35 a 44 com maior prevalência desta atipia, com cerca de 34,8% (n=1.139). As células glandulares atípicas provavelmente neoplásicas (AGC-NEO) foram as segundas mais prevalentes dentre as glandulares, com 1,13% (n=717), sendo mulheres com a faixa etária de 35 a 44 anos a mais prevalente, com 32,4% (n=232).

Os carcinomas invasores podem ser compreendidos por epidermoide, que acomete o epitélio escamoso e é mais incidente, e o adenocarcinoma, de menor incidência, acomete o epitélio glandular.^(49,50) Dentre as lesões escamosas o carcinoma epidermoide invasor possui o mais baixo percentual 0,43% (n=271), acometendo principalmente as faixas etárias de 35 a 44 anos com 33,2% (n=90); 45 a 54 anos com 29,2% (n=79) e 55 a 64 anos com 30,6% (n=83).

Neste sentido, também, dentre os adenocarcinomas, *o in situ* possui maior prevalência, com 0,13% (n=83) do total de alterações e com faixas etárias prevalentes, principalmente entre 35 e 44 anos, com cerca de 43,4% (n=36) nesta categoria. O adenocarcinoma invasor é o menos frequente, com 0,09% (n=58) dos exames alterados na pesquisa, e também apresenta como a faixa etária mais frequente 35 a 44 anos, com 27,6% (n=16) e entre 55 a 64 com 25,9% (n=15). No estudo da literatura, esses dados são validados, pois já foi descrito que o adenocarcinoma *in situ* é mais prevalente nos 25 a 40 anos, e dos 48 a 55 anos o adenocarcinoma invasor.⁽²⁾

CONCLUSÃO

Os resultados apontam baixa capacidade de cobertura e adesão das citopatologias no estado da Bahia, bem como positividade das citologias abaixo do que a preconizada, apesar da adequabilidade das amostras serem satisfatórias durante o período. Estes achados permitem inferir a existência de limitações no programa de prevenção ao câncer de colo do útero no estado, evidenciando a necessidade de aprimoramento tanto da oferta, com o direcionamento adequado da faixa etária e periodicidade do exame garantindo acesso à população alvo, como da qualidade dos exames, com o fortalecimento de ações de capacitação profissional.

REFERÊNCIAS

1. International Agency for Research on Cancer. Cancer today. WHO [Internet]. 2020. Citado em: 2021 set 29. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
2. Vaz GP, Bitencourt EL, Martins GS, Carvalho AAB de, Reis Júnior PM. Perfil epidemiológico do câncer de colo de útero na Região Norte do Brasil no período de 2010 a 2018. Revista de Patologia do Tocantins [Internet]. 2020. Citado em: 2021 set 31; 7(2): p. 114-117. Disponível em: <https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/patologia/article/view/8750>.
3. Silva JI da, Rodrigues EG dos A, Barros JMR, Silva RCG da, Peres AL. Fatores de risco associados ao desenvolvimento de alterações cervicouterinas em mulheres que realizam exame citopatológico. Arquivos de Ciências da Saúde [Internet]; 2018. Citado em: 2021 set 27; 25(2): p. 38-41. Disponível em: <https://www.cienciasdasaude.famerp.br/index.php/racs/article/view/1033>.
4. Instituto Nacional de Câncer. Detecção precoce do câncer. Rio de Janeiro: INCA [Internet]; 2021. Citado em: 2021 set 28. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/deteccao-precoce-do-cancer.pdf>.
5. Wang Y, Cai YB, James W, Zhou JL, Rezhake R, Zhang Q. Human papillomavirus distribution and cervical cancer epidemiological characteristics in rural population of Xinjiang, China. Chin Med J (Engl) [Internet]. 2021. Citado em: 2021 set 31; 134(15): p.1838-1844. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34267066/>.
6. Nascimento M do DSB, Vidal FCB, Silva MACN da, Batista JE, Lacerda Barbosa M do C, Muniz Filho WE, et al. Prevalence of human papillomavirus infection among women from quilombo communities in northeastern Brazil. BMC Women's Health [Internet]. 2018. Citado em: 2021 set 30; 2;18(1). Disponível em: <https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-017-0499-3#citeas>.
7. Fernandes F, Furtado Y, Russomano F, Silva KS, Silveira R, Faria P, et al. Diagnóstico Citopatológico de ASC-US e ASC-H no Serviço Integrado Tecnológico em Citologia do INCA. Revista Brasileira de Cancerologia [Internet]. 2012. Citado em: 2021 set 28; 58(3): p.453-9. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/9061>.
8. Lodi BN, Neiva GM, Lodi CT da C. Avaliação do perfil epidemiológico das mulheres portadoras de lesões precursoras do câncer do colo do útero em um ambulatório universitário. Revista Interdisciplinar Ciências Médicas [Internet]. 2021. Citado em: 2021 set 29; 5(1), p.30-35. Disponível em: <http://revista.fcmmg.br/ojs/index.php/ricm/article/view/470>.
9. Ramos ME, Sanchez JJ, Santos LA. A ação das políticas públicas na prevenção do câncer do colo do útero e mama na atenção básica em Salvador – BA. Revista Enfermagem Contemporânea [Internet]. 2016. Citado em: 2021 set 30. 26;5(1). Disponível em: <https://www5.bahiana.edu.br/index.php/enfermagem/article/view/410>.
10. Tavares CMA, Prado ML do. Pesquisando a prevenção do câncer ginecológico em Santa Catarina. Texto & Contexto - Enfermagem [Internet]. 2006; 1; 15: p.578-86. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/xSL5Qt9zLncTGVHNKQQPv/abstract/?lang=pt>.
11. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA [Internet]; 2019. Citado em: 2021 set 28. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>.
12. Instituto Nacional do Câncer. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2. ed. rev. atual. – Rio de Janeiro: INCA [Internet], 2016. Citado em: 2021 set 28. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/diretrizesparaorastreamentodocancerdocolodoutero_2016_corrigido.pdf. Acesso em: 28 set. 2021.
13. Instituto Nacional do Câncer. Ficha técnica de indicadores das ações de controle do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: INCA [Internet], 2014. Disponível em: [inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/ffichatecnicaindicadorescolo14.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/ffichatecnicaindicadorescolo14.pdf).
14. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. [Geneva: World Health Organization; [Internet] 2020. Citado 2022 janeiro 13. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
15. Kupferschmidt K, Cohen J. Can China's COVID-19 strategy work elsewhere?. Science [Internet]. 2020;367(6482):p.1061-1062. doi:10.1126/science.367.6482.1061.
16. Dal'Negro SH. Impacto da pandemia da COVID-19 no rastreamento e diagnóstico do câncer do colo do útero no Brasil. acervodigitalufprbr [Internet]. 2022; Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/handle/1884/73987>.
17. Jach R, Mazurek M, Trzeszcz M, Zimmer M. Possible deferral of diagnostic and therapeutic procedures for patients with abnormal screening tests results in cervical cancer secondary prevention in current SARS-CoV-2 pandemic Interim guidelines of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians and the Polish Society of Colposcopy and Cervical Pathophysiology. Ginekologia Polska [Internet]. 2020;91(7): p.428–31. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32779165/>.
18. Schäfer AA, Santos LP, Miranda VIA, Tomasi CD, Soratto J, Quadra MR, et al. Desigualdades regionais e sociais na realização de mamografia e exame citopatológico nas capitais brasileiras em 2019: estudo transversal. Epidemiologia e Serviços de Saúde [Internet]. 2021;30(4).

19. Ribeiro CM, Silva GA e. Avaliação da produção de procedimentos da linha de cuidado do câncer do colo do útero no Sistema Único de Saúde do Brasil em 2015*. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* [Internet]. 2018 Mar;27(1).
20. Lopes VAS, Ribeiro JM. Fatores limitadores e facilitadores para o controle do câncer de colo de útero: uma revisão de literatura. *Ciência & Saúde Coletiva* [Internet]. 2019 5; 24: p.3431-42. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/csc/2019.v24n9/3431-3442/pt/>.
21. Moraes AL de J, Passos TS, Santos DMS, Nunes MAP, Vargas MM, Oliveira CC da C. Percepção de mulheres sobre a atenção primária no âmbito da política do câncer de colo uterino no estado de Sergipe/Women's perception about primary healthcare within the scope of cervical cancer policies in the state of Sergipe. *Ciência, Cuidado e Saúde* [Internet]. 2017; 5;16(2). Disponível em: <https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/CiencCuidSaude/article/view/22920>.
22. Santos BL, Costa ÉSBO, Moreira GD, Andrade MBA, Santos N de A, Ximenes TP de M. Análise de citopatologias cérvico-vaginal realizadas na Bahia entre 2015-2019: Indicadores Técnicos. *Research, Society and Development* [Internet]. 2021; 25;10(12):e404101220609–e404101220609. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/20609>
23. Silva TRS, Santos JCM, Oliveira JS, Abreu VPL, Silva RR, Dantas, KLS, et al. A importância do rastreamento do câncer do colo do útero e fatores relacionados à não adesão. *Research, Society and Development* [Internet], 10 (4), e51710414079. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i4.14079>.
24. Corrêa CSL, Lima A de S, Leite ICG, Pereira LC, Nogueira MC, Duarte D de AP, et al. Rastreamento do câncer do colo do útero em Minas Gerais: avaliação a partir de dados do Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO). *Cadernos Saúde Coletiva* [Internet]. 2017. Citado em: 2022 abr 14; 25(3): p.315–23. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cadsc/a/dMzdhwfngFDNn9NJPSGC6BHz/?lang=pt>.
25. Instituto Nacional de Câncer. Parâmetros técnicos para o rastreamento do câncer de colo do útero. Rio de Janeiro: INCA [Internet]. 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/parametros-tecnicos-para-o-rastreamento-do-cancer-do-colo-do-uterio>.
26. Instituto Nacional de Câncer. Monitoramento das ações de controle dos cânceres do colo do útero e de mama [Internet]. Informativo Detecção Precoce. 2014; p.1-8. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//informativo-deteccao-precoce-1-2014.pdf>.
27. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ* [Internet]. 2009. Citado em: 2021 set 30; 28; 339; p.2968–8. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/bmj/339/bmj.b2968.full.pdf>.
28. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskeva E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *The Lancet* [Internet]. 2006; 367(9509): p.489-98. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16473126/>.
29. Ministério da Saúde (BR). Caderno de Atenção Primária. Rastreamento. Brasília: Ministério da Saúde [Internet], 2010. Citado em: 2021 set 27. Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_atencao_primaria_29_rastreamento.pdf.
30. Instituto Nacional de Câncer. Monitoramento das ações de controle dos cânceres do colo do útero e de mama [Internet]. Informativo Detecção Precoce. 2012; p.1-10. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//informativo-deteccao-precoce-3-2012.pdf>.
31. De Bortoli C de FC, Ribeiro, BC, Skonieczny NE, Massafra GI. Rastreamento do câncer do colo do útero em um município do sudoeste do Paraná. *Revista de Saúde Pública do Paraná* [Internet]. 2020 Jul 8;3(1): p.41-50. Disponível em: <http://revista.escoladesaude.pr.gov.br/index.php/rsp/article/view/370#:~:text=O%20estudo%20teve%20como%20objetivo,et%C3%A1ria%20acima%20de%2010%20anos>.
32. Nayar, R, Wilbur, DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: definitions, criteria and explanatory notes. 3. ed. Cham, Switzerland: Springer, 2015. Disponível em: <http://fosp.saude.sp.gov.br:443/docs/The+Bethesda+System+for+Reporting+Cervic.pdf>.
33. Instituto Nacional de Câncer. Manual de gestão da qualidade para laboratório de citopatologia. Rio de Janeiro: INCA; 2016.
34. Instituto Nacional de Câncer. Monitoramento das ações de controle dos cânceres do colo do útero e de mama [Internet]. Informativo Detecção Precoce. 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//informativo21.pdf>.
35. Costa MCO, Melo CMS de, Lima ES, Cunha JCR da, Serejo APM, Moraes HA. Fatores que provocam resultados falso-negativos nos exames de citologia oncótica: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development* [Internet]. 2021; 10(10).
36. Paula, AC, Souza NG, Prado TC, Ribeiro AA. Indicadores do monitoramento interno da qualidade dos exames citopatológicos do Laboratório Clínico da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO). *RBAC* [Internet]. 2017; 49(2): p.200-5. Disponível em: [http://www.rbac.org.br/artigos/indicadores-do-monitoramento-interno-da-qualidade-dos-exames-citopatologicos-do-laboratorio-clinico-da-pontificia-universidade-catolica-de-goias-puc-go/#:~:text=Desses%2C%2099%2C5%25%20\(%20exames%20alterados%20\(Tabela%20](http://www.rbac.org.br/artigos/indicadores-do-monitoramento-interno-da-qualidade-dos-exames-citopatologicos-do-laboratorio-clinico-da-pontificia-universidade-catolica-de-goias-puc-go/#:~:text=Desses%2C%2099%2C5%25%20(%20exames%20alterados%20(Tabela%20)
37. Plewka J, Turkiewicz M, Duarte BF, Chaves MAF, Cestari C, Tartari DC. Avaliação dos indicadores de qualidade de laboratórios de citopatologia cervical. *Revista do Instituto Adolfo Lutz* [Internet]. 2014; 73(2): p.140-7. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/ses-sp/2014/ses-31982/ses-31982-5880.pdf>.
38. Ministério da Saúde (BR). Banco de dados do Sistema Único de Saúde – DATASUS. Sistema de Informação do Câncer [Internet]. 2022. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.
39. Cervical Cancer Screening Program. Cervical Cancer Screening Program: 2014 annual report. BC Cancer Agency [Internet]. 2014; p.1-40. Disponível em: http://www.bccancer.bc.ca/screening/Documents/CCSP_Report-AnnualReport2014.pdf.
40. Health and Social Care Information Centre. Cervical Screening Programme; England: statistics for 2013-14 [Internet]. 2015. Disponível em: <http://www.britishtcology.org.uk/resources/nhs-cervical-stat-eng-2014-15-rep.pdf>.
41. Nygård JF, Skare GB, Thoresen SØ. The cervical cancer screening programme in Norway, 1992-2000: changes in Pap smear coverage and incidence of cervical cancer. *J Med Screen* [Internet]. 2002;9(2): p.86-91. doi:10.1136/jms.9.2.86
42. Bandini HHM, Bandini CSM, Tavares RJD, Wyszomirska RM de AF. Câncer de Colo de Útero: Situação dos laboratórios em Alagoas. *Rev. Portal: Saúde e Sociedade* [Internet]. 18º de junho de 2021; 6(Fluxo contínuo):e02106004. Disponível em: <https://www.seer.ufal.br/index.php/nuspamed/article/view/11520>.
43. Almeida CMR de, Gomes GBC, Veras MMS. Prevalência de lesões pré-cancerosas e cancerosas do colo uterino em mulheres no estado da Paraíba [Dissertação da internet]. Cajazeiras: Curso de Graduação em Medicina, Universidade Federal de Campina Grande; 2016. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/riufcg/7634/CARINA%20MARIA%20RABELO%20DE%20ALMEIDA%3b%20GABRIELA%20DE%20BRITO%20C%3b%20NDIDO%20GOMES%3b%20MARIA%20MANUELA%20SANTOS%20VERAS.%20TCC.%20BACHAREL-ADO%20EM%20MEDICINA%20.pdf?sequence=3&isAllowed=y>.
44. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1998;92(4 Pt 2): p.727-735. doi:10.1016/s0029-7844(98)00245-2.
45. Meneses M. Frequência do papiloma vírus humano oncogênico em mulheres atendidas no Centro de Oncologia da Bahia (2018 e 2019) [tese de mestrado]. Salvador: Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia; 2021[citado 2021 set 29]. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/handle/ri/33513>.

46. Pedrosa ML, Mattos IE, Koifman RJ. Lesões intra-epiteliais cervicais em adolescentes: estudo dos achados citológicos entre 1999 e 2005, no Município do Rio de Janeiro, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* [Internet]. 2008; 24(12): p.2881-90. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/3zNFsnrQwxpbnpKGt5gx6Ky/?lang=pt#>.
47. Souza LO, Carvalho MAS, Moreira RCR, Saldanha SCS. Epidemiological profile of cervix neoplasms in Feira de Santana city, Bahia, Brazil. *Revista de Enfermagem UFPE on line* [Internet]. 2009; 3(4):998-1004. Disponível em: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/revistaenfermagem/article/view/5594>.
48. Campaner AB, Galvão MAL, Santos RE dos, Aoki T. Células glandulares atípicas em esfregaços cervicovaginais: significância e aspectos atuais. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* [Internet]. 2007; 43: p.37-43. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpm/a/Ls5VmnJNmzXDCX5HsKdWJpR/?lang=pt>.
49. Instituto Nacional de Câncer. Monitoramento das ações de controle dos cânceres do colo do útero e de mama [Internet]. *Informativo Detecção Precoce*. 2021. Citado em: 2021 set 28.
50. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/informativos/informativo-deteccao-precoce-no-1-2021#:~:text=Esta%20edi%C3%A7%C3%A3o%20do%20informativo%20apresenta,%C3%A0%20qualidade%20do%20exame%20citopatol%C3%B3gico>.

Perfil clínico-epidemiológico da Leishmaniose Tegumentar Americana no ano de 2017 em Rio Branco – Acre

Clinical-epidemiological profile of American Cutaneous Leishmaniasis in the year 2017 in Rio Branco – Acre

Maykon Mendonça de Lima Azevedo¹, Alessandre Gomes de Lima¹

¹ UFAC - Universidade Federal do Acre, Curso de Medicina. Rio Branco, AC, Brasil.

Resumo

Introdução: A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é considerada a sexta doença infecciosa mais importante do mundo, vista como um problema de saúde pública, ocupando o segundo lugar entre as protozooses transmitidas por vetores no Brasil, superada apenas pela malária. No Brasil, ano de 2017, foram diagnosticados 18.185 novos casos de LTA, tendo-se na Região Norte a área de maior porcentagem desse total. **Objetivo:** Verificar os casos diagnosticados e notificados no ano de 2017 na cidade de Rio Branco – Acre, descrevendo o perfil clínico-epidemiológico apresentado. **Métodos:** Estudo descritivo e retrospectivo, com levantamento de dados obtidos na plataforma Tabnet do DATASUS, incluindo somente os casos de LTA do ano de 2017, da cidade de Rio Branco – AC. **Resultados:** 80% dos casos notificados na cidade de Rio Branco tinham origem exclusivamente na referida cidade, constatando-se o mês de outubro de maior ocorrência. Os indivíduos mais propícios à doença foram identificados como do gênero masculino, na faixa etária de 20 a 39 anos e da cor/raça parda. A forma cutânea foi a mais frequente. Quase totalidade dos casos (98,5%) foram curados. **Conclusão:** Diante dos dados apresentados, esperou-se demonstrar a importância da notificação de investigação, diagnóstico precoce e tratamento eficaz para reduzir sequelas, bem como contribuir para a prevenção e controle da doença na área urbana.

Palavras-chave: Leishmaniose tegumentar americana; Perfil clínico-epidemiológico; Cidade de Rio Branco – Acre; Diagnóstico laboratorial.

Abstract

Introduction: American Tegumentary Leishmaniasis (ATL) is considered the sixth most important infectious disease in the world, seen as a public health problem, occupying second place among vector-borne protozoosis in Brazil, surpassed only by malaria. In Brazil, in 2017, 18,185 new cases of ATL were diagnosed, with the northern region being the area with the greatest contribution. **Objective:** To carry out a verification of the cases diagnosed and notified in the year 2017 in the city of Rio Branco – Acre, describing their clinical and epidemiological profile. **Methods:** Descriptive and retrospective study, with data collection obtained from the DATASUS Tabnet platform, including only the cases of ATL in the year 2017, in the city of Rio Branco – AC. **Results:** 80% of the cases reported in the city of Rio Branco come exclusively from this city, with the month of October being the most involved. Individuals who are more prone to the disease are male, aged between 20 and 39 years and of brown color/race. The cutaneous form being the most frequent. Almost all cases (98.5%) were cured. **Conclusion:** Due to the data presented, it was expected to demonstrate the importance of reporting research, early diagnosis and effective treatment to reduce sequelae, as well as contribute to the prevention and control of the disease in the urban area.

Keywords: Brazil. Culicidae. Leishmaniasis. Clinical Diagnosis. Meglumine Antimoniate.

Correspondência

Maykon Mendonça de Lima Azevedo

E-mail: maykonmendonca@gmail.com

Recebido em 16/01/2023 | Aprovado em 06/04/2023 | DOI: 10.21877/2448-3877.202300098

INTRODUÇÃO

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é reconhecida como a sexta doença infecciosa mais importante do mundo, encontrada em quase todos os continentes, exceto na Oceania.⁽¹⁾ A LTA apresenta alta prevalência e extensa distribuição geográfica, vista como um problema de saúde pública e superada no Brasil apenas pela malária dentre as protozooses transmitidas por vetores.⁽²⁾

A LTA é considerada uma moléstia zoonótica, não contagiosa, produzida por diversas espécies de protozoários intracelulares do gênero *Leishmania*, transmitida por vetores denominados flebotomíneos, pertencentes à ordem Diptera, família *Psychodidae*, subfamília *Phlebotominae*, gênero *Lutzomyia*, conhecidos popularmente como mosquito palha, tatuquira, cangalhinha, birigui, mulambinho, catuqui, entre outros.⁽³⁾

No Brasil, identificam-se sete espécies do protozoário *Leishmania* determinantes na doença humana, sendo três principais: *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis* e *L. (L.) amazonensis* e as espécies *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) lindenberg* e *L. (V.) shawi* em estados das regiões Norte e Nordeste.⁽¹⁾

Os protozoários do gênero *Leishmania* são obrigatoriamente parasitas intracelulares, os quais infectam em sua maioria as células de Langerhans da pele, os macrófagos existentes na mucosa orofaríngea e também os presentes no sistema fagocitário mononuclear,⁽³⁾ caracterizando-se, assim, o acometimento e desenvolvimento da forma tegumentar da doença, ou seja, nas formas cutânea e mucosa.

O aspecto clássico da lesão é caracterizado por uma úlcera arredondada de bordas emolduradas, fundo granuloso e presença de fibrina, podendo também apresentar uma área eritematosa perilesional.

Em sua quase totalidade, o diagnóstico definitivo de LTA é laboratorial, podendo ser utilizada biópsia de lesão, teste molecular e, o mais comum, a pesquisa do parasita em raspado de lesão, para tal fim.

No Brasil, em 2017, foram diagnosticados 18.185 novos casos de LTA, sendo a Região Norte a área de maior incidência.⁽⁴⁾

A LTA é elencada como uma das doenças endêmicas infectoparasitárias de principal magnitude em saúde pública mundial.⁽⁵⁾ No Brasil, a Região Norte tem demonstrado grande importância nacional na quantificação do número de casos diagnosticados todos os anos, ademais, tendo o município de Rio Branco, no Acre, contribuído com taxas de detecção

mais elevadas desde o ano de 2012.⁽⁶⁾ Portanto, torna-se de extrema importância analisar os casos registrados e provenientes exclusivamente no referido município no ano de 2017, para atualização dos dados, assim como informação médica e populacional.

O objetivo deste estudo foi fazer um levantamento dos casos diagnosticados, notificados e provenientes exclusivamente da cidade de Rio Branco – Acre, no ano de 2017, traçando o perfil clínico-epidemiológico observado.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo descritivo e retrospectivo, com levantamento de dados obtidos na plataforma Tabnet do DATASUS que é alimentada pelo Sistema Nacional de Agravos de Notificação – SINAN. Foram incluídos todos os casos notificados e provenientes exclusivamente da cidade de Rio Branco – Acre, no período correspondente ao ano de 2017.

Analisaram-se os dados referentes à faixa etária, a gênero, à raça/cor e ao critério de confirmação. A forma clínica foi definida em cutânea (FC) e mucosa (FM), seguindo a literatura.⁽⁶⁾ Considerou-se também a análise dos casos novos e as recidivas.

Os dados contínuos foram descritos, apresentados e tabelados em frequências e percentuais, utilizando para isso gráficos e tabelas originários no programa Excel - versão 2016.

ÉTICA

O estudo usou exclusivamente dados secundários, não nominais, em conformidade com o Decreto nº 7.724 de 16 de maio de 2012, que dispõe sobre o acesso a informações, e a Resolução nº 510 de 7 de abril de 2016, que dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas. Por esse motivo, a referida pesquisa não necessitou de liberação de Comitê de Ética e Pesquisa para a sua realização, uma vez que os dados não dispõem das informações dos envolvidos com a pesquisa.

RESULTADOS

No período de 2017, foram registrados 1.010 casos de LTA no estado do Acre, sendo que, destes, 236 casos (23,3%) foram notificados na cidade de Rio Branco – Acre. Do total de notificações ocorridas na referida cidade, 191 casos (80,9%) eram provenientes da mesma, sendo 185 casos (97%) correspondendo a casos novos e 3% às recidivas.

Na Tabela 1, dentre as características basais mais relevantes da amostra, entendeu-se que o gênero masculino foi o mais acometido, com 76,9% dos casos. A raça/cor considerada parda foi a mais frequente, com 64,9%; os pacientes com idade inferior a 60 anos foram os mais envolvidos (98%) e, destes, 37,1% foram mais incidentes na faixa etária compreendida entre 20 e 39 anos.

De todos os 191 casos diagnosticados, 1% dos casos (2) obteve mudança de diagnóstico no decorrer do acompanhamento, sendo o critério de confirmação clínico-laboratorial o mais utilizado (95,8%) em toda a amostra. Entretanto, o critério clínico-epidemiológico ainda foi utilizado em 4,2% dos casos.

Em todo o ano de 2017, o maior número de casos registrados ocorreu no mês de outubro (16%), seguido pelo mês de março com 14% dos casos. Os meses com menores acometimentos foram o de fevereiro e dezembro, com 4,7% e 2%, respectivamente, apresentados na Figura 1.

A forma clínica de maior acometimento foi a cutânea, com 93,7% dos casos, *versus* 6,3% na forma mucosa. Dos pacientes com acometimento cutâneo, 94% foram de casos novos. Nas recidivas, 83% dos casos corresponderam à forma cutânea (Figura 2).

Na Tabela 2, com o acompanhamento dos casos, obteve-se o registro de cura em 98,43% deles. Não se obteve óbito como causa base o LTA, porém 1 paciente acometido por LTA foi a óbito por outras causas.

Tabela 1

Características basais dos casos notificados e diagnosticados na cidade de Rio Branco – AC, no ano de 2017.

Característica	n (%) (n total = 191)
Gênero	
Masculino	147 (76,9)
Feminino	44 (23,1)
Raça	
Parda	124 (64,9)
Branca	18 (9,4)
Negra	1 (0,5)
Amarela	1 (0,5)
Indígena	0 (0)
Não informado	47 (24,7)
Idade	
< 60 anos	187 (98)
20-39 anos	71 (37,1)
> 60 anos	4 (2)

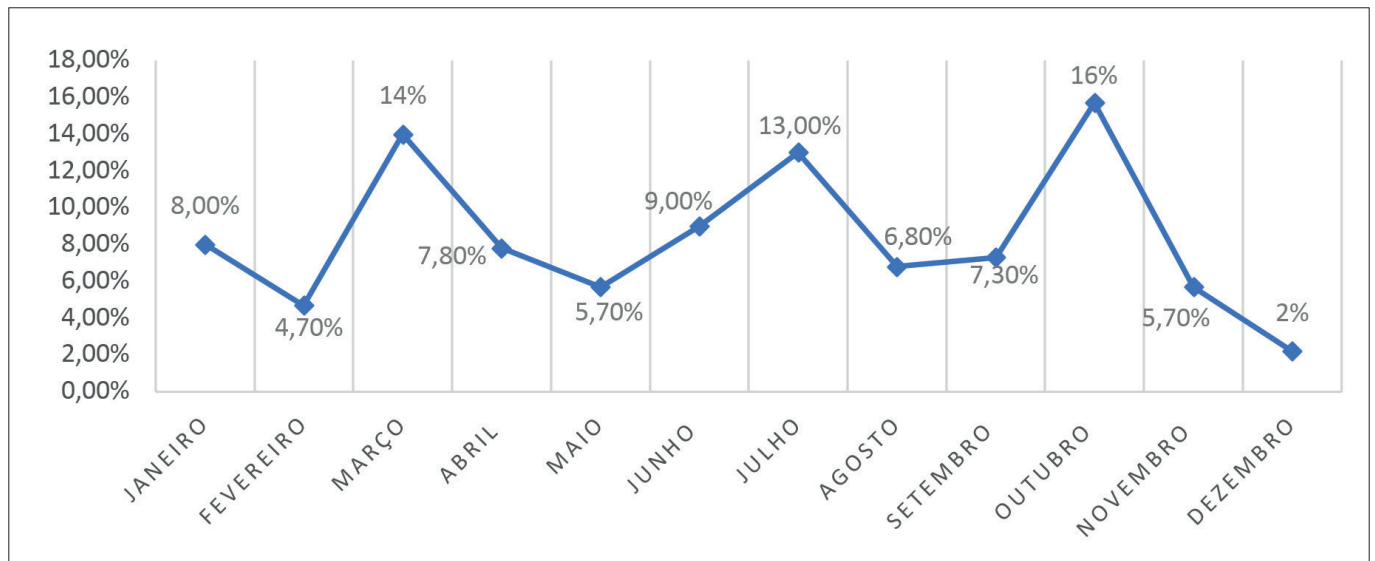


Figura 1

Registro da frequência de notificações nos meses de 2017.

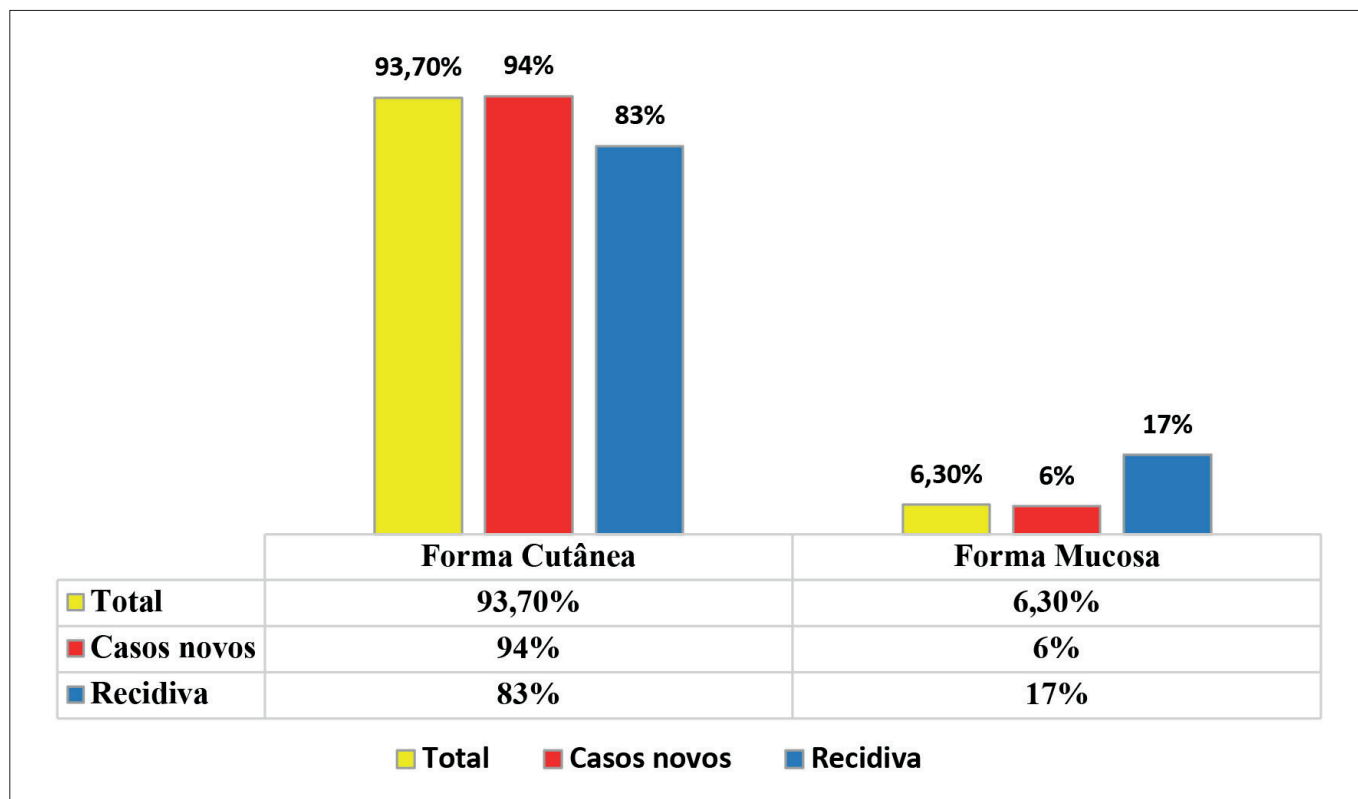


Figura 2

Formas de acometimento da LTA.

Tabela 2

Evolução dos casos notificados de LTA na cidade de Rio Branco – AC, no ano de 2017.

Evolução do caso	n (%) (n total=191)
Cura	188 (98,43)
Abandono	0 (0)
Óbito por LTA*	0 (0)
Óbito por outra causa	1 (0,52)
Transferência	0 (0)
Mudança de diagnóstico	2 (1,05)

*LTA: Leishmaniose tegumentar americana.

DISCUSSÃO

A distribuição de casos de LTA no estado do Acre apresentou variação importante em número, uma vez que no período avaliado, de todos os casos notificados no Acre, somente 23,3% ocorreram na capital do estado, cidade de Rio Branco. Fato este justificado pela grande densidade vegetal nas regiões externas à capital acreana, as quais têm todos

os elementos disponíveis para a manutenção do vetor, dado o seu habitat natural;⁽⁷⁾ prevalecendo, dessa forma, o maior número de notificações em áreas distintas a capital.

Entretanto, analisando-se que de todos os casos notificados, na capital do estado, 80% são provenientes exclusivamente da presente cidade, e sendo a cidade de Rio Branco o local mais urbanizado do estado, pode-se considerar uma frequência elevada de casos. Acontecimento este que pode ser semelhante ao ocorrido no estado do Paraná, com a probabilidade de transmissão domiciliar e peridomiciliar,^(20, 21) fato de igual natureza que pode estar ocorrendo na cidade de Rio Branco – AC.

Sabe-se que com as constantes alterações ambientais resultantes de processos de desmatamento e urbanização, algumas espécies de flebotomíneos silvestres se estabelecem em habitações humanas, e em abrigos de animais em torno das casas,⁽⁸⁾ valendo ressaltar que a capacidade dos insetos flebotomíneos de alterarem seus hábitos alimentares de acordo com a disponibilidade de hospedeiros, o que demonstra seu processo de adaptação ao ambiente antrópico.⁽⁸⁾

Diante das notificações descritas nas frequências mensais de casos de LTA, constatou-se que há sazonalidade visível durante o ano, na ocorrência da doença, sendo os meses de outubro e março os mais acometidos. De acordo com uma pesquisa publicada no ano de 2005, existe a predominância do vetor em ambiente de clima quente e úmido, declividade, fontes de alimentos e outros parâmetros ecológicos que determinam a distribuição e a possível ocorrência do ciclo da doença.⁽⁹⁾

Nessa análise, não surpreendentemente, o gênero masculino foi o mais acometido, com 76,9% dos casos, resultado similar encontrado em diversos estudos,^(7,10,11) inclusive em concordância com a média brasileira de 74%⁽¹²⁾ dos acometidos serem homens. Entende-se que a LTA não tem predileção por gênero, no entanto este achado está, indiscutivelmente, associado ao fato de os homens serem mais expostos ao risco nas suas atividades laborais.⁽¹³⁾

Em consonância com distintas análises,^(10,12) a raça/cor predominante foi a parda (64,9%), fato justificado por alguns autores⁽¹³⁾ devido ao elevado percentual da cor parda na região Norte do país, em conformidade com os dados demográficos brasileiros.⁽¹⁴⁾

Ao dicotomizar-se as idades em grupos, o primeiro com idade inferior a 60 anos e o segundo com idade superior a 60 anos, os menores de 60 anos apresentaram elevado acometimento, com 98% dos casos notificados, e ao analisar mais estreitamente, a faixa etária compreendida entre 20 a 39 anos foi ainda mais frequente (37,1%), seguindo o padrão de anos anteriores para o mesmo local⁽¹⁵⁾ e também diversos estados,^(16,7,11) demonstrando a abrangência da doença nos indivíduos adultos e ativos economicamente.⁽¹⁷⁾

De todos os indivíduos acometidos pela LTA no período da pesquisa, 94% desenvolveram a forma cutânea, corroborando com outros estudos em diversas regiões do país^(7,10,11,18,19) e inclusive no próprio estado do Acre em anos anteriores, que apresentaram LTA na forma cutânea, em torno de 87% dos casos.⁽¹⁵⁾

A frequência supracitada pode ser associada ao aumento do diagnóstico precoce da doença em resposta às melhorias no sistema de vigilância em saúde,⁽¹⁷⁾ como também pela da presença dos insetos do gênero *Lutzomyia* (vetores responsáveis pela transmissão da forma cutânea) na região urbana de Rio Branco, como descrito em uma pesquisa executada no ano de 2014,⁽²⁰⁾ que capturaram importantes e distintas espécies na área central da mesma.⁽²⁰⁾

Quanto às características clínicas disponíveis no DATASUS, o critério de confirmação para o diagnóstico da doença mais

utilizado foi o clínico-laboratorial com 95,8%, e 4,2% diagnosticado pelo método clínico-epidemiológico. Admite-se que para o diagnóstico definitivo da leishmaniose é fundamental o encontro do parasita nas análises laboratoriais o que, concatenado aos dados clínicos-epidemiológicos, assegura a autenticidade do diagnóstico.⁽¹⁵⁾

Diversas medidas e práticas adotadas pela população residente de áreas endêmicas da LTA contribuem para a redução dos casos da doença. Conforme indicado por Santos e colaboradores,⁽²²⁾ dentro da população estudada, 100% dos entrevistados demonstraram ser adeptos à utilização de mosquiteiros banhados com inseticida, além de quase 95% permitirem a aplicação domiciliar com inseticida. Ademais, cerca de 40% utilizam práticas preventivas coletivas, como a fumigação realizada com produtos de farinha, cupinzeiros e/ou fezes de animais.⁽²²⁾ Unido a isso, de todos os casos notificados, em quase totalidade deles (98,5%), foi registrada alta taxa de cura da doença atrelada à conscientização populacional quanto à importância do tratamento médico bem como a confiança nele, contribuindo para a redução da incidência da LTA.⁽²³⁾

Seguindo ainda nas características clínicas, e supondo que a maioria dos pacientes foi tratada com o esquema de primeira linha (Antimoniato de meglumina -Sb⁵⁺), visto que tal informação não consta nos dados no DATASUS, observaram-se elevadas taxas de cura com o tratamento proposto. Ainda podemos extrair, com o levantamento de dados, que somente 3% dos casos eram a forma de recidiva de LTA, demonstrando-se a importância de se realizar a notificação correta dos casos. Além disso, conforme afirmado por alguns autores,⁽²⁴⁾ mesmo o tratamento administrado de forma adequada, a ocorrência de recidivas não pode ser descartada, pois em 2% dos casos tratados e em média de 10% nos casos que não foram tratados ela pode vir a ocorrer.

A LTA apresenta baixa mortalidade,⁽²³⁾ o que justifica não ter sido notificado nenhum caso no qual o acompanhamento tenha sido finalizado devido o paciente ter ido a óbito em consequência da doença. Entretanto, 2 casos foram relatados como óbito por outras causas.

CONCLUSÃO

Observou-se que em todos os casos de LTA notificados na cidade de Rio Branco, a maioria provinha exclusivamente de Rio Branco – AC, sendo o mês de outubro o mais envolvido. Os indivíduos mais acometidos pela doença foram os do gênero masculino, na faixa etária de 20 a 39 anos e da cor parda. A

forma mais incidente da LTA foi a cutânea. Quase a totalidade dos casos notificados foi curada. Espera-se ter demonstrado a importância da notificação de investigação, diagnóstico precoce e tratamento eficaz para reduzir sequelas, assim como no sentido de contribuir para a prevenção e controle da doença na cidade, favorecendo inclusive a divulgação e informação dos dados no meio acadêmico, servindo igualmente para a formulação de políticas públicas de saúde.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância da leishmaniose – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 189 p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf. Acesso em: 20 de out 2019.
- Silva LMR da, Cunha PR. A urbanização da leishmaniose tegumentar americana no município de Campinas – São Paulo (SP) e região: magnitude do problema e desafios. *An Bras Dermatol*. 2007 Dez;82(6):515-9. doi: 10.1590/S0365-05962007000600003.
- Herwaldt BL. Leishmaniasis. *Lancet*. 1999 Oct;354(9185):1191-9. doi: 10.1016/S0140-6736(98)10178-2.
- DATASUS. tabnet.datasus.gov.br/tabnet/tabnet.htm. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinanet/cnv/ltac.def>. Acesso em: 15 de out 2019.
- Cardim MFM, Rodas LAC, Dibo MR, Guirado MM, Oliveira AM, Chiaravalloti Neto F. Introdução e expansão da Leishmaniose visceral americana em humanos no estado de São Paulo, 1999-2011. *Rev Saúde Pública*. 2013 Ago;47(4):691-700. doi: 10.1590/S0034-8910.2013047004454.
- Oliart-Guzmán H, Camargo Martins A, Silva Mantovani SA, Braña AM, Delfino BM, Moraes Pereira T, et al. Características Epidemiológicas da Leishmaniose Tegumentar Americana na Fronteira Amazônica: Estudo Retrospectivo em Assis Brasil, Acre. *Rev Patol Trop*. 2013 Jul;42(2):187-200. doi: 10.5216/rpt.v42i2.25522.
- Pezente LG, Benedetti MSG. Perfil Epidemiológico da Leishmaniose Tegumentar Americana no Estado de Roraima, Amazônia, Brasil, entre 2007 e 2016. *Braz. J. Hea. Rev*. 2019 Mar;2(3):1734-42. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/1458>. Acesso em: 16 de out 2019.
- Gontijo B, Carvalho M de LR de. Leishmaniose Tegumentar Americana. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003 Jan;36(1):71-80. doi: 10.1590/S0037-86822003000100011.
- Lemos JC, Lima S do C. Leishmaniose tegumentar americana: flebotomíneos em área de transmissão no Município de Uberlândia, MG. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005 Fev;38(1):22-6. doi: 10.1590/S0037-86822005000100005.
- Campos SS, Campos FS, Gois GC, Silva TS. Perfil epidemiológico dos pacientes com leishmaniose tegumentar americana no município de Ilhéus – Bahia. *Semin Ciências Biológicas e da Saúde*. 2017 Dez;38(2):155-64. doi: 10.5433/1679-0367.2017v38n2p155.
- Nasser N, Will E. Perfil Epidemiológico da Leishmaniose Tegumentar Americana no Município de Blumenau – SC. *Arq Catarin Med*. 2017 Set;46(3):28-3. Disponível em: <https://revista.acm.org.br/index.php/arquivos/article/view/97>. Acesso em: 12 de out 2019.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (Brasil). 2009. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de vigilância epidemiológica. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_epidemiologica_7ed.pdf. Acesso em: 15 de out 2019.
- Chagas AC, Pessoa FAC, Medeiros JF de, Py-Daniel V, Mesquita EC, Balestrassi DA. Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) em uma vila de exploração de minérios – Pitinga, município de Presidente Figueiredo, Amazonas, Brasil. *Rev Bras Epidemiol*. 2006 Jun;9(2):186-92. doi: 10.1590/S1415-790X2006000200005.
- Valadão CD de S, Barcelos IB, Góis RV, Alves HN dos S, Pereira GCA. Estudo da ocorrência de leishmaniose tegumentar americana no município de Ji – Paraná/RO, 2005-2015. *Braz. J. Surg. Clin. Res*. 2016 Set;16(3):62-6. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20161104_072424.pdf. Acesso em: 05 de nov 2019.
- Almeida SCB de, Leite IS, Cardoso C de O. Leishmaniose Tegumentar americana: perfil epidemiológico no Município de Rio Branco – Acre (2007-2015). *South. Am. J. Bas. Edu. Tec. Technol*. 2018 Maio;5(1). Disponível em: <https://periodicos.ufac.br/index.php/SAJEBTT/article/view/1662>. Acesso em: 18 de out 2019.
- Rocha TJM, Barbosa ACA, Santana EPC, Calheiros CML. Aspectos epidemiológicos dos casos humanos confirmados de leishmaniose tegumentar americana no Estado de Alagoas, Brasil. *Rev Pan-Amazônica Saúde*. 2015 Dez;6(4):49-54. doi: 10.5123/S2176-62232015000400007.
- Perfil TAS. Perfil Epidemiológico dos Casos Notificados de Leishmaniose Tegumentar Americana no Município de Igarassu/PE no Período de 2008 a 2010. Recife [Especialização em Saúde Pública] – Departamento de Saúde Coletiva, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz; 2011. Acesso em: 10 de out 2019.
- Guerra JADO, Ribeiro JAS, Coelho LI de AR da C, Barbosa M das GV, Paes MG. Epidemiologia da leishmaniose tegumentar na Comunidade São João, Manaus, Amazonas, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2006 Nov;22(11):2319–27. doi: 10.1590/S0102-311X2006001100006.
- Name RQ, Borges KT, Nogueira LSC, Sampaio JHD, Tauil PL, Sampaio RNR. Estudo clínico, epidemiológico e terapêutico de 402 pacientes com leishmaniose tegumentar americana atendidos no Hospital Universitário de Brasília, DF, Brasil. *An Bras Dermatol*. 2005 Jun;80(3):249-54. doi: 10.1590/S0365-05962005000300004.
- Araújo-Pereira T, Fuzari AA, Filho JDA, Pita-Pereira D, Britto C, Brazil RP. Sand fly fauna (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) in an area of leishmaniasis transmission in the municipality of Rio Branco, state of Acre, Brazil. *Parasit Vectors*. 2014 Dez;7(1):360. doi: 10.1186/1756-3305-7-360.
- Monteiro WM, Neitzke HC, Lonardon MVC, Silveira TGV, Ferreira MEMC, Teodoro U. Distribuição geográfica e características epidemiológicas da leishmaniose tegumentar americana em áreas de colonização antiga do Estado do Paraná, Sul do Brasil. *Cad Saude Publica*. 2008 Jun;24(6):1291-303. doi: 10.1590/S0102-311X2008000600010.
- Santos JB, Lauand L, Souza GS, Macedo VO. Socioeconomic factors and attitudes towards household prevention of American cutaneous leishmaniasis in an endemic area in southern Bahia, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2000 set;16(3). doi: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2000000300018>.
- Rutledge LC, Ellenwood DA. Production of Phlebotomine Sandflies 1 on the Open Forest Floor in Panama: The Species Complement. *Environ Entomol*. 1975 Fev;4(1):71-7. doi: 10.1093/ee/4.1.71.
- Almeida OLS, Santos JB. Avanços no tratamento da leishmaniose tegumentar do novo mundo nos últimos dez anos: uma revisão sistemática da literatura. *An Bras Dermatol*. 2011 Jun;86(3):497-506. doi: 10.1590/S0365-05962011000300012.

O exame citopatológico como ferramenta para o diagnóstico do câncer de mama: análise dos resultados no âmbito nacional, estadual e do município de Governador Valadares – MG

The cytopathological examination as a tool for the diagnosis of breast cancer: analysis of the results at the national, state and municipal levels of Governador Valadares – MG

Jannayna de Cássia Godinho Macedo¹, Michel Rodrigues Moreira¹

¹ Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências da Vida / Departamento de Farmácia. Governador Valadares, MG, Brasil.

Resumo

O câncer de mama é o tumor maligno mais frequente entre as mulheres, excluindo os cânceres de pele não melanoma, e o exame citopatológico permite um diagnóstico inicial preciso por apresentar alta sensibilidade e especificidade. O objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento dos resultados dos exames citopatológicos de mama realizados a nível nacional e estadual, a partir de dados obtidos do Sistema de Informação do Câncer (SISCAN), e contextualizar com dados obtidos para o município de Governador Valadares – MG, a fim de determinar as taxas de exames com alterações malignas e benignas em cada esfera. Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo sobre os exames citopatológicos realizados nas três esferas, de janeiro de 2013 a dezembro de 2020. Alterações benignas corresponderam a 55,3% (BR), 47,9% (MG) e 62,2% (GV) do total de exames realizados, com taxa significativamente mais alta em GV. Os resultados positivos para malignidade também apresentaram taxas significativamente mais altas em GV, sendo 2,2%, 3,2% e 6,8% para o país, estado e município, respectivamente, e foram mais frequentes nos pacientes com 45 a 49 anos (BR), 45 a 54 anos (MG) e 70 a 74 anos (GV), fora da faixa etária indicada para a mamografia de rastreamento. A principal alteração maligna foi o carcinoma ductal, em todas as esferas, resultado semelhante ao encontrado na literatura. Os exames realizados em GV mostram algumas diferenças significativas em relação às outras esferas. Os resultados encontrados por este estudo podem auxiliar os órgãos competentes no estabelecimento de prioridades e estratégias para melhorar a detecção precoce e o prognóstico dos pacientes.

Palavras-chave: Neoplasias da mama; Detecção precoce de câncer; Técnicas citológicas

Abstract

Breast cancer is the most frequent malignant tumor in women, excluding non-melanoma skin cancers, and the cytopathological examination provides an accurate initial diagnosis owing to its high sensitivity and specificity. The aim of this study was to conduct a survey of the results of breast cytopathological examinations carried out at national and state levels, based on data recorded in the Cancer Information System (SISCAN), and contextualize with data obtained for the municipality of Governador Valadares, to determine the rate of examinations with benign and malignant changes in the three spheres. An observational, retrospective study was developed on the cytopathological examinations performed in Brazil (BR), Minas Gerais (MG) and Governador Valadares (GV), from January 2013 to December 2020. Benign changes were identified in 55.3% (BR), 47.9% (MG) and 62.2% (GV) of the total number of exams, with a significantly higher rate in GV. The positive results for malignancy also had significantly higher rates in GV, totaling 2.2%, 3.2% and 6.8% for the country, state and municipality, respectively, and were more frequent in patients aged 45-49 years (BR), 45-54 years (MG) and 70-74 years (GV), outside the indicated age range for screening mammography. The main malignant change observed in all spheres was ductal carcinoma, which is in agreement with the literature. The examinations performed in GV revealed some significant differences in relation to the other spheres. The findings of this study can help the competent authorities to establish priorities and strategies to improve early detection and prognosis of patients.

Keywords: Breast neoplasms; Early detection of cancer; Cytological techniques.

Correspondência

Michel Rodrigues Moreira

E-mail: michel.moreira@ufff.br

Recebido em 18/08/2022 | Aprovado em 09/01/2023 | DOI: 10.21877/2448-3877.202300063

INTRODUÇÃO

O câncer é um dos principais problemas de saúde pública e está entre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países. A incidência e a mortalidade pela doença vêm aumentando no mundo, em parte pelo envelhecimento, mas também pelo crescimento populacional, mudança na distribuição e prevalência de fatores de risco, especialmente os associados ao desenvolvimento econômico, com um declínio dos tipos de câncer associados a infecções e aumento daqueles associados à melhoria das condições socioeconômicas, com a incorporação de hábitos e atitudes relacionados à urbanização, como o sedentarismo, alimentação inadequada, entre outros.⁽¹⁾

O câncer de mama é o tumor maligno mais frequente entre as mulheres no mundo, excluindo os cânceres de pele não melanoma. Ele corresponde a 25,2% de todos os tumores malignos femininos e apresenta uma taxa de incidência de 43,3 casos para cada 100.000 mulheres,⁽²⁾ sendo a principal causa de morte por câncer entre as mulheres.⁽³⁾

No Brasil, estima-se que para cada ano do triênio 2020-2022, ocorrerão 66.280 novos casos de câncer de mama, correspondendo a um risco estimado de 61,6 novos casos a cada 100.000 mulheres. Em 2017, ocorreram em nosso país 16.724 óbitos por câncer de mama feminina, o que equivale a um risco de 16,2 para cada 100.000 mulheres.⁽¹⁾

Existem múltiplos fatores de risco para o câncer de mama, entretanto, a idade acima de 50 anos é considerada o fator mais importante. Outros fatores que contribuem para o aumento do risco de desenvolver a doença incluem alterações genéticas, como mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, história de câncer de ovário na família, menopausa tardia, obesidade, sedentarismo e exposições frequentes a radiações ionizantes.^(4,1)

O câncer de mama é uma doença heterogênea, com variações na forma da apresentação clínica, nas características histopatológicas e moleculares e, conseqüentemente, tende a apresentar também uma heterogeneidade no prognóstico.⁽⁵⁾ A detecção precoce desta neoplasia é de fundamental importância para diminuir a taxa de mortalidade e melhorar a qualidade de vida das pacientes.^(6,3) Uma avaliação tripla, realizada por meio do exame clínico, da mamografia ou ultrassonografia e do exame citopatológico de material obtido por punção aspirativa com agulha fina (PAAF) permite o diagnóstico inicial preciso de massa mamária palpável e reduz o risco de um possível diagnóstico incorreto.⁽⁷⁾

A punção por agulha fina na mama consiste em um método acessível tanto para as pacientes quanto para os médicos, usualmente sem contraindicações, com altas taxas de sensibilidade e especificidade, sendo praticável em ambulatório. Em mãos experientes, representa um ganho de tempo e de recursos que viabilizam sua aplicação em programas de rastreio, além de viabilizar os próprios programas.^(8,2) Normalmente, o exame citopatológico do material obtido por PAAF é realizado em massas mamárias palpáveis, principalmente em casos em que há suspeita de malignidade, sendo uma técnica menos invasiva que a biópsia, e um resultado positivo pode ser considerado evidência suficiente para o diagnóstico do câncer de mama.^(7,2)

O exame citopatológico da descarga espontânea do mamilo (descarga papilar), ou após compressão do mesmo, também pode fornecer informações importantes para a detecção de modificações dentro da mama, sem a necessidade de técnicas invasivas. A maioria das descargas do mamilo é benigna, especialmente quando bilaterais ou de diversos ductos. Por sua vez, a descarga unilateral de um único ducto pode ser sugestiva de uma lesão maligna.⁽⁹⁾

Um dos principais instrumentos que auxiliam a consolidação das ações de um programa de controle de câncer é a utilização de um sistema informatizado para gerenciamento das informações oriundas das unidades de saúde, o qual deve ser atualizado constantemente. Atualmente, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) é o gestor do Sistema de Informação do Câncer (SISCAN), uma ferramenta de apoio para monitorar ações de detecção precoce do câncer de mama. Os dados gerados pelo sistema permitem avaliar a oferta de exames para a população-alvo, estimar sua cobertura, avaliar a qualidade dos exames e a distribuição dos diagnósticos, dentre outras informações relevantes ao acompanhamento e melhoria das ações de controle da doença, sendo utilizado por unidades de saúde, clínicas e laboratórios que realizam exames pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e pelas coordenações estaduais, regionais e municipais responsáveis pelo acompanhamento das ações de detecção precoce do câncer.⁽¹⁰⁾

Este sistema permite a qualquer indivíduo acessar informações estatísticas relacionadas aos exames, a partir do site do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS – Ministério da Saúde), o qual disponibiliza informações em saúde para Gestão e Controle Social do SUS, bem como para apoio à pesquisa em saúde.⁽¹¹⁾

Assim, o objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento dos resultados dos exames citopatológicos de mama

realizados a nível nacional e estadual, a partir de dados obtidos do Sistema de Informação do Câncer (SISCAN), e contextualizar com dados obtidos para o município de Governador Valadares – MG, a fim de determinar as taxas de exames com alterações malignas e benignas em cada esfera.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo, a partir de dados secundários obtidos do Sistema de Informação do Câncer (SISCAN), disponível na plataforma eletrônica do DATASUS, que pode ser acessado por meio do endereço eletrônico <https://datasus.saude.gov.br/ acesso-a-informacao/sistema-de-informacao-do-cancer-siscan-colo-do-utero-e-mama/>. Foi verificada a situação do município de Governador Valadares, Minas Gerais, que possui uma unidade territorial de 2.342,325 km², população estimada de 281.046 habitantes (estimativa 2020 – IBGE) e Índice de Desenvolvimento Humano Municipal – 2010 (IDHM 2010) de 0,727, comparando os dados encontrados com aqueles obtidos a nível estadual e nacional.

Foram realizadas buscas no banco de dados da plataforma SISCAN-DATASUS com o intuito de obter informações do período de janeiro de 2013 a dezembro de 2020. Foram verificados o quantitativo de exames citopatológicos da mama, considerando a forma de obtenção do material, se PAAF ou descarga papilar, quantos se apresentaram insatisfatórios para avaliação oncótica, os percentuais dos exames relacionados com a presença de nódulo, considerando o tipo do mesmo e em qual mama estava localizado, dos que apresentaram algum tipo de alteração, quais foram estas alterações e qual a faixa etária dos exames positivos para malignidade, além do tempo gasto para a liberação do resultado a partir da data da coleta.

Neste projeto, os objetos de pesquisa foram dados públicos, obtidos através de consulta realizada à plataforma SISCAN-DATASUS, de forma remota. Não houve contato entre pesquisadores e pacientes, não foi solicitada a coleta de nenhum tipo de material biológico de pacientes, e não houve identificação dos mesmos.

Os resultados encontrados em GV foram comparados com aqueles encontrados nas demais esferas, e as análises das taxas de prevalência foram realizadas por meio do programa estatístico BioEstat 5.0 (Belém – PA, Brasil). A significância estatística foi definida por um valor de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

No período avaliado, foram realizados 106.879 exames em todo o Brasil (BR), 11.148 em Minas Gerais (MG) e 527 em Governador Valadares (GV), sendo 99,3%, 99% e 99,6% em mulheres, respectivamente. A maior parte foi realizada por meio de punção aspirativa com agulha fina: 73,2% (BR), 70% (MG) e 84,3% (GV) dos casos, sendo significativamente maior em GV em relação a MG ($p = 0,0002$) e BR ($p = 0,003$). O conteúdo cístico foi obtido para 8,64% (BR), 6,8% (MG) e 3,6% (GV) dos exames, sendo significativamente menor em GV em relação a MG ($p = 0,007$) e BR ($p = 0,001$), e o material de descarga papilar para 18,2% (BR), 23,3% (MG) e 12,1% (GV), resultado significativamente menor em GV em relação a MG ($p < 0,0001$) e BR ($p = 0,001$) (Tabela 1). Entretanto, 13,3% (BR), 16% (MG) e 13,1% (GV) das amostras apresentaram-se insatisfatórias para avaliação oncótica, com destaque para aquelas obtidas por punção aspirativa em todas as esferas (Tabela 2). As faixas etárias em que a descarga papilar foi mais frequente foram de 40 a 44 anos (BR e MG) e 55 a 59 anos (GV).

Tabela 1

Tipo de material enviado para a realização do exame citopatológico da mama no Brasil (BR), em Minas Gerais (MG) e Governador Valadares (GV), no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2020.

Material enviado	BR (n%)	MG (n%)	GV(n%)
Conteúdo cístico	9.232 (8,6)*	757 (6,8)*	19 (3,6)
Descarga papilar	19.411 (18,2)*	2.592 (23,3)*	64 (12,1)
Punção aspirativa	78.252 (73,2)*	7.799 (70,0)*	444 (84,3)

BR: Brasil; MG: Minas Gerais; GV: Governador Valadares; * $p \leq 0,05$ em relação a GV.

Tabela 2

Adequabilidade do material enviado para a realização do exame citopatológico da mama no Brasil (BR), em Minas Gerais (MG) e Governador Valadares (GV), no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2020.

Adequabilidade / material enviado	BR (n%)	MG (n%)	GV (n%)
Satisfatório	92.719 (86,7)	9.361 (84,0)	458 (86,9)
Conteúdo cístico	8.886 (96,2)	726 (95,9)	17 (89,5)
Descarga papilar	18.676 (96,2)	2.506 (96,7)	62 (96,9)
Punção aspirativa	65.141 (83,3)	6.129 (78,6)	379 (85,4)
Insatisfatório	14.176 (13,3)	1.787 (16,0)	69 (13,1)
Conteúdo cístico	346 (3,8)	31 (4,1)	2 (10,5)
Descarga papilar	732 (3,8)	86 (3,3)	2 (3,1)
Punção aspirativa	13098 (16,7)	1670 (21,4)	65 (14,6)

BR: Brasil; MG: Minas Gerais; GV: Governador Valadares.

A presença de pelo menos um nódulo foi relatada na maior parte dos exames (74,7%, 72% e 87,5% para o país, estado e município, respectivamente), com taxas significativamente mais altas em GV em relação a MG ($p < 0,0001$) e BR ($p = 0,0008$). Os nódulos foram relatados com maior frequência na mama direita (MD) quando em comparação com a mama esquerda (ME) ou ambas as mamas, sendo relatados em 48,8% (BR), 52,5% (MG) e 50,8% (GV) dos exames apenas na mama direita. O tipo de nódulo mais frequente no Brasil e em Minas Gerais foi o sólido, com 20,2% ($p < 0,0001$) e 24% ($p < 0,002$), respectivamente, sendo o nódulo sólido-cístico observado em 20,1% dos casos no país ($p < 0,0001$) e 22,6% dos casos no estado ($p < 0,0001$). Ao contrário, em Governador Valadares, o nódulo sólido-cístico foi mais frequente, seguido do tipo sólido, em 31,9% e 31% dos casos, respectivamente, com diferença significativa quando comparado às taxas observadas em MG e BR.

As taxas dos exames que apresentaram algum tipo de alteração correspondem a 86,7%, 84% e 86,9% no país, no estado e no município, respectivamente. Os processos benignos negativos para a malignidade corresponderam a 55,3% (BR), 47,9% (MG) e 62,2% (GV) do total de exames realizados, com taxa significativamente mais alta em GV, sendo a lesão epitelial proliferativa benigna a alteração mais

frequente no Brasil, com 11.874 casos (11,1%), enquanto em Minas Gerais e em Governador Valadares a alteração mais frequente correspondeu ao fibroadenoma, com 1.553 (13,9%) e 129 (24,5%) casos, respectivamente. A malignidade foi considerada indeterminada no Brasil, em Minas Gerais e em Governador Valadares em 724 (0,7%), 84 (0,8%) e 8 (1,5%) exames, respectivamente. Os resultados classificados como suspeitos para malignidade corresponderam a 2.938 (2,8%) exames no Brasil, 322 (3%) em Minas Gerais e 7 (1,3%) em Governador Valadares. Já os resultados considerados positivos para malignidade, com taxas significativamente mais altas no município, foram encontrados em 2.389 (2,2%), 358 (3,2%) e 36 (6,8%) exames no Brasil, Minas Gerais e Governador Valadares, respectivamente (Tabela 3), sendo associados com maior frequência com nódulo sólido-cístico no país e nódulo sólido no estado e no município.

Os exames positivos para malignidade foram mais frequentes nos pacientes com faixa etária de 45 a 49 anos (BR), 45 a 54 anos (MG) e 70 a 74 anos (GV), sendo o carcinoma ductal o tipo mais frequente em todas as faixas etárias. A maior parte destes resultados foi liberada em até 30 dias, em ambas as esferas, no entanto, 12,7%, 6,4% e 0,2% deles tiveram um tempo de realização superior a 60 dias no Brasil, Minas Gerais e Governador Valadares, respectivamente.

Tabela 3

Resultados dos exames citopatológicos de mama realizados no Brasil (BR), em Minas Gerais (MG) e Governador Valadares (GV), no período de janeiro de 2013 a dezembro de 2020.

Resultado	BR (n%)	MG (n%)	GV (n%)
Positivo para malignidade	2.389 (2,2)*	358 (3,2)*	36 (6,8)
Suspeito para malignidade	2.938 (2,8)	322 (2,9)*	7 (1,3)
Malignidade indeterminada	724 (0,7)	84 (0,8)	8 (1,5)
Mastite	539 (0,5)	61 (0,6)	1 (0,2)
Abscesso subareolar	73 (0,1)	6 (0,1)	1 (0,2)
Fibroadenoma	10.583 (10,0)	1.553 (13,9)	129 (24,5)
Necrose gordurosa	647 (0,6)	87 (0,8)	28 (5,3)
Condição fibrocística mamária	8.650 (8,1)	963 (8,6)	-
Lesão epitelial proliferativa benigna	11.874 (11,1)*	368 (3,3)*	5 (0,9)
Outros processos benignos	26.721 (25,0)*	2.306 (20,7)*	164 (31,1)

BR: Brasil; MG: Minas Gerais; GV: Governador Valadares; *p ≤ 0,05 em relação a GV.

DISCUSSÃO

O exame citopatológico é uma importante ferramenta para o diagnóstico do câncer de mama devido à sua alta sensibilidade, rapidez e baixo custo. Contudo, para assegurar suas vantagens e eficácia, é fundamental que o material enviado para análise tenha boa adequabilidade.^(12,13) Conforme relatado em nosso estudo, 13,3% (BR), 16% (MG) e 13,1% (GV) das amostras apresentaram-se insatisfatórias para avaliação oncológica, principalmente aquelas obtidas por PAAF, método mais utilizado em todas as esferas. Os principais motivos para inadequabilidade da amostra são os erros no momento da coleta, como a má fixação ou ainda características inerentes da própria lesão (lesões menores ou não palpáveis; de difícil estabilização; com proliferação epitelial mínima ou fibróticas).⁽¹⁴⁾ Sabe-se que a habilidade do profissional que faz a coleta influencia diretamente na eficácia da análise citológica, uma vez que uma boa coleta resulta em laudos mais precisos.⁽¹⁵⁾ A fixação inadequada leva ao dessecamento do material, provocando, assim, a distensão das estruturas celulares e perda do detalhamento.⁽¹⁵⁾ Além disso, em nota técnica publicada em 2011 pelo INCA, foi relatado, após estudo de caso realizado em um laboratório com altas taxas de exames insatisfatórios, em sua maioria exames provenientes de PAAF com material escasso ou acelular, que boa parte dessa classificação poderia ter sido considerada satisfatória e que a descrição dos motivos de inadequabilidade não se justificava, pois o material

acelular e de baixa celularidade é um resultado que pode ser esperado tanto de material proveniente de descarga papilar quanto daquele proveniente de conteúdo cístico. Desse modo, mostra-se imprescindível o acompanhamento do índice de insatisfatoriedade da citologia para que se avalie internamente os motivos desta categorização, bem como a necessidade de reciclagem dos profissionais capacitados.⁽¹⁶⁾

Outro ponto importante sobre a qualidade das amostras está relacionado ao impacto de uma amostra insatisfatória na sobrevida da paciente. De acordo com Caplan (2014), estágios avançados do câncer de mama têm sido associados a atrasos da paciente e do sistema. O primeiro refere-se à demora na procura de atendimento médico após percepção dos primeiros sintomas, enquanto o segundo é definido pela dificuldade de acesso aos serviços públicos de saúde, baixa capacitação dos profissionais envolvidos ou dificuldade na gestão de casos suspeitos e no atendimento da demanda.⁽¹⁷⁾ Nesse sentido, uma amostra inadequada prolonga o tempo de diagnóstico e atrasa o início do tratamento, favorecendo a evolução da doença.⁽¹⁸⁾

O aparecimento de pelo menos um nódulo é o sintoma mais comum do câncer de mama. Geralmente, apresenta-se duro, indolor e irregular. Contudo, também podem ser observados tumores de consistência branda, globosos e bem definidos.⁽¹⁹⁾ Outros sinais e sintomas suspeitos são a descarga papilar unilateral, lesão eczematosa da pele sem resposta a tratamentos tópicos, presença de linfadenopatia

axilar, aumento progressivo no tamanho da mama, aspecto de casca de laranja, retração na pele e mudança no formato do mamilo.⁽²⁰⁾ No trabalho de Weber et al.,⁽²¹⁾ uma análise dos resultados de exames citopatológicos de mama de pacientes atendidas entre 2006 a 2009, no município de Santo Ângelo – RS, teve o nódulo como a principal queixa mamária (56,7%). Em nosso trabalho, a presença de nódulo foi detectada na maior parte dos exames, sendo a mama direita o local com maior prevalência. Dessa forma, é importante evidenciar o valor da educação das mulheres e dos profissionais de saúde para o reconhecimento dos sinais de alerta de câncer mamário a fim de se obter um diagnóstico precoce e, consequentemente, a possibilidade de um melhor prognóstico.^(22,20)

Quanto às alterações observadas no período avaliado, assim como Minas Gerais, Governador Valadares apresentou o fibroadenoma como o processo benigno mais comum. No trabalho de Dixit et al.,⁽²³⁾ realizado no norte da Índia, foram avaliados os resultados de 512 exames de citologia mamária de material obtido por PAAF e o fibroadenoma também foi o resultado mais comum (33,3%). Este tumor normalmente ocorre em mulheres em idade reprodutiva, mas pode ser encontrado em qualquer idade. Estima-se que 10% da população feminina mundial possa apresentar essa lesão uma vez na vida. Sua etiologia é discutível, mas acredita-se que os esteroides sexuais sejam os agentes promotores, e que haja aumento da sensibilidade do tecido mamário ao estrogênio.⁽²⁴⁾ Cabe ressaltar que, por possuir incidência maior em mulheres jovens, idade em que a mamografia não está indicada, pois o fibroadenoma possui a mesma textura radiológica do tecido mamário normal, a PAAF apresenta-se como um importante método diagnóstico.⁽²⁵⁾

Por outro lado, a lesão epitelial proliferativa benigna foi o processo benigno negativo para malignidade mais prevalente no Brasil. Este tipo de lesão faz parte de um grupo heterogêneo de doenças que inclui a lesão epitelial proliferativa sem atipia e a lesão epitelial proliferativa com atipia. Enquanto a primeira caracteriza-se pela proliferação do epitélio ductal e/ou estroma, sem aspectos citológicos sugestivos de carcinoma *in situ*, a segunda apresenta-se histologicamente similar ao carcinoma ductal *in situ*, sendo diferenciada pela não capacidade de preencher completamente com suas células o local em que se situa.⁽¹³⁾

Os resultados positivos para malignidade correspondem a 2,2%, 3,2% e 6,8% dos exames no Brasil, Minas Gerais e Governador Valadares, respectivamente, sendo mais frequentes nos pacientes com faixa etária de 45 a 49 anos (BR), 45 a 54 anos

(MG) e 70 a 74 anos (GV). Sabe-se que a mamografia, método amplamente utilizado no rastreamento de câncer mamário, tem recomendação contrária forte para esta finalidade em idade abaixo de 50 anos e recomendação contrária para mulheres com 70 anos ou mais.^(10,20)

De acordo com as determinações vigentes, essa técnica deve ser realizada bianualmente, em mulheres entre 50 e 69 anos.⁽²⁰⁾ Muitas são as justificativas para esta orientação, incluindo o baixo impacto na mortalidade das mulheres por câncer de mama em idade diferente da preconizada, os problemas de sobrediagnóstico e do sobretratamento, além da exposição à radiação associada a este exame ser fator de risco para a doença em estudo.⁽²²⁾ Além disso, as mamografias realizadas em mulheres jovens apresentam menor sensibilidade e especificidade e maior proporção de resultados falsos negativos e falsos positivos em razão da maior densidade mamária.⁽²⁰⁾ Dessa forma, considerando os resultados aqui encontrados, constata-se que as maiores taxas de citologia positiva para malignidade estão fora da faixa etária preconizada para um dos principais exames de rastreamento. Este fato reforça a importância e a necessidade da utilização de outras técnicas diagnósticas e de rastreamento visando contribuir para a detecção precoce.

Quanto aos tipos de câncer de mama relatados, o carcinoma ductal foi o tipo mais frequente em todas as faixas etárias. Medeiros et al.,⁽²⁶⁾ a partir de dados oriundos do Sistema de Registros Hospitalares de Câncer (SisRHC) do Brasil, constataram que, entre os anos 2000 e 2017, o tipo mais comum na população amostrada foi o carcinoma ductal invasivo, com 87,4% dos casos. Santos et al.,⁽²⁷⁾ em estudo envolvendo pacientes do sexo feminino com diferentes idades e com diagnóstico de carcinoma de mama (*in situ* ou invasivo), atendidas em um hospital de referência em diagnóstico e acompanhamento do câncer em Cascavel – PR, encontraram como mais prevalente o carcinoma ductal infiltrante (77,7%), com um grau de comprometimento tumoral intermediário. Cavalcante et al.,⁽²⁸⁾ em estudo epidemiológico com mulheres atendidas no hospital Napoleão Laureano, no município de João Pessoa-PB, e Constâncio et al.,⁽²⁹⁾ em estudo dos casos de câncer com localização primária na mama em mulheres em um Centro de Assistência em Alta Complexidade em Oncologia do Distrito Federal, também obtiveram resultados semelhantes, com presença do carcinoma ductal em 78,6% e 88% dos casos, respectivamente.

Os dados obtidos através do SISCAN revelaram que a maior parte dos resultados foi liberada em até 30 dias, em

ambas as esferas. Entretanto, 12,7%, 6,4% e 0,2% deles tiveram um tempo de realização superior a 60 dias no Brasil, Minas Gerais e Governador Valadares, respectivamente. A Lei nº 12.732/2012⁽³⁰⁾ estabelece um prazo máximo de 60 dias para o início do tratamento de pacientes com neoplasia maligna, contados a partir da confirmação do diagnóstico por laudo histopatológico. Após atualização da mesma em 2019, também foi estabelecido um prazo de até 30 dias para a realização dos exames necessários para elucidação do diagnóstico, nos casos em que a principal hipótese seja de malignidade. Desta forma, é recomendável e esperado que os resultados dos exames sejam liberados no menor tempo possível para que não haja evolução para complicações, permitindo o tratamento ainda no início e um melhor prognóstico, com menores taxas de morbidade e mortalidade.

CONCLUSÃO

O câncer de mama é uma doença heterogênea, complexa e que apresenta grande impacto na vida dos pacientes. Na presença de sinais e sintomas suspeitos, realiza-se uma investigação por meio do exame clínico, exame de imagem e, posteriormente, o diagnóstico é confirmado através da biópsia. Contudo, inicialmente, nem sempre as biópsias são a melhor opção, uma vez que são mais invasivas, implicam o uso de anestesia e, eventualmente, até internações hospitalares, além de expor o paciente a complicações e desconforto desnecessários, principalmente considerando que grande parte dos resultados apresenta apenas alterações benignas, conforme relatado neste estudo. Assim, o exame citopatológico representa uma importante ferramenta para o diagnóstico inicial do câncer de mama por ser um método seguro, com boa acurácia, de baixo custo e com boa aceitação pelos médicos e pacientes.

O município de Governador Valadares apresentou diferenças significativas em relação às outras esferas, inclusive com taxas significativamente mais altas de resultados considerados positivos para malignidade. Os resultados obtidos neste estudo permitem investigar como a doença tem se apresentado e podem auxiliar os órgãos competentes no estabelecimento de prioridades e estratégias para melhorar a detecção precoce, e tornar o tratamento mais rápido, resultando em um melhor prognóstico, com redução da morbidade e mortalidade por câncer de mama.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2019.
2. Lazzarotto P, Medeiro VRV, Treviso GT, Dexheimer GM. O exame citopatológico como auxiliar no diagnóstico de patologias mamárias. *Rev Bras Anál Clín.* 2020;52(3):260-3. doi: 10.21877/2448-3877.202100887.
3. Faria LV, Mascarenhas MS, Laurindo DC, Moraes LP, Nogueira MC. Conhecimentos e práticas da atenção primária à saúde sobre o controle do câncer de mama. *HU Rev.* 2020;46:1-8. doi: 10.34019/1982-8047.2020.v46.29607.
4. Coelho AS, Santos MAS, Caetano RI, Piovesan CF, Fiuza LA, Machado RLD, Furini AAC. Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com genes BRCA1 e BRCA2: revisão da literatura. *Rev Bras Anál Clín.* 2018;50(1):17-21. doi: 10.21877/2448-3877.201800615.
5. Han Y, Wang J, Xu B. Clinicopathological characteristics and prognosis of breast cancer with special histological types: A surveillance, epidemiology, and end results database analysis. *Breast.* 2020 Dec;54:114-20. doi: 10.1016/j.breast.2020.09.006.
6. Otten JDM, Fracheboud J, den Heeten GJ, Otto SJ, Holland R, de Koning HJ, Broeders MJM, Verbeek ALM. Likelihood of early detection of breast cancer in relation to false-positive risk in life-time mammographic screening: population-based cohort study. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24(10):2501-6. doi: 10.1093/annonc/mdt227.
7. Mizuno S, Isaji S, Ogawa T, Tabata M, Yamagiwa K, Yokoi H, Uemoto S. Approach to fine-needle aspiration cytology-negative cases of breast cancer. *Asian J Surg.* 2005 Jan;28(1):13-7. doi: 10.1016/S1015-9584(09)60251-7.
8. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância – CONPREV. Diagnóstico histopatológico e citopatológico das lesões de mama. Rio de Janeiro: CONPREV; 2002.
9. McKee GT. Citopatologia. Rio de Janeiro: Editora Artes Médicas; 2001.
10. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional do Câncer. Controle do câncer de mama. 2021a [Acesso em: 30 abr 2022]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/acoes-de-controle/deteccao-precoce>.
11. Ministério da Saúde (Brasil). DATASUS. Acesso à informação. 2021b [Acesso em: 30 abr 2022]. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/>.
12. Berner A, Sauer T. Fine-needle aspiration cytology of the breast. *Ultrastruct Pathol.* 2011 Aug;35(4):162-7. doi: 10.3109/01913123.2011.576327.
13. Elicker LM, Brito MG, Rodrigues KS, Zanella JP. A citologia mamária na detecção precoce do câncer de mama: uma revisão. *Rev Esp Ciên Saúde.* 2019;7(2):20-34. doi: 10.33053/recs.v7i2.252.
14. Field AS, Kurtycz DFI, Raymond WA, Schmitt F. The International Academy of Cytology Yokohama System for reporting breast fine needle aspiration biopsy cytopathology: analysis and discussion of the response to a web-based survey. *Cancer Cytopathol.* 2021 Jun;129(6):450-459. doi: 10.1002/cncy.223907.
15. Silva Neto JC. Citologia Clínica da Mama: Bases Citomorfológicas. Rio de Janeiro: Thieme Revinter Publicações LTDA; 2019.
16. Ministério da Saúde. (Brasil). Instituto Nacional do Câncer. Causas de insatisfatoriedade no exame citopatológico de mama [nota técnica 13 mai. 2011]. Informativo SISMAMA [Acesso em: 13 jun. 2022]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//nota_tecnica_causas_insatisfatoriedade_exame_citopatologico_mama_2011.pdf.

17. Caplan L. Delay in breast cancer: implications for stage at diagnosis and survival. *Front Public Health*. 2014 Jul;2:87. doi: 10.3389/fpubh.2014.00087.
18. Andrade LS. Análise do atraso do sistema no diagnóstico e tratamento do câncer de mama. Campina Grande. Dissertação [Mestrado em Saúde Pública] – Departamento de Biologia, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande; 2019.
19. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional do Câncer. Controle do Câncer de Mama: Conceito e Magnitude. 2022 [Acesso em: 13 jun. 2022]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude>
20. Migowski A, Silva GA, Dias MB, Diz MD, Sant'Ana DR, Nadanovsky P. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II-Novas nacionais, principais provas e controvérsias. *Cad Saúde Pública*. 2018 Jun;34:e00074817. doi: 10.1590/0102-311X00074817.
21. Weber AD, Dalla Corte E, Vargas VR. Análise de exames citopatológicos de mama e mamográficos no diagnóstico das doenças da mama, Santo Ângelo (RS), Brasil. *Rev Bras Mastologia*. 2012 Jun;22(4):124-30.
22. Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional do Câncer. Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil. 2015 [Acesso em: 13 jun. 2022]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/diretrizes-para-deteccao-precoce-do-cancer-de-mama-no-brasil>.
23. Dixit N, Trivedi S, Bansal VK. A retrospective analysis of 512 cases of breast fine needle aspiration cytology utilizing the recently proposed IAC Yokohama system for reporting breast cytopathology. *Diagn Cytopathol*. 2021;49(9):1022-31. doi: 10.1002/dc.24808.
24. Ajmal M, Khan M, Van Fossen K. Breast Fibroadenoma [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
25. Nazário AC, Rego MF, Oliveira VM. Nódulos benignos da mama: uma revisão dos diagnósticos diferenciais e conduta. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2007;29(4):211-9. doi: 10.1590/S0100-72032007000400008.
26. Medeiros GC, Teodózio CG, Fabro EA, Aguiar SS, Lopes AH, Conte BC, Silva EV, et al. Fatores associados ao atraso entre o diagnóstico e o início do tratamento de câncer de mama: um estudo de coorte com 204130 casos no Brasil. *Rev Bras Cancerol*. 2020;66(3):e-09979. doi: 10.32635/2176-9745.RBC.2020v66n3.979.
27. Santos JCM, Silva CM, Teixeira JJV, Peder LD. Perfil epidemiológico e clínico de mulheres com câncer de mama na região oeste do Paraná. *Rev Bras Ciênc Saúde*. 2019;23(4):449-58.
28. Cavalcante JA, Batista LM, de Assis TS. Câncer de mama: perfil epidemiológico e clínico em um hospital de referência na Paraíba. *Sanare*. 2021;20(1):17-24. doi: 10.36925/sanare.v20i1.1546.
29. Constâncio TB, Gottens LB, Araújo SL, Barros AF. Tempo entre diagnóstico e tratamento do câncer de mama no Distrito Federal e fatores associados. *Com Ciências Saúde*. 2020;31(1):179-87.
30. Brasil. Lei no. 13.896 de 30 de outubro de 2019. Altera a Lei no. 12.732, de 22 de novembro de 2012, para que os exames relacionados ao diagnóstico de neoplasia maligna sejam realizados no prazo de 30 (trinta) dias, no caso em que especifica. *Diário Oficial União* 31 out 2019; seção 1.

Assessment of biomarkers with prognostic potential for Covid-19 in a high-complexity hospital

Avaliação de biomarcadores com potencial prognóstico para Covid-19 em um hospital de alta complexidade

Luis Rodrigues de Sena Neto¹, Gislaine Custódio², Alisson Fernandes dos Santos³

¹ Hospital de Clínicas of Federal University of Paraná, Multiprofessional Residency Program in Urgency and Emergency – Clinical Analysis. Curitiba, PR, Brasil.

² Hospital de Clínicas of Federal University of Paraná, Laboratory of Immunochemistry. Curitiba, PR, Brasil.

³ Hospital de Clínicas of Federal University of Paraná, Laboratory of Molecular Biology of Oncohematology Diseases. Curitiba, PR, Brasil.

Abstract

The present study aimed to retrospectively evaluate the correlation between biomarkers and the clinical outcomes of Covid-19 patients admitted to CHC-UFPR/EBSERH. The study population consisted of patients who were positive for RT-qPCR tests admitted from July 2020 to June 2021. Age, gender, clinical outcomes, and results of selected biomarkers (LDH, CRP, FERR, PCT, AST, and Cr) were collected from electronic medical records. The patients were divided into two groups, one comprised of patients who were medically discharged (n=213) and the other of those who died (n=143). The distribution of the biomarkers was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test and inter-group comparisons were performed using the Mann-Whitney U test. A ROC curve was generated for the most promising biomarkers, and the optimal cut-off value was determined. In total, 356 patients were included in this study. The Mann-Whitney U test revealed that LDH, CRP, PCT, and Cr were significantly different between the two groups. The performance of PCT was superior among the studied biomarkers, with an AUC of 0.750, cut-off of 0.21 ng/mL, sensitivity of 82.57%, specificity of 60%, positive predictive value of 71.43%, negative predictive value of 73.97% and accuracy of 72.36%. When 199 patients were evaluated using the cut-off value, 126 (63.3%) patients had PCT levels above the cut-off, and this group had a higher death rate. In conclusion, PCT was identified as the best performing biomarker for predicting the clinical outcomes of Covid-19 patients.

Keywords: Biomarkers; Procalcitonin; Covid-19

Resumo

O presente estudo objetivou avaliar retrospectivamente a correlação entre biomarcadores e os desfechos clínicos de pacientes com Covid-19 admitidos no CHC-UFPR/EBSERH. A população de estudo consistiu em pacientes com RT-qPCR positivo admitidos entre julho de 2020 e junho de 2021. Idade, gênero, desfechos clínicos e os resultados dos biomarcadores selecionados (LDH, PCR, FERR, PCT, AST e CREA) foram coletados dos prontuários eletrônicos. Os pacientes foram divididos em dois grupos, um composto por pacientes que foram liberados com alta médica (n = 213) e o outro por aqueles que morreram (n = 143). A distribuição dos biomarcadores foi avaliada usando o teste de Kolmogorov-Smirnov e as comparações intergrupo foram realizadas usando o teste U de Mann-Whitney. Uma curva ROC foi gerada para os biomarcadores mais promissores e o ponto de corte ótimo foi determinado. No total, 356 pacientes foram incluídos neste estudo. O teste U de Mann-Whitney revelou que LDH, PCR, PCT e CREA eram significativamente diferentes entre os dois grupos. O desempenho do PCT foi superior entre os biomarcadores estudados, com uma AUC de 0,750, ponto de corte de 0,21 ng/mL, sensibilidade de 82,57%, especificidade de 60%, valor preditivo positivo de 71,43%, valor preditivo negativo de 73,97% e acurácia de 72,36%. Quando 199 pacientes foram avaliados usando o ponto de corte, 126 (63,3%) tinham níveis de PCT acima do ponto de corte e este grupo tinha uma taxa de mortalidade mais elevada. Concluindo, o PCT foi o melhor biomarcador para prever os desfechos clínicos de pacientes com Covid-19.

Palavras-chave: Biomarcadores; Pró-calcitonina; Covid-19.

Correspondência

Gislaine Custódio

E-mail: gislaine.custodio@hc.ufpr.br

Recebido em 10/02/2023 | Aprovado em 23/02/2023 | DOI: 10.21877/2448-3877.202300106

INTRODUCTION

The Covid-19 pandemic began with reported cases in Wuhan, China⁽¹⁾ and since then, the world has been working to understand the disease and find a cure or vaccine. The symptoms of Covid-19 typically include fever, cough, fatigue and body aches. Other symptoms may include difficulty breathing, sore throat, headache, loss of taste or smell, and nasal congestion. Some patients may experience mild symptoms or be asymptomatic, while others may become severely ill and require hospitalization. Those with underlying health conditions, such as heart and lung disease and diabetes, may become severely ill.⁽²⁾

Severe Covid-19 is an advanced stage of the disease, characterized by worsening symptoms and potential respiratory failure. It can lead to hospitalization and may sometimes be fatal, especially for those with underlying health issues. In severe cases of Covid-19, biomarkers may be useful in predicting outcomes in Covid-19 patients, including the risk of hospitalization, discharge, or death. Increased levels of inflammatory markers such as C – reactive protein (CRP), Interleukin 6 (IL-6) and ferritin (FERR) can indicate a severe immune response. High levels of D-dimer can signify a high likelihood of thrombosis. Studies have shown that lactate dehydrogenase (LDH), FERR, and D-dimer are associated with a higher risk of mortality in Covid-19 patients.⁽³⁻⁵⁾ It's crucial to acknowledge that the utilization of biomarkers in Covid-19 is still an evolving area and additional research is necessary to comprehend their usefulness in differentiating between mild from severe cases and for directing treatment.⁽³⁾

The Covid-19 pandemic worsened due to the rapid increase in both mild and severe cases worldwide. Delayed access to specialized care and the shortage of hospital beds negatively impacted patients and made Covid-19 a serious threat to public health. The overcrowding in hospitals during this pandemic highlighted the need for more efficient triaging methods in healthcare services.^(6,7) In this context, the search for predictors of severity and prognostic biomarkers has become an important and necessary area of study.

The aim of this study was to retrospectively correlate biomarkers and clinical outcome of patients with Covid-19 admitted to Hospital de Clínicas of the Federal University of Paraná (CHC-UFPR/EBSERH), statistically compare these groups, and calculate a cut-off point for the parameters with the best performance that serve as a prognostic biomarker.

MATERIALS AND METHODS

A retrospective study was conducted on patients admitted to the Hospital de Clínicas of the Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil. The study period was from July 2020 to June 2021, and all included patients had a RT-qPCR test result positive for SARS-CoV-2. The results of the biomarkers tests for LDH, CRP, FERR, Procalcitonin (PCT), Aspartate aminotransferase (AST) and Creatinine (Cr) were obtained from the hospital's electronic records system. All biomarkers were measured using the Abbott Alinity C/I system at the hospital's immunochemistry laboratory. Patients aged 12 years and younger and those with missing results for all biomarkers of interest were excluded from this study.

The patients were divided in two groups based on their outcomes: discharge or death. Statistical analyses were performed using SPSS and Jamovi software. Firstly, the distribution of the variables was analyzed using the Kolmogorov-Smirnov test and then the groups were compared using the Mann-Whitney test for each biomarker. Based on the results, a Receiver Operator Characteristic (ROC) curve was generated for those with a significant p-value ($p < 0.05$) and the best cut-off point for sensitivity and specificity was selected. Once the cut-off was determined, it was used to classify the patients into not high-risk (discharge) or high-risk (death) groups and to calculate the positive and negative predictive values and the accuracy as a strategy for laboratorial performance evaluation.

ETHICS

This study was approved by the Hospital Ethic Committee under the CAEE number of 51396421.5.0000.0096 and adhered to the principles of the Declaration of Helsinki. Patients' privacy was preserved and the information was only used for the purposes of this study.

RESULTS

A total of 356 patients were included in this study, with 213 being discharged and 143 patients dying. The largest group was elderly patients aged 60 years and older, followed by the adults aged between 20 and 59 years. The youth aged between 13 and 19 years was represented by only 3 patients. 160 patients were women and 196 were men. The

group with the highest number of discharges was adults (122), while the highest number of deaths occurred in the elderly group (106).

The results of the Kolmogorov-Smirnov test indicated a non-normal distribution of the variables. The Mann-Whitney test results revealed that there was a statistically significant difference between the groups for LDH, CRP, PCT and Cr ($p < 0.001$), while no significant difference was found between the groups for FERR ($p = 0.135$) and AST ($p = 0.466$). The full data is presented in Table 2.

An ROC curve analysis was performed to determine the optimal cut-off values for LDH, CRP, PCT and Cr. The analysis revealed that only PCT (AUC 0.750; $p < 0.001$; SE 0.043; CI 95%

0.666 – 0.834) had an area under the curve (AUC) value greater than 0.7. As a result, the study continued with further analysis of PCT only. The cut-off value of 0.21 ng/mL for PCT was established based on the results of ROC curve analysis.

The cut-off was utilized to categorize 199 patients into high or low risk of death. The sensitivity was found to be 82.57%, the specificity was 60%, the positive and negative predictive values were 71.43% and 73.97% respectively. The accuracy was calculated as 72.36%. As shown in Table 4, when the cut-off was applied, the patients in the low-risk group for death or potential discharge were correctly classified 74% of the time, and patients in the high-risk group for death were correctly classified 71.4% of the time.

Table 1

Characteristics of the study population.

Population	Total N (%)	Discharge N (%)	Death N (%)
N	356	213 (59.83)	143 (40.17)
Youth (13 – 19 years)	3 (0.9)	2 (66.67)	1 (33.33)
Adults (20 – 59 years)	158 (44.3)	122 (77.22)	36 (22.78)
Elderly (≥ 60 years)	195 (54.8)	89 (45.64)	106 (54.36)
Women	160 (45)	94 (58.75)	66 (41.25)
Men	196 (55)	119 (60.71)	77 (39.29)

Source: The authors.

Table 2

Statistical analysis of the biomarkers.

Variable	Reference range	Median discharge (25; 75)	Median death (25; 75)	M-W U (p)
LDH (U/L)	125 – 202	383 (261; 503)	466 (314; 623)	<0.001
CPR (mg/dL)	< 0.5	5.73 (2.2; 11.9)	9.195 (4.6; 15.6)	<0.001
FERR (ng/mL)	21.81 – 274.66	1175.36 (549.1; 2184.9)	1380.16 (675.5; 2682.8)	0.135
PCT (ng/mL)	< 0.5	0.140 (0.06; 0.5)	0.690 (0.2; 3)	<0.001
AST (U/L)	5 – 34	36 (24.5; 62)	41.5 (29.7; 54)	0.466
Cr (mg/dL)	0.72 – 1.25	0.85 (0.7; 1.1)	1.29 (0.8; 1.9)	<0.001

Source: The authors.

Abbreviations: M-W – Mann-Whitney U test; LDH – lactate dehydrogenase; CPR – C-reactive protein; FERR – ferritin; PCT – procalcitonin; AST – aspartate aminotransferase; Cr – creatinine.

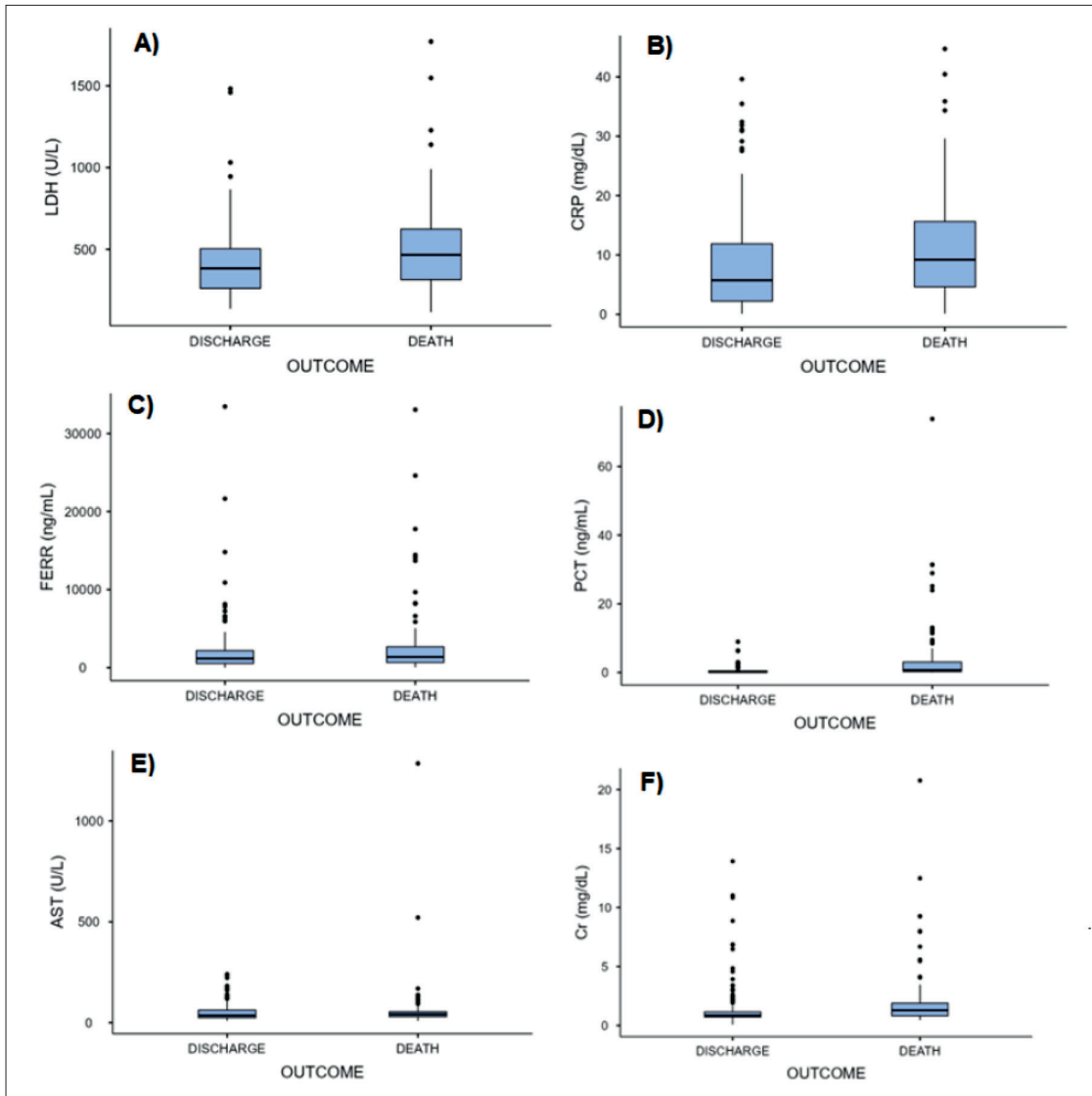


Figure 1
Biomarkers distribution

Source: The authors.

Abbreviations: A) LDH – lactate dehydrogenase; B) CPR – C-reactive protein; C) FERR – ferritin; D) PCT – procalcitonin; E) AST – aspartate aminotransferase; F) Cr – creatinine.

Table 3

ROC curve analysis.

Variable	AUC	p*	Interval of confidence of 95%	
			Lower limit	Upper limit
LDH	0.595	0.059	0.498	0.693
CPR	0.493	0.883	0.393	0.592
PCT	0.750	<0.001	0.666	0.834
Cr	0.657	0.002	0.562	0.751

Abbreviations: AUC – area under curve; LDH – lactate dehydrogenase; CPR – C-reactive protein; PCT – procalcitonin; Cr – creatinine. Source: The authors. *Null hypothesis: true area = 0.5.

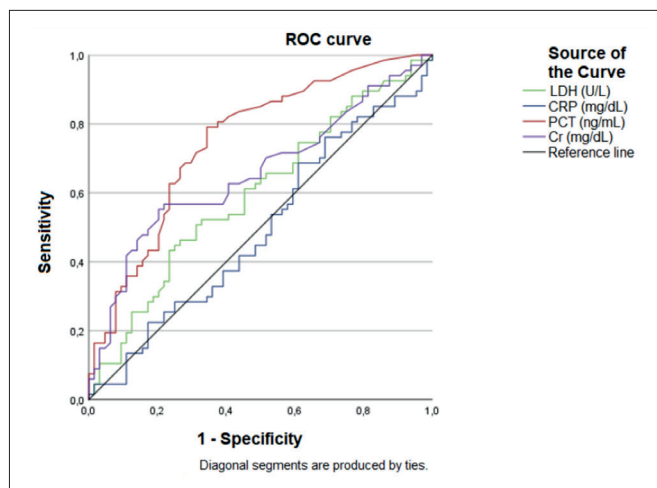


Figure 2

ROC curve.

Source: The authors.

Abbreviations: LDH – lactate dehydrogenase; CPR – C-reactive protein; PCT – procalcitonin; Cr – creatinine.

Table 4

Evaluation of the Laboratory Performance of Procalcitonin as a Severity Biomarker in Covid-19.

Cut-off 0.21 ng/mL	Discharge N (%)	Death N (%)	Total N (%)
Under cut-off	54 (74)	19 (26)	73 (36.7)
Equal or above cut-off	36 (28.6)	90 (71.4)	126 (63.3)
Total	90 (45.2)	109 (54.8)	199

Source: The authors.

DISCUSSION

In this study, the majority of patients were elderly, which may be attributed to a higher prevalence of preexisting medical conditions in this age group. Elderly individuals are known to be more susceptible to severe Covid-19 and life-threatening symptoms.⁽⁸⁾ The literature suggests that younger age groups are less susceptible to severe Covid-19,⁽⁹⁾ as evidenced by the limited representation of the youth group (only 3 patients) in this study. Additionally, there was a higher number of male patients compared to female.

The statistical analysis of this study indicated a significant difference between the discharge and the death groups in terms of serum biomarker concentrations of

LDH, CRP, PCT, and Cr, with higher values observed in the death group. This correlation between elevated levels of these biomarkers and the severity of SARS-CoV-2 illness has been previously reported in the literature.^(4,5,10) Although the levels of FERR and AST were elevated in both groups, the statistical analysis did not reveal a significant difference between the groups. Nevertheless, previous studies have established a correlation between FERR and AST levels and acute Covid-19.^(5,11,12)

A biomarker that is both sensitive and specific would have a great value in screening hospitalized patients to predict the risk of serious outcomes. The ROC curve is a useful tool for evaluating the predictive ability of a biomarker, with an AUC of at least 0.7 considered to indicate a good predictor model.⁽¹³⁾ In this study, only PCT (AUC 0.750) had an AUC value above the minimum threshold. There is evidence in the medical literature of a correlation between PCT levels and severe cases and poor outcomes of Covid-19.^(5,10,14) Our results suggest that PCT may be considered a potential biomarker for predicting death and for use in hospital triage to determine the severity of Covid-19.

The performance of PCT as a death predictor biomarker was evaluated in the laboratory and showed high sensitivity and high positive and negative predictive values. Although the specificity was lower than the sensitivity, it can still be useful in a life-threatening context as a higher rate of false negatives reduces the risk of missing true positive cases. PCT had good accuracy in classifying patients as either discharged or deceased, although it is not specific to Covid-19.

LIMITATIONS

The study has several limitations, including being a single-center retrospective design with a small sample size, which may restrict the generalizability of the results. It was not possible to compare patients with mild and severe Covid-19 due to the hospital only treating severe cases. The outcomes may have been influenced by competing risks, including death from comorbidities, which were not evaluated in this study. There was a lack of standardization in Covid-19 testing within the hospital, and the clinician was responsible for determining which parameters to evaluate to each patient, resulting in some patients having results for some biomarkers but not others. Additionally, procalcitonin is not a specific biomarker for Covid-19 and its elevation may be seen in other conditions besides Covid-19.

CONCLUSION

This study observed elevated levels of LDH, CPR, PCT and Cr in patients who died. Procalcitonin showed the best laboratory performance as a biomarker of severity and a cut-off value of 0.21 ng/mL were determined with high sensitivity and specificity. To validate these findings and establish the usefulness of procalcitonin as a prognostic tool for Covid-19, further studies with larger samples sizes and multiple center designs are necessary.

REFERENCES

1. Guan WJ, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* 2020; 382(18):1708-1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
2. Zhang JJ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020; 75(7):1730-1741. <https://doi.org/10.1111/all.14238>
3. Bodaghi A, Fatahi N, Ramazani A. Biomarkers: promising and valuable tools towards diagnosis, prognosis and treatment of Covid-19 and other diseases. *Heliyon* 2023; 2023(1):e13323. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13323>
4. Keddie S, Ziff O, Chou MKL, Taylor RL, Heslegrave A, Garr E, Lakdawala N, Church A, Ludwig D, Manson J. Laboratory biomarkers associated with Covid-19 severity and management. *Clinical Immunology* 2020; 221:108614. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108614>
5. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe Covid-19: laboratory markers. *International Journal of Infectious Diseases* 2020; 95:304-307. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.061>
6. Plagg B, et al. Primary health care and hospital management during Covid-19: lessons from Lombardy. *Risk Management and Healthcare Policy*. 2021 Sep;14:3987-92. <http://dx.doi.org/10.2147/rmhp.s315880>
7. Sandhu P, et al. Emergency department and intensive care unit overcrowding and ventilator shortages in US hospitals during the Covid-19 pandemic, 2020-2021. *Public Health Reports*. 2022 Jun 1;137(4):796-802. <http://dx.doi.org/10.1177/00333549221091781>
8. Grasselli G, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1574. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
9. Waghmare A, Hijano DR. SARS-CoV-2 infection and Covid-19 in children. *Clinics in Chest Medicine*. 2022 Nov;43(4):1-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2022.11.014>
10. Mahat RK, et al. The dynamics of inflammatory markers in coronavirus disease-2019 (Covid-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2021 Jul;11:100727. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cegh.2021.100727>
11. Lino K, et al. Serum ferritin at admission in hospitalized Covid-19 patients as a predictor of mortality. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2021 Mar;25(2):101569. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101569>
12. Kaushal K, et al. Serum ferritin as a predictive biomarker in Covid-19: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Journal of Critical Care*. 2022 Feb;67:172-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2021.09.023>
13. Verbakel JY, et al. ROC curves for clinical prediction models part 1. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2020 Oct;126:207-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.01.028>
14. Hoodbhoy Z, Jafri L, Ahmed S. Prognostic value of serum procalcitonin in Covid-19 patients: a systematic review. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2021 Jan 18;25(1):77-84. <http://dx.doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23706>

Inclusões citoplasmáticas semelhantes a bastonetes de Auer em plasmócitos: um achado morfológico pouco frequente

Auer rod-like cytoplasmic inclusions in plasma cells: an infrequent morphological finding

Perla Vicari¹, Vitor de Carvalho Queiroz¹

¹ Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo – IAMSPE, Serviço de Hematologia. São Paulo, SP, Brasil.

Resumo

Inclusões semelhantes a bastões de Auer em células plasmáticas são um achado raro no mieloma múltiplo (MM). Os bastonetes de Auer são compostos de inclusões de peroxidase lisossômica fundida, comumente observadas em leucemias mieloides agudas. O objetivo deste relato é demonstrar alteração interessante e incomum na morfologia hematológica. Homem de 74 anos com fraqueza e dor óssea há cerca de 5 meses apresentava hemoglobina 9,2g/dL, creatinina 1,4mg/dL, cálcio ionizado 1,14 mmol/L, 2 microglobulinas 5,4mg/L, pico beta monoclonal (5,4g de proteína M), IgG 4.530mg/dL-Kappa e sem lesões líticas. A medula óssea apresentou 74% de plasmócitos pleomórficos com inclusões citoplasmáticas azurófilas em forma de agulha, como bastonetes de Auer e células de Faggot. A citometria de fluxo confirmou células plasmáticas com imunofenótipo CD56+/CD19-/CD138+/CD45-/Kappa+. Os cristais semelhantes a bastões de Auer são formados por depósitos de enzimas lisossômicas cristalizadas (fosfatase ácida, α -N-esterase ou β -glucuronidase) e, particularmente, observados no MM com paraproteínas do tipo kappa, mas não é um achado patognomônico. Apesar dos avanços no diagnóstico de doenças hematológicas, reconhecer as diferentes características morfológicas e peculiaridades dessas células ainda pode ser um desafio.

Palavras-chave: Mieloma múltiplo. Citologia. Hematologia.

Abstract

Auer rod-like inclusions in plasma cells is a rare finding in Multiple Myeloma (MM). Auers rods are composed of fused lysosomal peroxidase inclusions that are commonly seen in acute myeloid leukemias. The purpose of this image is to demonstrate this interesting and unusual change in hematological morphology. A 74-year-old man with bone weakness and pain for about 5 months presented Hemoglobin 9.2g/dL, creatinine 1.4mg/dL, ionized calcium 1.14 mmol/L, 2 microglobulins 5.4mg/L, monoclonal beta peak (5.4g of M protein), IgG 4,530mg/dL-Kappa and without lytic lesions. Bone marrow showed 74% of pleomorphic plasma cells with needle-like azurophilic cytoplasmic inclusions, such as Auer rods and Faggot cells. Flow cytometry confirmed plasma cells with CD56+/CD19-/CD138+/CD45-/Kappa+ immunophenotype. Auer rod-like crystals are formed by deposits of crystallized lysosomal enzymes (acid phosphatase, α -N-esterase or β -glucuronidase). It is particularly observed in MM with kappa-like paraproteins, but it is not pathognomonic. Despite advances in the diagnosis of hematological diseases, recognizing the different morphological characteristics and peculiarities of these cells can still be a challenge. However, due to the rarity of this finding, its real prognosis is still uncertain.

Keywords: Multiple myeloma. Cytology. Hematology.

Correspondência

Perla Vicari

E-mail: vicarp03@gmail.com

Recebido em 17/03/2023

Aprovado em 22/03/2023

DOI: 10.21877/2448-3877.202300112

INTRODUÇÃO

Os plasmócitos são células B linfoides diferenciados terminalmente que estão localizados dentro da medula óssea (MO). Sua implicação no processo imunológico se deve à imunoglobulina (Ig) que sintetiza e que atua como anticorpo contra antígenos. Em várias circunstâncias, denominadas distúrbios reativos, pode ocorrer expansão limitada de plasmócitos policlonais dentro da MO, levando (ou não) ao aumento da quantidade de Ig no plasma. Por outro lado, vários mecanismos genéticos são responsáveis pela expansão clonal plasmocitária, levando à síntese descontrolada de uma Ig monoclonal. Em condições normais, bem como reativas e malignas, a morfologia do plasmócito é fácil de determinar em esfregaços de MO.

O mieloma múltiplo (MM), neoplasia de células plasmáticas (plasmócitos) monoclonais que se acumulam na medula óssea e produzem proteína M (também conhecida como imunoglobulina monoclonal ou paraproteína), representa 1% das doenças neoplásicas e é a segunda malignidade hematológica mais comum em países de alta renda, com uma incidência de 4,5 a 6 por 100.000 por ano. O MM pode evoluir com disfunção orgânica: hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e destruição óssea (conhecidos como critérios CRAB).⁽¹⁾

Assim, a identificação morfológica e a determinação precisa da porcentagem de plasmócitos na medula óssea

permanecem critérios auxiliares importantes para o diagnóstico de MM. Inclusões semelhantes a bastonetes de Auer em células plasmáticas é um achado raro no MM e podem ser alvo de confusão na análise do aspirado de medula óssea.⁽²⁻⁴⁾

OBJETIVOS

O objetivo deste relato é demonstrar essa mudança interessante e incomum na morfologia do plasmócito em um paciente com MM.

RELATO DE CASO

Homem de 74 anos com fraqueza óssea e dor há cerca de 5 meses. Laboratório apresentou: Hb 9,2g/dL, com esfregaço de sangue periférico demonstrando presença de rouleaux eritrocitário, creatinina 1,4mg/dL, cálcio ionizado 1,14 mmol/L, 2 microglobulinas 5,4mg/L, pico beta monoclonal (5,4g de proteína M), IgG 4.530mg/dL-Kappa e sem lesões líticas. A medula óssea apresentou 74% de plasmócitos pleomórficos, com contornos mal definidos e inclusões citoplasmáticas azurofílicas em forma de agulha, como cristais morfolologicamente semelhantes a bastonetes de Auer e células de Faggot (Figura 1). A citometria de fluxo confirmou plasmócitos com imunofenótipo CD56+/CD19-/CD138+/CD45-/Kappa+.

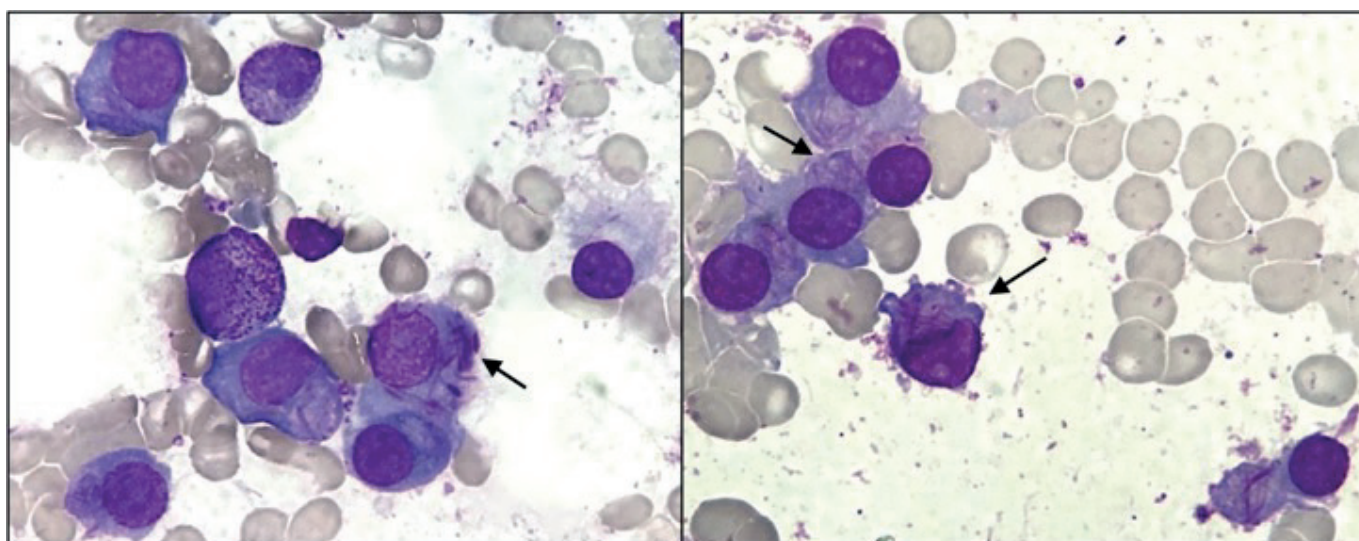


Figura 1

Cristais Auer-Like em plasmócitos.

Esfregaço de medula óssea mostrou plasmócitos pleomórficos com inclusões citoplasmáticas azurofílicas em forma de agulha, como bastonetes de Auer com a presença de formas como células de Faggot (setas).

DISCUSSÃO

O conhecimento da morfologia do plasmócito da MO normal é útil para classificar e seguir as várias alterações morfológicas observadas em distúrbios reativos e neoplásicos.

Plasmócitos possuem pequeno núcleo de aparência madura e grande citoplasma, este último geralmente azul profundo após coloração com Giemsa. O citoplasma é preenchido por longos filamentos de retículo endoplasmático rugoso e um grande aparelho de Golgi, demonstrando que os plasmócitos estão associados à síntese e excreção de proteínas (imunoglobulinas). A desregulação do genoma pode induzir expansão clonal que levará à superprodução de imunoglobulinas e, eventualmente, a uma das chamadas neoplasias plasmocitárias.⁽⁵⁾

As alterações morfológicas dos plasmócitos podem ser divididas em duas categorias: 1) alterações relacionadas ao núcleo, correspondendo à rede de cromatina anormal, um nucléolo evidente ou contorno nuclear irregular e estão relacionadas, na maioria das vezes, à malignidade; 2) alterações do citoplasma, incluindo coloração e inclusões de origens diversas, embora observadas tanto em distúrbios reativos quanto em neoplásicos, correspondem principalmente à Ig anormal sintetizada pelo plasmócito.^(5,6)

No MM, o diagnóstico requer $\geq 10\%$ de células plasmáticas clonais da medula óssea ou um plasmocitoma comprovado por biópsia mais evidência de um ou mais eventos definidores de mieloma múltiplo, ou seja, CRAB (hipercalcemia, insuficiência renal, anemia ou lesões ósseas líticas). As alterações na morfologia dos plasmócitos no MM podem ser imperceptíveis em comparação com plasmócitos normais (30% a 50% dos pacientes) ou apresentar alterações morfológicas, como: alta relação núcleo-citoplasma; assincronia núcleo-citoplasmática com presença de nucléolo; cromatina finamente dispersa e/ou contorno nuclear irregular com citoplasma ainda grande e basofílico (maduro); presença de formas imaturas (plasmablastos); coloração citoplasmática acidofílica (células flamejantes); aumento dos corpúsculos de Russell (aspecto de cacho de uva: célula de Mott) e inclusões cristalinas.^(5,6)

Os bastonetes de Auer são compostos de inclusões de peroxidase lisossomal fundidas, que são comumente observadas em leucemias mieloides agudas. Possuem coloração azurófila, em formato de agulha ou bastão, e podem ser

visualizados como inclusão única ou múltiplas formando feixes. Por outro lado, inclusões semelhantes a bastonetes de Auer (*Auer-like* ou *Auer simile*) em células plasmáticas, como descrito no presente relato, são um achado raro no MM e podem estar presentes, também, na gamopatia monoclonal de significado indeterminado e às vezes em distúrbios reativos. Além disso, a ocorrência de inclusões cristalinas nos plasmócitos pode ser a primeira alteração que leva ao diagnóstico de síndrome de Fanconi no adulto.⁽²⁻⁴⁾

A natureza destas inclusões nos plasmócitos ainda não está totalmente esclarecida, entretanto acredita-se que são formadas por depósitos de enzimas lisossômicas cristalizadas (fosfatase ácida, α -N-esterase ou β -glucuronidase). É particularmente observada em MM com paraproteínas kappa-like, mas não é patognomônica.⁽²⁻⁴⁾

Atualmente, a morfologia isoladamente não deve ser usada como informação prognóstica. Juntamente com a porcentagem de plasmócitos encontrados, algumas alterações morfológicas peculiares, como a descrita neste relato, podem auxiliar no raciocínio clínico e estar relacionadas ao diagnóstico de algumas doenças. Entretanto, estes achados nunca devem ser analisados isoladamente, evitando erros de interpretação e diagnóstico.

Apesar dos avanços no diagnóstico de doenças hematológicas, reconhecer as diferentes características morfológicas e peculiaridades dessas células ainda pode ser um desafio. No entanto, devido à raridade deste achado, seu real prognóstico ainda é incerto.

REFERÊNCIAS

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022 Aug;97(8):1086-1107.
2. Dass J, Kotwal J. Plasma cells with Auer rod-like inclusions in a patient with myeloma. *Blood Res*. 2018 Mar;53(1):7.
3. Sharma P, Sachdeva MUS, Ahluwalia J, Malhotra P. Plasma cells with hairy projections and Auer rod-like inclusions in a patient with multiple myeloma. *BMJ Case Rep*. 2017 Aug 3;2017:bcr2017221315.
4. Mansukhani D, Padate B, Bapat K, Desai N, Khodajji S. Auer Rod-Like Inclusions in Light Chain Myeloma: A Rare Morphological Feature. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2020 Jan;36(1):225-226.
5. Ribourtout B, Zandecki M. Plasma cell morphology in multiple myeloma and related disorders. *Morphologie*. 2015 Jun;99(325):38-62.
6. El Hussein S, Medeiros LJ, Hu S, Lin P, Wang W. The many faces of plasma cell neoplasms: morphological and immunophenotypical variants of the great imitator. *Pathology*. 2022 Feb;54(1):32-42.



Instruções aos autores/Instructions for authors

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 categoriais de comunicação científica designadas abaixo:

ARTIGOS ORIGINAIS: trabalhos nos quais são informados os resultados obtidos em pesquisas de natureza empírica ou experimental original, cujos resultados possam ser replicados e/ou generalizados. Deverão atender aos princípios de objetividade e clareza da questão norteadora. Os artigos originais deverão ser estruturados de maneira a conter: título (até 250 caracteres entre letras e espaço), título corrido (até 40 caracteres entre letras e espaço), resumo/ abstract estruturado (até 250 palavras), palavras-chaves/ keywords (3 a 6 termos), introdução, material e métodos, resultados, discussão, conclusão e referências bibliográficas (até 30 referências). O texto não deverá exceder 5000 palavras, excluindo-se tabelas, quadros, figuras e referências.

ARTIGOS DE REVISÃO: trabalhos com avaliações críticas e sistematizadas da literatura sobre um determinado assunto que deverá dar ao leitor uma cobertura geral acerca do tema apresentado. Os artigos de revisão deverão conter: título (até 250 caracteres entre letras e espaço), título corrido (até 40 caracteres entre letras e espaço), resumo/ abstract não estruturado (até 200 palavras), palavras-chaves/ keywords (3 a 6 termos), texto ordenado (títulos e subtítulos), opiniões e conclusões (quando couber) e referências bibliográficas (até 30 referências). O trabalho não deverá exceder 5000 palavras, excluindo-se tabelas, quadros, figuras e referências. Estes trabalhos são escritos a convite do editor.

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO: trabalhos descritivos e interpretativos com base em literatura recente sobre o estado atual de determinado assunto. Os critérios técnicos que deverão ser utilizados são os mesmos definidos para os Artigos de Revisão. Estes trabalhos são também escritos a convite do editor.

COMUNICAÇÃO BREVE: trabalhos originais cuja relevância para o conhecimento de determinado tema justifica a apresentação científica de dados iniciais de pequenas séries ou dados parciais de ensaios clínico-laboratoriais. Sua estruturação deverá conter: título (até 250 caracteres entre letras e espaço), título corrido (até 40 caracteres entre letras e espaço), resumo/abstract estruturado (até 200 palavras), palavras-chaves/ keywords (3 a 6 termos), introdução, material e métodos, resultados, discussão, conclusão e referências bibliográficas (até 25 referências). O texto não deverá exceder 3000 palavras, excluindo-se tabelas, quadros, figuras e referências.

RELATO DE CASO: trabalhos com descrição detalhada e análise crítica de casos clínico-laboratoriais atípicos que, pela sua raridade na literatura ou apresentação não

usual, merecem uma divulgação e discussão científica. Os relatos de casos deverão conter: título (até 200 caracteres entre letras e espaço), título corrido (até 40 caracteres entre letras e espaço), resumo/ abstract com contexto e relato contendo descrição, discussão e conclusão (até 200 palavras), introdução, apresentação e relato do caso, discussão, conclusão e referências bibliográficas (até 25 referências). O texto não deverá exceder 3000 palavras, excluindo-se tabelas, quadros, figuras e referências.

NOTA TÉCNICA: Descrição/ validação de instrumentos, métodos e técnicas. Sua estruturação deverá conter: título (até 250 caracteres entre letras e espaço), título corrido (até 40 caracteres entre letras e espaço), resumo/ abstract estruturado (até 200 palavras), introdução, metodologia e referências bibliográficas (até 30 referências). O texto ordenado (títulos e subtítulos) não deverá exceder 5000 palavras, excluindo-se tabelas, quadros, figuras e referências.

RESENHA: Revisão crítica de obra recém publicada (até 3 anos), orientando o leitor quanto a suas características e usos potenciais. É fundamental que não se trate apenas de um sumário ou revisão dos capítulos da obra, mas efetivamente uma crítica. Este tipo de contribuição está limitado a 6 páginas, incluindo todos os seus elementos. Não há resumo/abstract.

IMAGENS EM ANÁLISES CLÍNICAS: máximo de duas figuras com qualidade de 300 dpi gravadas em ".jpg", ".tif" ou ".png" 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".

SUPORTE FINANCEIRO: Deverão ser informados todos os tipos de apoio, fomento ou financiamento obtidos para a realização do projeto de pesquisa.

AGRADECIMENTOS: Deverão ser curtos, concisos e restritos àquelas pessoas e/ou instituições que colaboraram com auxílio técnico e/ou recursos. No caso de órgãos de fomento, não deverão ser utilizadas siglas.

TABELAS: O título deverá ser breve e descritivo, apresentando de maneira precisa seu conteúdo e o contexto (ou amostra) a partir do qual a informação foi obtida. Deverá estar ainda inserido na parte superior da ilustração e ser precedido pela palavra "Tabela", seguida por um número identificador em algarismos arábicos. A numeração das tabelas deverá ser feita consecutivamente, a partir da ordem de citação no texto. Serão permitidas notas explicativas de rodapé (legendas), indicadas por asteriscos e dispostas ao final da tabela. Para notas de rodapé, deverá ser utilizado algarismos romanos. As tabelas deverão ser elaboradas com linhas horizontais de separação no cabeçalho e em sua parte inferior e sem linhas verticais. Não deverão ser utilizadas

também linhas horizontais internas. Os dados das tabelas deverão ser digitados em tamanho 10 e com minúsculas, excetuando-se as letras do início das palavras e as siglas. Nas tabelas, deverá ser empregado espaçamento entrelinhas 1,5, sem qualquer forma de tabulação ou recuos de parágrafos. O comprimento da tabela não deverá exceder 55 linhas, incluindo título, e apresentar largura máxima de 17cm. Os dados apresentados em tabelas não deverão ser repetidos em gráficos. As tabelas deverão ser compostas em programa Word ou MS-Excel e enviadas em arquivo separado. Deverá ser evitado um número excessivo de tabelas.

FIGURAS: Todas as ilustrações que não se enquadram no conceito de tabela são consideradas figuras, portanto: quadros, gráficos, desenhos, imagens e fotografias. Deverão ter um título breve e descritivo, disposto em sua parte inferior. Deverão ainda ser numeradas com algarismos arábicos, consecutivamente, na ordem de aparecimento no texto e citadas como figuras. As figuras deverão ter boa resolução (mínimo de 300 dpi), ser gravadas em formato “.jpg”, “.tif” ou “.png” e medir no mínimo 12 x 17cm e no máximo 20 x 25cm. As escalas deverão ser indicadas por uma linha ou barra na figura e referenciadas, se necessário, na legenda. Os gráficos deverão ser preparados nos programas Microsoft Word ou MS-Excel em formato “.doc”, “.docx” ou “.xls” e não como imagem. Imagens produzidas em software estatístico devem ser convertidas para formato MS-Excel, caso não seja possível converter para formato “.tif”. Ilustrações coloridas somente poderão ser aceitas se os autores assumirem os custos. Os dados apresentados nas figuras não deverão repetir aqueles já descritos nas tabelas. Os locais aproximados onde as ilustrações serão colocadas deverão ser determinados no texto. As figuras deverão ser enviadas em arquivos separados. Não deverão ser enviados um número excessivo de figuras.

REFERÊNCIAS: As referências, em todas as categorias de trabalho científico, deverão ser normalizadas de acordo com o estilo Vancouver publicado em Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals [Normas para Uniformização de Manuscritos Submetidos às Revistas Biomédica] pelo International Committee of Medical Journal Editors [ICMJE] (<http://www.icmje.org>) e que pode ser consultado em www.scielo.br/pdf/rcbc/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 Miyaji⁽²⁶⁾ mudaram a denominação do fungo para *Hortaea werneckii*, em homenagem a Parreiras Horta.
- **Mais de dois autores:** Giannopoulos et al.⁽³²⁾ também observaram maior prevalência de NIC 1 em mulheres na faixa etária de 20 a 30 anos enquanto NIC 3 foi mais frequente em mulheres com mais de 50 anos.
- **Autores corporativos:** De acordo com a Sociedade Brasileira de 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,⁽⁹⁾ 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 informações complementares à referência como suporte do documento ou tradução de alguma expressão deve ser adicionada entre [colchetes].

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

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

MÊS, VOLUME, NÚMERO E PÁGINAS: O estilo Vancouver recomenda que os meses sejam referenciados em inglês e de forma abreviada, independente da língua do texto: Jan, Feb, Mar, Apr, May, Jun, Jul, Aug, Sep, Oct, Nov, Dec. No entanto, a RBAC aceita a abreviação em português daqueles manuscritos nesse idioma. Quando o periódico apresentar paginação contínua ao longo de um volume, o mês e o número poderão ser omitidos. Ano, volume, número e páginas deverão ser escritos sem qualquer espaço entre eles. Quando as páginas do artigo consultado exibirem números coincidentes, deverão ser eliminados os números iguais (445-449, utilize: 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-Cryptococcus gattii Species Complex: an International Study of Wild-Type Susceptibility Endpoint Distributions and Epidemiological Cutoff Values for Fluconazole, Itraconazole, Posaconazole, and Voriconazole. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Nov;56(11):5898-906.

- **Autores pessoais e corporativos:** Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al; Members of LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis.* 2012;16(3):205-42.
- **Volume com suplemento:** Maljaars J, Peters HP, Masclee AM. The gastrointestinal tract: neuroendocrine regulation of satiety and food intake. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Dec;26 Suppl 2:241-50.
- **Número com suplemento:** Komrokji RS, Verstovsek S, Padron E, List AF. Advances in the management of myelofibrosis. *Cancer Control.* 2012; 19(4 Suppl):4-15.
- **Editorial com indicação de autoria:** Tamaoki J, Saito H. Diagnosis, evaluation and monitoring of asthma [editorial]. *Allergol Int.* 2012;61(3):351-2.
- **Editorial sem indicação de título:** Bartels PD. Editorial. *Ugeskr Laeger.* 2012;174(42):2518.
- **Artigo/ Editorial sem indicação de autoria:** Improved and Emerging Gel-free Separation and Detection Methods for Proteomics [editorial]. *Proteomics.* 2012;12(19-20):2902-3.
- **Carta ao editor:** Dettenkofer M, Conrad A. Hand hygiene prevents MRSA transmission [letter]. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(8):139.
- **Artigo com DOI:** Newman TB, Pletcher MJ, Hulley SB. Overly aggressive new guidelines for lipid screening in children: evidence of a broken process. *Pediatrics.* 2012 Aug;130(2):349-52. doi: 10.1542/peds.2012-0481.
- **Autor corporativo:** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Multistate outbreak of fungal infection associated with injection of methylprednisolone acetate solution from a single compounding pharmacy - United States, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012 Oct 19;61:839-42.

Livros:

- **Um autor/ mais de um autor:** Stockham SL, Scott MA. Fundamentos da Patologia Clínica Veterinária. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2011.
- **Autor de obra e de capítulo:** Rey L. Bases da parasitologia médica. 2. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
- **Capítulo:** Rodrigues RMMS, Nogueira MD. Fiscalização de alimentos por análise microscópica. In: Almeida-Muradian LB, Camargo Penteado MV. *Vigilância Sanitária: tópicos sobre legislação e análise de alimentos.* Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2007. p. 72-80.
- **Responsabilidade intelectual destacada:** Diniz D, Sugai A, Guilhem D, Squinca F, organizadores. Ética em pesquisa: temas globais. Brasília: Editora UNB; 2008.
- **Teses, Dissertações e Monografias:**
- **Autor e indicação de grau:** Maranhão FCA. Análise da expressão gênica no dermatófito *Trichophyton rubrum* mimetizando a infecção in vitro: pH e diferentes fontes de carbono regulando genes. São Paulo. Tese [Doutorado em Genética] – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP; 2008.

Eventos Científicos:

- **Anais com indicação de título:** Anais do 5º Congresso Brasileiro de Micologia; 2007 nov. 12-16; Recife, Brasil. Recife: Sociedade Brasileira de Micologia; 2007.
- **Anais com indicação de autoria, trabalho e título:** Neufeld PM, Melhem M, Szecs 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. Expedite 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/pgpr/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 **GNPapers**, no endereço: www.gnpapers.com.br/rbac/. 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 GNPapers, 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 GNPapers 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: ____/____/____.

CURSO

PNCQ GESTOR PRESENCIAL

A nova legislação **RDC 786:2023 da ANVISA** determina que todos os serviços que realizam exames de análises clínicas devem implementar um Programa de Garantia da Qualidade (PGQ).



O INVESTIMENTO INCLUI:

Software
PNCQ Gestor

CURSO
Presencial

CONSULTORIA
por e-mail

Condições especiais para os laboratórios que já possuem o software

Atualize a sua equipe

 **PNCQ**
Programa Nacional
de Controle de Qualidade

Patrocinado pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas

 @pncqoficial  @PNCQoficial  /pncq-oficial

 (21) 3172-7100 | 2569-6867  pncq@pncq.org.br

NOVAS TURMAS

Agenda de cursos PNCQ Gestor

2023

Quando	Onde
Outubro 5 e 6 19 e 20	Porto Alegre/RS Ribeirão Preto/SP
Novembro 9 e 10 23 e 24	Rio de Janeiro/RJ São Luís/MA

2024

Quando	Onde
Janeiro 11 e 12 25 e 26	São Paulo/SP Belo Horizonte/MG
Fevereiro 22 e 23	Salvador/BA
Junho 14 e 15	Natal/RN - Pré 49° CBAC

Descontos na Acreditação inicial do SNA-DICQ



Conquiste esse diferencial de
qualidade para o seu laboratório!

INSCREVA-SE
pncq.org.br/cursos



Inscriva-se
pelo site
pncq.org.br