



RBAC

Revista Brasileira de Análises Clínicas
Brazilian Journal of Clinical Analyses

Volume 55 - N 03 | Ano 2023

ISSN 2448-3877





Estamos celebrando 56 anos de história dedicados à promoção e avanço das análises clínicas, e expressamos nossa profunda gratidão por todo o apoio recebido ao longo dessas décadas. A SBAC cresceu e se fortaleceu graças à confiança depositada por cada associado, que acreditou em nossa missão e contribuiu para tornar nossa Sociedade a maior referência no setor laboratorial.

Convidamos você a conferir os depoimentos da equipe SBAC, postados nas nossas redes sociais

Associe-se e faça parte dessa história você também!
CONHEÇA ALGUNS BENEFÍCIOS DE SER UM ASSOCIADO SBAC

Pessoa Física (PF)

Criação de **identidade corporativa**

Certificação Profissional

Programas de atualizações científicas nos formatos **presencial** e **digital**

Gratuidade no **CBAC** (consulte as regras no site)

Desconto exclusivo de **33%** para participação no **PNCQ**

Pessoa Jurídica (PJ)

Consultorias

Programas de atualizações científicas nos formatos **presencial** e **digital**

Programa **LGPD**

Inscrição no **CBAC**

Valorizalab



Conheça todos os benefícios em nosso site.

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

Volume 55 - Número 3 - 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

Hematologia Clínica/Clinical Hematology

Marcos Kneip Fleury

Parasitologia Clínica/Clinical Parasitology

Lenilza Mattos Lima

Bioquímica Clínica/Clinical Biochemistry

Mauren Isfer Anghebem

Imunologia e Virologia Clínica/Clinical

Immunology and Virology

Dennis Armando Bertolini

Patologia Clínica Veterinária/Veterinary

Clinical Pathology

Breno Fernando Martins de Almeida

Daniele Silvano Gonçalves

Citologia Clínica/Clinical Cytology

Júlio César Merlin

Micologia Clínica/Clinical Micology

Sarah Gonçalves

Paulo Murillo Neufeld

Uroanálise e Líquidos Biológicos/

Uroanalysis and Biological Liquids

José Antonio Poloni

Gestão e Controle da Qualidade/Quality

Management and Control

Flávia Martinello

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

Fabício 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

Silvia 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

168 A nova regulamentação brasileira para exames de análises clínicas

The new Brazilian regulations for laboratory tests

Anghebem MI

Artigos originais / Original articles

170 Comparative study of glomerular filtration rates estimated from serum cystatin C and serum creatinine in the follow-up of renal function in patients with neurogenic bladder due to HTLV-I infection

Estudo comparativo das taxas de filtração glomerular estimada através da cistatina C e creatinina séricas no acompanhamento da função renal dos pacientes com bexiga neurogênica por HTLV-I

Araújo LG, Catita J, Barreira S, Silva AC, Coutinho Neto E

177 Associação entre bactérias e *Candida* sp. no desenvolvimento de mucosite oral em pacientes em tratamento quimioterápico diagnosticados com doenças onco-hematológicas

Association between bacteria and Candida sp. in the development of oral mucositis in patients under chemotherapeutic treatment diagnosed with onco-hematological diseases

Salvagni J, Amorin R, Tormena A, Muccillo-Dexheimer G

186 Estetoscópios de uso hospitalar como fonte de infecção por bactérias resistentes produtoras de biofilme

Stethoscopes for hospital use as a source of infection by resistant biofilm-producing bacteria

Silva IA, Melo CC, Barbosa TSL, Martins LR, Oliveira SR

192 Análise dos níveis de biomarcadores inflamatórios em pacientes internados em unidade de terapia intensiva, em diferentes períodos da pandemia do Covid-19

Analysis of inflammatory biomarker levels in patients hospitalized in an intensive care unit, in different periods of the Covid-19 pandemic

Lima APS, Delabeneta MF, Boeira VL, Yassuda Filho P

200 Predictors for lethality and readmission of patients with sepsis admitted to intensive care unit from a hospital in Southern Brazil

Preditores de letalidade e reinternação de pacientes com sepse internados em unidade de terapia intensiva de um hospital do Sul do Brasil

Wolf J, Petek H, Maccari J, Mutlaq M, Nasi L

209 Incidência de soroconversão em pacientes com diagnóstico laboratorial de SARS-CoV-2 (Covid-19)

Incidence of seroconversion in patients diagnosed with SARS-CoV-2 (Covid-19)

Terciani MLA, Santos GSR, Barros PM, Carvalho FCC, Oliveira-Filho LA, Barioni ED, Rocha GHO, Nascimento BB, Oliveira RTD

- 218** **Biochemical parameters of crack users in different therapies**
Parâmetros bioquímicos de usuários de crack em diferentes terapias
Fonseca DR, Damázio LS, Brida M, Castro AA, Canever L, Bavaresco DV, Zugno AI
- 224** **Avaliação das Variáveis Laboratoriais de Distúrbios Minerais e Ósseo em Pacientes Submetidos à Hemodiálise**
Evaluation of Laboratory Variables of Mineral and Bone Disorders in Patients Undergoing Hemodialysis
Assunção JVP, Brito TVR, Cohen PB
- 229** **Instruções aos autores/Instructions for authors**

A nova regulamentação brasileira para exames de análises clínicas

The new Brazilian regulations for laboratory tests

Mauren Isfer Anghebem | Editora-chefe

A publicação da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº. 302, de 13 de outubro de 2005, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), foi um marco regulatório para os Laboratórios Clínicos, promovendo a valorização da qualidade dos exames laboratoriais e da estrutura física adequada para sua realização.

Em 2022, 96% da população brasileira tinha acesso a um laboratório de análises clínicas em seu município. Dos 5570 municípios brasileiros, 76% possuíam ao menos um estabelecimento cuja atividade principal era classificada como “laboratório clínico” na CNAE (Classificação Nacional das Atividades Econômicas).¹ Não obstante, ao longo dos últimos anos, outros estabelecimentos não especializados passaram a realizar testes laboratoriais, principalmente motivados pela autorização de realização de “testes rápidos” para COVID-19 durante a pandemia.

A RDC 302/2005 não contemplava esta realidade. Então, depois de 18 anos, uma nova resolução é publicada com os requisitos técnico-sanitários para o funcionamento de Laboratórios Clínicos, de Laboratórios de Anatomia Patológica e de outros Serviços que executam as atividades relacionadas aos Exames de Análises Clínicas (EAC), a RDC ANVISA nº 786, de 5 de maio de 2023.

A RDC 786/2023, entrou em vigor em 1º de agosto de 2023 e, poucos meses depois do início da sua implementação, a ANVISA publicou a RDC nº 824, de 26 de outubro de 2023, em vigor a partir de 1º de novembro, com alterações pontuais objetivando aperfeiçoar a RDC 786.

Os exames laboratoriais fazem parte de uma complexa cadeia de cuidados em saúde e definem condutas médicas. Essa nova regulamentação brasileira para exames de análises clínicas permite que outros estabelecimentos não especializados em análises clínicas possam realizar testes laboratoriais e favorece fragilidades nessa cadeia, ao passo que traz alguns benefícios e atualizações. A Análise do Resultado Regulatório (ARR) da RDC 786/2023 e da RDC 824/2023 ainda será conduzida e é esperado que outros pontos frágeis sejam revistos e alterados.

Os Laboratórios de Análises Clínicas sempre estiveram e estarão na posição central das análises laboratoriais. É o único estabelecimento dedicado exclusivamente às Análises Clínicas. É o único estabelecimento autorizado e competente para realizar todas as etapas de um exame, é o único que reúne diversas metodologias e tecnologias para realizar milhares de análises, utilizando todos os espécimes biológicos existentes, é o único estabelecimento com profissionais especializados e dedicados às análises clínicas, e, principalmente, é o único estabelecimento capaz de fornecer resultados com finalidade diagnóstica.

Recebido em 01/12/2023 | Aprovado em 01/12/2023 | DOI: 10.21877/2448-3877.202300158

Não há, no Brasil, estabelecimento da área da saúde mais regulamentado e fiscalizado que os Laboratórios de Análises Clínicas. Todo esse controle, na verdade, traduz a enorme relevância e impacto que o resultado de um exame pode causar na vida de um indivíduo. Exames salvam vidas, quando seus resultados são confiáveis. A sociedade deve estar ciente de que testes de triagem fora do laboratório não são tão rápidos, exigem confirmação e, conseqüentemente, gasto duplicado.

A Sociedade Brasileira de Análises Clínicas – SBAC tem como missão estimular o crescimento e a constante atualização do setor de Análises Clínicas em suas competências técnicas, gestão e tecnologia, buscando a melhoria dos processos e a segurança do paciente. A SBAC entende que qualquer estabelecimento que venha a realizar exames de análises clínicas deve seguir rígidas normas sanitárias e primar pela gestão da qualidade, do controle da qualidade e dos riscos, a fim de preservar a integridade dos resultados e garantir a segurança do paciente e de toda cadeia do diagnóstico laboratorial.

Por seu caráter essencialmente científico, em 1969, a SBAC lançou o seu periódico científico, a Revista Brasileira de Análises Clínicas – RBAC. Desde então, a RBAC se posiciona como um dos principais veículos nacionais de divulgação de informação científica na área laboratorial e segue no seu propósito de divulgar ciência para os Laboratórios Clínicos do Brasil e dos países da América Latina.

A RBAC está atenta às pesquisas envolvendo os requisitos técnico-sanitários para o funcionamento de Laboratórios Clínicos, Laboratórios de Anatomia Patológica e outros serviços que desempenham suas atividades no âmbito das Análises Clínicas. Para dialogar com a sociedade civil e científica, a RBAC conta com a contribuição dos autores no envio de artigos para divulgação da ciência do laboratório de análises clínicas.

Acesse o link para submissão: <https://www.rbac.org.br/submissao/>

1. Painel Abramed 2022 - <https://abramed.org.br/publicacoes/painel-abramed/painel-abramed-2022-o-dna-do-diagnostico/>

Comparative study of glomerular filtration rates estimated from serum cystatin C and serum creatinine in the follow-up of renal function in patients with neurogenic bladder due to HTLV-I infection

Estudo comparativo das taxas de filtração glomerular estimada através da cistatina C e creatinina séricas no acompanhamento da função renal dos pacientes com bexiga neurogênica por HTLV-I

Luciana Guedes Araújo¹, José Catita², Sérgio Barreira³, Alfredo Carlos Silva¹, Elaine Coutinho Neto¹

¹ Rede Sarah de Hospitais, Patologia Clínica. Salvador, BA – Brasil.

² Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde. Porto, Norte de Portugal, Portugal; Parabol SA, Valbom, Norte de Portugal, Portugal.

³ Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde – Porto, Norte de Portugal, Portugal.

Abstract

Background: Patients with HTLV-I myelopathy and tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) have a higher risk of developing chronic kidney disease, requiring follow-up of the renal function. **Objective:** To analyze the glomerular filtration rates (GFRs) estimated from CKD-EPI formulas for patients with HAM/TSP and neurogenic bladder taking into consideration the chronic kidney disease (CKD) staging in order to establish the best predictor for CKD in those patients. **Methods:** Retrospective longitudinal study conducted in the Salvador unit of "Rede SARAH de Hospitais", Bahia, Brazil. Data from 535 medical records was converted into glomerular filtration rate using the CKP-EPI formulas recommended in the 2013 KDIGO guideline "Guidelines for Evaluation and Management of CKD". The estimated GFRs were statistically compared and correlated. The association between disease status and estimated GFR value was also assessed. **Results:** Analysis of the agreement between results of the CKD-EPI cystatin C and CKD-EPI creatinine formulas showed the worst correlation strength (Cohen's Kappa: 0.40; Cramér's V²: 0.45). The highest agreement and correlation was observed between results from the CKD-EPI creatinine and CKD-EPI creatinine-cystatin C formulas (Cohen's Kappa: 0.69; Cramér's V²: 0.72). Using the 60 mL/min 24h cut-off point, and the classes recommended by KDIGO, the CKD-EPI cystatin C results for the cases group were systematically lower than those obtained by the other two formulas. **Conclusion:** The glomerular filtration rate (GFR) estimated by the CKD-EPI cystatin C proved to be, in this study, a better predictor of renal function in patients with HAM/TSP and neurogenic bladder.

Keywords: Glomerular filtration rate; CKD-EPI formulas; HTLV; Urinary Bladder, Neurogenic; Renal function.

Resumo

Fundamento: Pacientes com mielopatia por HTLV-I e paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) têm maior risco de desenvolver doença renal crônica, necessitando de acompanhamento rigoroso da função renal. **Objetivo:** Analisar as taxas de filtração glomerular (TFGs) obtidas a partir de fórmulas CKD-EPI para pacientes com HAM/TSP e bexiga neurogênica levando em consideração o estadiamento da doença renal crônica (DRC) a fim de estabelecer o melhor preditor de DRC nesses pacientes. **Método:** Estudo longitudinal retrospectivo realizado na unidade Salvador da Rede SARAH de Hospitais, Bahia, Brasil. Os 535 dados dos prontuários médicos foram convertidos em TFG a partir das fórmulas CKP-EPI conforme "Guidelines for Evaluation and Management of CKD" da KDIGO 2013. Os dados foram estatisticamente comparados e correlacionados. A associação entre o estado da doença e o valor estimado da TFG também foi avaliada. **Resultados:** A análise da concordância entre os resultados das fórmulas CKD-EPI cistatina C e CKD-EPI creatinina mostrou a pior força de correlação (Kappa de Cohen: 0,40; V2 de Cramér: 0,45). A maior concordância e correlação foi observada entre os resultados das fórmulas CKD-EPI creatinina e CKD-EPI creatinina-cistatina C (Kappa de Cohen: 0,69; V2 de Cramér: 0,72). Utilizando o ponto de corte de 60 mL/min 24h e a classificação preconizada pelo KDIGO, os resultados da CKD-EPI cistatina C para o grupo de casos foram sistematicamente inferiores aos obtidos pelas outras duas fórmulas. **Conclusão:** A taxa de filtração glomerular (TFG) estimada pelo CKD-EPI cistatina C mostrou-se, neste estudo, um melhor preditor da função renal em pacientes com HAM/TSP e bexiga neurogênica.

Palavras-Chave: Taxa de filtração glomerular; Fórmulas CKD-EPI; HTLV; Bexiga Urinária, neurogênica; Função renal.

Correspondência

Luciana Guedes Araújo

E-mail: luguedes9@gmail.com

Recebido em 28/08/2022 | Aprovado em 30/01/2023 | DOI: 10.21877/2448-3877.202300067

INTRODUCTION

Human T-cell leukemia virus type-1 (HTLV-1) is an oncogenic human retrovirus that infects 10-20 million people all over the world. It is endemic in parts of the world including the Caribbean, parts of central Africa, southern parts of the United States and Brazil.⁽¹⁾ HTLV-1 causes diseases with different clinical outcomes such as adult T-cell leukemia/lymphoma,⁽²⁾ and inflammatory neurologic disease, mainly HTLV-1 Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP).⁽³⁾ The later is insidious and progressive. It is characterized by unremitting myelopathic symptoms such as spastic paraparesis, lower limb sensory disturbance, and bladder/bowel dysfunction.⁽⁴⁾ The neurogenic bladder originates from the thoracolumbar impairment expressed as hyperactivity of the detrusor bladder muscle. It is a risk factor for chronic kidney disease.^(5,6)

For many decades, renal failure has been the factor with the greatest implication on morbidity and mortality of patients with spinal cord injury.⁽⁷⁾ This makes the search for markers sensitive to the first signs of impaired kidney function in patients with HAM/TSP an important challenge for laboratory medicine.^(5,7) The glomerular filtration rate (GFR) is considered the best overall index of kidney function in health and disease. GFR cannot be measured easily in clinical practice though. Instead, GFR is estimated from equations using serum creatinine and cystatin C, age, race, sex and body size.^(8,9)

In clinical practice, the Cockcroft-Gault and MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formulas are still widely used but have recognized limitations for certain populations.^(10,11) More recently, the Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) consortium has proposed a group of novel equations for estimating glomerular filtration rate

(Table 1) which are included in the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) association guidelines since 2013.⁽¹²⁾

These are currently widely recommended by medical societies and are reported in the literature as the formulas that provide better GFR estimation with the advantage of being able to use both creatinine and cystatin C alone or combined for the calculation.⁽¹³⁻¹⁷⁾

This work is, to the best of our knowledge, the first study to evaluate the performance of the CKD-EPI formulas in estimating glomerular filtration rates for adult patients with HTLV-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) with the objective to assess which one yields the most reliable GFR estimate for this group of patients.

MATERIALS AND METHODS

Study design

This retrospective longitudinal study was conducted using information collected at the SARAH Salvador Hospital (Bahia, Brazil) from 2002 to 2018 through the evaluation of laboratory data in electronic medical records of adult patients with HAM/TSP. This study was approved by the ethics committees of the Rede Sarah de Hospitais, Brazil and of the University Fernando Pessoa, Portugal.

Data collection

The laboratory data was obtained from 535 medical records of adult patients with HTLV-I. Inclusion criteria were: age range between 16 and 60 years; clinical signs compatible with paraparesis and myelopathy; positive result for HTLV-I in serum and CSF samples; analytical results of serum creatinine and cystatin C obtained on the same day and diagnosis of

Table 1

CKD-EPI equations for estimating GFR.

Basis of equation	Equation for estimating GFR
CKD-EPI creatinine (CDK-EPI _{Scr})	$141 \times \min(Scr/k, 1)^{\alpha} \times \max(Scr/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Age} [x 1.018 \text{ if female}] [x 1.159 \text{ if black}]$ Where <i>Scr</i> is serum creatinine, <i>k</i> is 0.7 for females and 0.9 for males, α is -0.329 for females and -0.411 for males, <i>min</i> is the minimum of <i>Scr/k</i> or 1, and <i>max</i> is the maximum of <i>Scr/k</i> or 1.
CKD-EPI cystatin C (CDK-EPI _{Scys})	$133 \times \min(Scys/0.8, 1)^{-0.499} \times \max(Scys/0.8, 1)^{-1.328} \times 0.996^{Age} [x 0.932 \text{ if female}]$ Where <i>Scys</i> is serum cystatin C, <i>k</i> is 0.7 for females and 0.9 for males, α is -0.329 for females and -0.411 for males, <i>min</i> is the minimum of <i>Scys/k</i> or 1, and <i>max</i> is the maximum for <i>Scys/k</i> or 1.
CKD-EPI creatinine-cystatin C (CDK-EPI _{Scr-Scys})	$135 \times \min(Scys/k, 1)^{\alpha} \times \max(Scys/k, 1)^{-0.601} \times \min(Scys/0.8, 1)^{-0.375} \times \max(Scys/0.8, 1)^{-0.711} \times 0.995^{Age} [x 0.969 \text{ if female}] [x 1.08 \text{ if black}]$ Where <i>Scr</i> is serum creatinine, <i>Scys</i> is serum cystatin C, <i>k</i> is 0.7 for females and 0.9 for males, α is -0.248 for females and -0.207 for males, <i>min</i> is the minimum of <i>Scr/k</i> or 1, and <i>max</i> is the maximum of <i>Scr/k</i> or 1.

neurogenic bladder confirmed by the urologist. Individuals with pre-existing diseases with repercussion in reduced renal function, individuals outside the established age range and patients in whom the diagnosis of neurogenic bladder or HTLV-I myelopathy was not well established following the criteria of the “Guia do Manejo Clínico da infecção por HTLV⁽¹⁸⁾” were excluded from the study.

In the end, a group of 174 individuals who performed a total of 847 creatinine and cystatin C tests was selected. It was also possible to select a study control group composed of 32 individuals with asymptomatic HTLV-I who performed 44 creatinine and cystatin C tests.

Statistical Methods

The laboratory data for creatinine and cystatin C were mathematically treated to be used in the CKD-EPI formulas.

The GFR results revealed to be non-normally distributed (Kolmogorov-Smirnov normality test), hence non-parametric tests were used in the statistical analysis. This analysis was performed using the SPSS[®] software version 26.0 (Statistical Package for the Social Sciences -IBM, Armonk, NY, USA), considering a significance level of 0.05 for all tests.

Ethical standards

Compliance with ethical standards

- Research involves human and/or animal participation: No, the study involves retrospective database analysis.
- Informed Consent: I accept waiver of informed consent by the Hospital Ethics Committee (CEP number 3.281.307)

RESULTS

Table 2 shows the result of the comparison of the Cases and Control groups, considering the gender and age variables. As can be seen, no statistically significant differences were found between the two groups with regard to these variables.

The estimated GFRs based on the laboratory data of serum creatinine and cystatin C using the three CKD-EPI formulas are compared in Table 3. Using the Friedman test, it is concluded that there are statistically significant differences between the GFRs estimated by the different CKD-EPI formulas for the cases group ($p < 0.01$) but not for the control group ($p = 0.22$). Additionally, it is noted that the CKD-EPI creatinine equation leads to statistically identical GFR estimates for both groups.

Table 2

Demographic characterization of the study groups regarding gender and age variables.

Characteristic	Cases (n=174) Median [IQR] or (%)	Controls (n=32) Median [IQR] or (%)	P
Age (years)	49 [13.1]	50 [21.1]	0.56†
Gender			
Women	124 (71)	24 (75)	0.66‡
Men	50 (29)	8 (25)	

†Median test; ‡Chi-square test.

Table 3

Comparison of GFRs estimated by the different CKD-EPI formulas for the case and control patients.

Group	CKD-EPI equation used for estimating GFR	Average GFR/ml/min 24h	IC 95% GFR/ml/min 24h
Cases	CKD-EPI _{cys} ¹	83.2	81.4 – 84.9
	CKD-EPI _{Scr-cys} ²	93.4	91.7 – 95.1
	CKD-EPI _{Scr} ³	105.1	103.4 – 106.1
Controls	CKD-EPI _{cys} ¹	103.5	97.4 – 109.6
	CKD-EPI _{Scr-cys} ²	105.0	98.3 – 111.7
	CKD-EPI _{Scr} ³	102.5	95.5 – 102.2

¹ $U = 27231.5$, $p < 0.01$; ² $U = 23196.0$, $o = 0.01$; ³ $U = 16746.0$, $p = 0.26$.

The degree of agreement and correlation between the GFRs estimated by the three equations was measured utilizing the Cohen's Kappa and Cramér's V^2 statistics. As shown in Table 4 the highest agreement was obtained between the GFR results estimated by the CKD-EPI creatinine and the CKD-EPI creatinine-cystatin C equations and the worst agreement and correlation was observed between estimates obtained using the CKD-EPI creatinine and CKD-EPI cystatin C equations.

In order to assess the impact of the GFR result variation on the clinical evaluation of symptomatic patients, a comparative analysis was performed between the estimated GFRs using the 60 mL/min_{24h} cut-off point. As evidenced in Table 5, the

highest number of estimated GFR values for symptomatic patients below the 60 mL/min_{24h} cut-off point was obtained using the CKD-EPI cystatin C formula. Furthermore, based on the results of the **chi-square test**, we can state that when the CKD-EPI cystatin C equation is used there was a significant association between predicted GFR and disease status ($p = 0.01$) ($p = 0.01$).

Using the classification proposed by KDIGO 2012 it is possible to distribute the estimated GFR as shown in Figure 1, confirming that CKD-EPI cystatin C produces systematically lower GFR estimates when compared to the data obtained by the other CKD-EPI formulas studied.

Table 4

Inter-rater agreement and correlation analysis of the CKD-EPI formulas.

CKD-EPI equations	Cohen's Kappa K (n); p; Classification	Cramér's V^2 V^2 (n); p; Classification
CKD-EPI _{cys} versus CKD-EPI _{Scr-cys}	0.61 (891); <0.01; Substantial agreement	0.65 (891); <0.01; Moderate
CKD-EPI _{cys} versus CKD-EPI _{Scr}	0.40 (891); <0.01; Fair agreement	0.45 (891); <0.01; Moderate
CKD-EPI _{Scr-cys} versus CKD-EPI _{Scr}	0.69 (891); <0.01; Substantial agreement	0.72 (891); <0.01; Strong

Table 5

Comparative analysis between cases and controls considering the cut-off point of 60mL/min 24h.

Estimated GFR	Equation					
	CKD-EPI _{cys}		CKD-EPI _{Scr-cys}		CKD-EPI _{Scr}	
	Cases	Controls	Cases	Controls	Cases	Controls
≥60ml/min 24h	698 (82%)	43 (98%)	771 (91%)	43 (98%)	806 (95%)	43 (98%)
<60ml/min 24h	149 (18%)	1 (2%)	76 (9%)	1 (2%)	41 (5%)	1 (2%)
Chi-square independent test results	$\chi^2=7.01, p=0.01$		$\chi^2=2.38, p=0.12$		$\chi^2=0.61, p=0.43$	

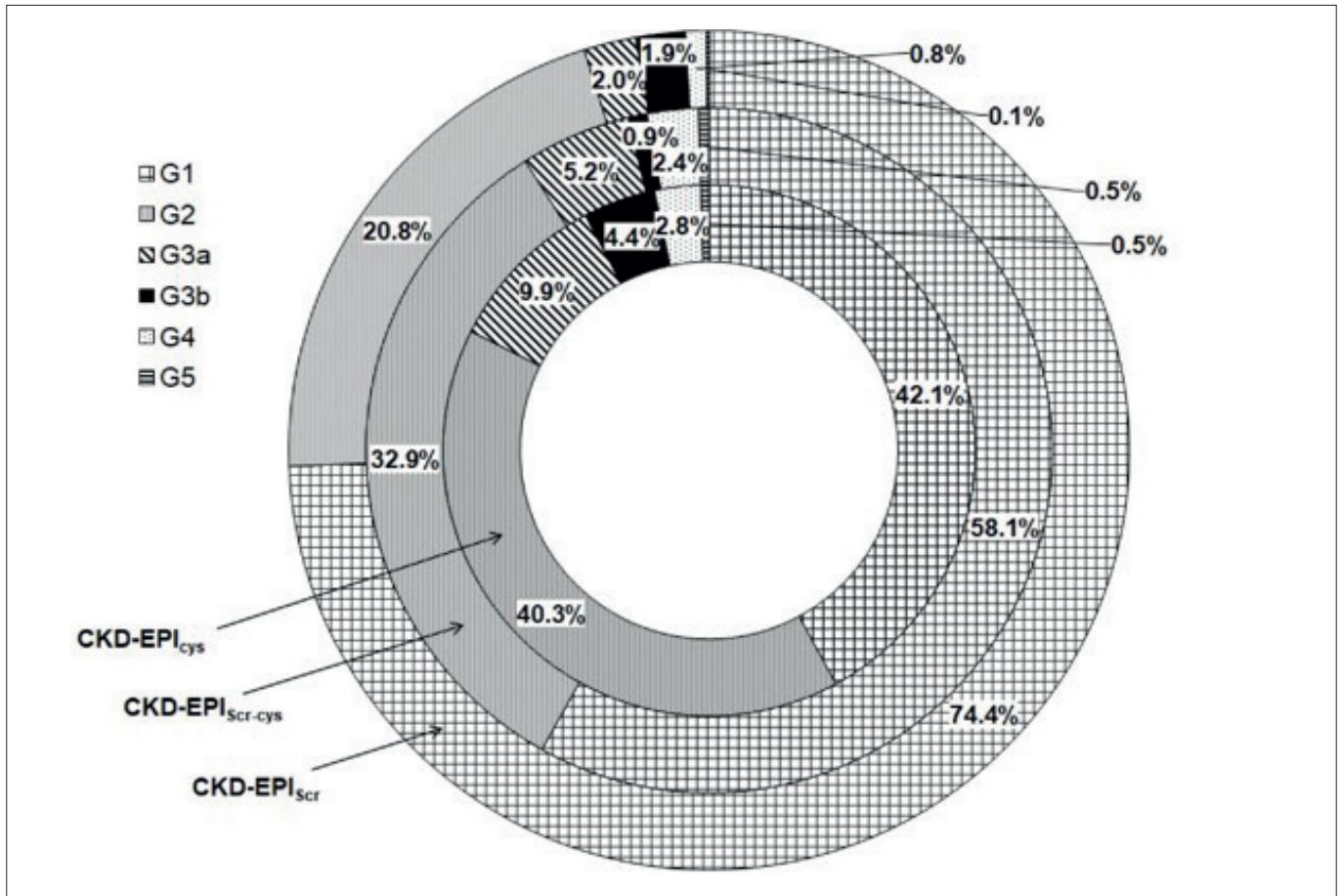


Figure 1

Categorization of the estimated GFR values (ml/min per 1.73 m²) using KDIGO 2012 staging.

High and moderate degrees of agreement were observed between the staging predicted by the CKD-EPI_{cys} and CKD-EPI_{Scr-cys} formulas for categories G1 (97%), G2 (57%), G4 (79%) and G5 (75%). The agreement percentages drop to 18% and 14% in the G3a and G3b categories, respectively. The agreement between GFR data between formulas CKD-EPI_{cys} and CKD-EPI_{Scr} is worse in almost all categories except G1 (92%). The comparative analysis between the CKD-EPI_{Scr} and CKD-EPI_{Scr-cys} formulas showed a better agreement in the G1 and G2 categories (75% and 72%), even so, lower than that observed in the staging predicted by the CKD-EPI_{cys} and CKD-EPI_{Scr-cys}. However, a better agreement was observed in the G3a category. Despite having presented agreements between 57% and 100% in the G4 and G5 categories, the reduction in the number of data analyzed does not allow any objective or relevant inference.

DISCUSSION AND CLINICAL REPERCUSSION

The early detection of kidney disease is essential in the clinical follow-up of patients with neurogenic bladder. This makes the identification of a laboratory marker that allows assessment of the first signs of the disease, desirable.⁽²⁾ In this sense serum creatinine and cystatin C, are particularly useful because they allow the estimation of GFR, considered the best overall index of kidney function, without the need to collect 24-hour urine or use invasive methods with exogenous markers.^(9,19) The challenge associated with using the GFR is that the different formulas currently used to estimate GFR can lead to disparate values which can create uncertainty in assessing kidney function. Several studies have already pointed out differences in the performance of the CKD-EPI formulas according to the population profile.^(20,21) MacDiarmid

and collaborators conducted a study with individuals with spinal cord injury, and concluded that the GRF estimates obtained from the Cockcroft-Gault formula did not correlate with the gold standard.⁽²²⁾ This led those researchers to recommend the use of urinary creatinine determination as an option for estimating GFR for those patients. Macdiarmid and collaborators argued that the medullary filtration rate could be reduced without changing the serum creatinine associated with the age factor.⁽²²⁾ Stevens conducted studies with CKD patients and concluded that the GFR equations that employ cystatin C are more accurate.⁽²⁰⁾ This research also showed that the CKD-EPI creatinine-cystatin C equation was more reliable for some age groups. Van Deventer and collaborators in studies conducted with South African individuals with various comorbidities such as high blood pressure, diabetes and HIV also concluded that CKD-EPI cystatin C formula produces more reliable GFR estimates.⁽²³⁾

According to the literature, the determination of GFR based on creatinine is more imprecise when applied to patients with reduced muscle mass.^(17,22) In the studied population, there is a reduction in muscle mass as a consequence of HTLV-associated paraparesis.⁽²⁴⁾ This fact may explain the worse performance of the joint cystatin and creatinine formula evidenced by the results, especially in the G3 stages and also the overestimation of the GFR by the creatinine formula for the categories G1, G2, G3a, G3b and G4 when compared to the cystatin C formula.

As demonstrated by studies, in the present work, the ability of the CKD-EPI cystatin C formula to detect early GFR reduction was also evidenced, especially in the staging ranges with greater renal impairment. In any case, it will be necessary to make a comparison with a gold standard in order to unequivocally demonstrate this better predictive power.

CONCLUSIONS

Patients with spinal cord injury and neurogenic bladder require close monitoring of renal function because of the risk of developing chronic kidney disease. Thus, early laboratory diagnosis and clinical evaluation are crucial for clinical follow-up and prevent the onset of cardiovascular complications with an impact on mortality. The findings of the present study indicate that the GFRs estimated using cystatin C are systematically lower, showing that GFR estimated from the CKD-EPI cystatin C equation is a better predictor of renal function in patients with HAM/TSP and neurogenic bladder. The imprecision of the formulae based on creatinine seem to

be linked with the muscle mass loss and decrease in mobility that afflicts patients with HAM/TSP.

LIMITATIONS

This study was carried out in a single rehabilitation hospital in the city of Salvador. Due to the racial miscegenation in the state of Bahia the black race was assumed to calculate the creatinine-dependent GFRs. The data obtained in this study did not show a homogeneous distribution in the result ranges, having a small number of GFR values in the lower classification ranges. It was not possible to use the gold standard for the determination of GFR due to the scarcity of available data.

ACKNOWLEDGEMENTS

To the SARA Network of Hospitals and Fernando Pessoa University for the support of the professional team and academic support.

AUTHORS' CONTRIBUTION INDICATION-TAXONOMY CREDIT

Araújo, Luciana: Conceptualization (leadership), Data curation (equal), Formal Analysis (supporting), Investigation, Methodology (equal), Project administration (equal), Original draft writing. **Catita, José:** Methodology (equal), Project administration (equal), Supervision (equal), Writing-reviewing and editing (equal). **Barreira, Sérgio:** Methodology (equal), Project administration (equal); Supervision (equal), Writing-reviewing and editing (equal). **Santos, Alfredo:** Data curation (equal), Formal Analysis (leadership). **Coutinho, Elaine:** Conceptualization (supporting), Formal Analysis (supporting), Methodology (equal).

REFERENCES

- Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol.* 2012;3(NOV):388.
- Proietti AB de F. HTLV. 6. ed. atu. Belo Horizonte: Fundação Hemominas; 2015. 480 p. (Cadernos Hemominas ; v. 16).
- Bangham CRM, Araújo A, Yamano Y, Taylor GP. HTLV-1-associated myelopathy / tropical spastic paraparesis. *Nat Rev Dis Prim.* 2015 Jun 18;1(1):1-17.
- Yamano Y, Sato T. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Front Microbiol.* 2012;3:389.
- Andrade RCP de. Fisioterapia pélvica em pacientes infectados pelo vírus linfotrópico das células t humano do tipo 1 (HTLV -1) com disfunção véscico-uretral. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia; 2015.

6. Mingat N, Villar E, Allard J, Castel-Lacanal E, Guillotreau J, Malavaud B, et al. Prospective Study of Methods of Renal Function Evaluation in Patients With Neurogenic Bladder Dysfunction. *Urology*. 2013 Nov;82(5):1032-7.
7. Weld KJ, Wall BM, Mangold TA, Steere EL, Dmochowski RR. Influences on renal function in chronic spinal cord injured patients. *J Urol*. 2000;164(5):1490-3.
8. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing Kidney Function –Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *N Engl J Med*. 2006 Jun 8;354(23):2473-83.
9. Kirsztajn GM, Salgado Filho N, Draibe SA, Pádua Netto MV de, Thomé FS, Souza E, et al. Fast Reading of the KDIGO 2012: Guidelines for evaluation and management of chronic kidney disease in clinical practice. *J Bras Nefrol*. 2014;36(1):63-73.
10. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Oct;18(10):2749-57.
11. Chudek J, Kolonko A, Owczarek AJ, Wiczkowska-Tobis K, Broczek K, Skalska A, et al. Clinical factors increasing discrepancies of renal function assessment with MDRD and Cockcroft–Gault equations in old individuals. *Eur Geriatr Med*. 2018 Oct 1;9(5):713-20.
12. KDIGO. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1-150.
13. Abensur H, Yu L, Burdmann EA. A Decade After the KDOQI CKD Guidelines: A Perspective From Brazil. *Am J Kidney Dis*. 2012 Nov;60(5):738-9.
14. Dusse LMS, Rios DRA, Sousa LPN, Moraes RMM e S, Domingueti CP, Gomes KB. Biomarkers of renal function: what is currently available? *Rev Bras Análises Clínicas*. 2017;49(1):41-51.
15. Jadoul M, Wiecek A, Van Biesen W. A Decade After the KDOQI CKD Guidelines: A Perspective From Europe. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(5):743-4.
16. Porto JR, Gomes KB, Fernandes AP, Domingueti CP. Avaliação da função renal na doença renal crônica. *Rev Bras Análises Clínicas*. 2017;49(1):1-17.
17. Goto T, Kawasaki Y, Takemoto J, Abe Y, Namima T. Evaluating estimated glomerular filtration rates of creatinine and cystatin C for male patients with chronic spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2018 May 10;56(5):447-52.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Manejo Clínico da infecção pelo HTLV. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2013. 77p.
19. Cordeiro, Vania. Estudo comparativo entre a cistatina C e a creatinina como marcadores da taxa de filtração glomerular em crianças portadoras de nefropatias. 2007.
20. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, et al. Estimating GFR Using Serum Cystatin C Alone and in Combination With Serum Creatinine: A Pooled Analysis of 3,418 Individuals With CKD. *Am J Kidney Dis*. 2008 Mar;51(3):395-406.
21. Bhasin B, Lau B, Atta MG, Fine DM, Estrella MM, Schwartz GJ, et al. HIV Viremia and T-cell Activation Differentially Affect the Performance of Glomerular Filtration Rate Equations Based on Creatinine and Cystatin C. Ahuja SK, editor. *PLoS One*. 2013 Dec 23;8(12):e82028.
22. Macdiarmid SASSA, McIntyre WJWWJW, Anthony A, Bailey RRR, Turner JGJ, Arnold EEPE. Monitoring of renal function in patients with spinal cord injury. *BJU Int*. 2000 Sep;85(9):1014-8.
23. Van Deventer HE, Paiker JE, Katz IJ, George JA. A comparison of cystatin C- and creatinine-based prediction equations for the estimation of glomerular filtration rate in black South Africans. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 May;26(5):1553-8.
24. Ribas JGR, Melo GCN de. Mielopatia associada ao vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1). *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002 Aug;35(4):377-84.

Associação entre bactérias e *Candida* sp. no desenvolvimento de mucosite oral em pacientes em tratamento quimioterápico diagnosticados com doenças onco-hematológicas

Association between bacteria and Candida sp. in the development of oral mucositis in patients under chemotherapeutic treatment diagnosed with onco-hematological diseases

Jordana Salvagni¹, Renan Amorin¹, Alice Tormena¹, Geórgia Muccillo-Dexheimer²

¹ Universidade do Vale do Taquari – Univates, Graduação em Biomedicina, Lajeado, RS, Brasil.

² Universidade do Vale do Taquari – Univates, Doutorado em Biotecnologia, Professora da Universidade do Vale do Taquari. Lajeado, RS, Brasil.

Resumo

Introdução: Os cânceres hematológicos são um grupo de doenças malignas que afetam as células hematopoiéticas. Dentre os principais efeitos colaterais do tratamento quimioterápico estão a mucosite oral e a debilidade imunológica. Ambas podem resultar em infecções oportunistas que podem evoluir a quadros mais graves, levando a óbito. **Objetivo:** Verificar a frequência de infecções oportunistas e quadros de debilidade imunológica e avaliar a presença de bactérias e *Candida* sp. na mucosa oral de pacientes onco-hematológicos em tratamento quimioterápico. **Materiais e métodos:** Análise documental retrospectiva, no período de janeiro de 2019 a dezembro de 2020. A presença de microrganismos foi verificada mediante amostras coletadas em swabs e semeadas em placas com meio de cultura e identificadas mediante provas bioquímicas. A sensibilidade a fármacos foi verificada de acordo com o CLSI. **Resultados:** Nos 69 pacientes do estudo retrospectivo, observou-se predomínio de febre, neutropenia, leucopenia, mucosite e sepse. As bactérias identificadas das amostras orais foram *Staphylococcus aureus* (46,1%), *Streptococcus* sp. (46,1%) e *Enterococcus* sp. (7,8%). As amostras foram sensíveis à maioria dos antibióticos. Foi identificada a presença de *Candida albicans* em 20,7% das amostras. O antifungigrama mostrou 83,30% de resistência para o fluconazol, 66,70% ao itraconazol e para a anfotericina B a sensibilidade foi total. **Discussão e conclusão:** O tratamento quimioterápico leva à debilidade imunológica e predispõe a efeitos colaterais. As bactérias e leveduras identificadas são potenciais agentes patogênicos em infecções oportunistas e mostraram resistência a alguns antimicrobianos testados, sendo passível de cuidados.

Palavras-chave: Doenças onco-hematológicas, efeitos adversos, mucosite, infecções oportunistas.

Abstract

Introduction: Hematologic cancers are a group of malignancies that affect hematopoietic cells. Among the main side effects of chemotherapy treatment are oral mucositis and immunological weakness. Both can result in opportunistic infections that can progress to more severe conditions leading to death. **Objective:** To verify the frequency of opportunistic infections and cases of immunological weakness and to evaluate the presence of bacteria and *Candida* sp. in the oral mucosa of onco-hematological patients undergoing chemotherapy. **Materials and methods:** Retrospective document analysis, from January 2019 to December 2020. The presence of microorganisms was verified through samples collected in swabs and seeded on plates with culture medium and identified through biochemical tests. Drug sensitivity was verified according to CLSI. **Results:** Of the 69 patients in the retrospective study, there was a predominance of fever, neutropenia, leukopenia, mucositis and sepsis. The bacteria identified from the oral samples were *Staphylococcus aureus* (46.1%), *Streptococcus* sp. (46.1%) and *Enterococcus* sp. (7.8%). The samples were sensitive to most antibiotics. The presence of *Candida albicans* was identified in 20.7% of the samples. The antifungigram showed 83.30% resistance to Fluconazole, 66.70% to Itraconazole and to Amphotericin B the sensitivity was total. **Discussion and conclusion:** Chemotherapy leads to immunological weakness and predisposes you to side effects. The bacteria and yeasts identified are potential pathogens in opportunistic infections and showed resistance to some of the tested antimicrobials, being amenable to care.

Keywords: Onco-hematological diseases, adverse effects, mucositis, opportunistic infections.

Correspondência

Jordana Salvagni

E-mail: jordana.salvagni@universo.univates.br

Recebido em 22/09/2022 | Aprovado em 22/12/2022 | DOI: 10.21877/2448-3877.202200073

INTRODUÇÃO

As doenças onco-hematológicas, também denominadas neoplasias hematológicas, são um grupo de doenças malignas que afetam as células hematopoiéticas, geralmente causando prejuízo ao sistema imunológico. O desenvolvimento das neoplasias hematológicas está associado a vários fatores (físicos, químicos e ambientais), que podem causar alterações que levam à proliferação e diferenciação de células anormais.⁽¹⁾ Entre as neoplasias hematológicas mais comuns estão as leucemias, os linfomas e o mieloma múltiplo. São, de forma geral, doenças com evolução lenta e progressiva, com período assintomático, e podem passar despercebidas entre outras patologias preexistentes.⁽²⁾

Os linfomas compreendem um grupo de neoplasias que afetam tecidos linfoides e possuem um padrão variado de comportamento clínico, como tipo histológico, fatores clínicos e características moleculares.⁽³⁾ São divididos em dois grandes grupos: linfomas não-Hodgkin e linfoma de Hodgkin.⁽¹⁾ A leucemia é caracterizada por distúrbios que apresentam aumento do número de leucócitos no sangue ou na medula óssea.⁽⁴⁾ Os quatro tipos primários de leucemias são a leucemia mieloide aguda (LMA), a leucemia mieloide crônica (LMC), a leucemia linfóide aguda (LLA) e a leucemia linfóide crônica (LLC), porém existem mais de 12 tipos dessa neoplasia.⁽⁵⁾ O mieloma múltiplo (MM) é uma doença caracterizada pelo crescimento descontrolado das células plasmáticas monoclonais na medula óssea, causando a superprodução de produtos não funcionais, como imunoglobulinas.⁽⁶⁾

A quimioterapia é um dos tratamentos existentes e consiste na administração de agentes químicos com potencial antitumoral. Sua principal função é destruir células malignas, impedindo seu crescimento e multiplicação.⁽⁷⁾ Os agentes antineoplásicos agem de forma sistêmica no organismo atingindo células que estão em processo de divisão, podendo afetar tanto células malignas quanto normais, porém as células malignas são as mais atingidas em razão da aumentada quantidade de processos metabólicos.⁽⁸⁾

Os efeitos colaterais resultantes da quimioterapia antineoplásica como tratamento de pacientes onco-hematológicos são classificados de acordo com a intensidade e duração dos sintomas. Os pacientes podem apresentar efeitos colaterais mais graves, mais leves, ou não apresentar qualquer adversidade no decorrer do tratamento. O tratamento pode comprometer o sistema gastrointestinal, causar anemia, reações alérgicas, náusea, neutropenia, alopecia, problemas

pulmonares, vômitos, anafilaxia, entre outros problemas no decorrer do tratamento quimioterápico.⁽⁹⁾

A mucosite é um dos principais efeitos colaterais limitantes da quimioterapia, e pode afetar a ingestão nutricional, a função oral e até mesmo intestinal. Os sintomas podem aparecer de 5 a 10 dias após a aplicação do tratamento e evoluir para quadros mais graves.⁽¹⁰⁾ Lesões na mucosa oral podem servir como porta de entrada para infecções, principalmente em pacientes imunossuprimidos pelo tratamento quimioterápico, e evoluir para quadros de infecção sistêmica.⁽¹¹⁾ Assim como a mucosite, a neutropenia é uma complicação comum em pacientes quimioterápicos, que pode variar desde febre a infecções generalizadas e sepse.⁽¹²⁾ A neutropenia é caracterizada pela diminuição de células brancas do sangue, com contagem de neutrófilos abaixo de $1,5 \times 10^9/L$. Pacientes que apresentam neutropenia induzida por quimioterapia têm risco de infecções potencialmente fatais. A neutropenia é um grande interferente durante a realização dos ciclos quimioterápicos,⁽¹³⁾ pois gera debilidade imunológica nos pacientes.

Diante do exposto é possível observar a importância da microbiota oral e a sua influência sobre o grau de comprometimento causado pela mucosite oral e como a capacidade de reação do sistema imune é fundamental para o prognóstico do paciente. O estudo teve como propósito verificar a frequência de infecções oportunistas em pacientes onco-hematológicos no período de janeiro de 2019 a dezembro de 2020 em um hospital de referência no sul do Brasil e avaliar a composição da microbiota endógena oral relacionando os microrganismos encontrados com potenciais agentes patogênicos de infecções bucais na mucosite oral.

MATERIAL E MÉTODOS

Local e população de estudo

Os pacientes incluídos neste estudo, tanto para a análise retrospectiva quanto para análise da composição da microbiota endógena oral, foram diagnosticados com doença onco-hematológica e iniciaram tratamento quimioterápico. Estes pacientes estavam em atendimento no hospital de médio porte no interior do Rio Grande do Sul, referência no serviço onco-hematológico da região.

Avaliação da frequência de infecções oportunistas

Primeiramente, a população atendida no local de estudo foi avaliada de forma retrospectiva através da análise de prontuários e evoluções médicas. O período analisado foi de janeiro de 2019 a dezembro de 2020. Assim, todos os

pacientes diagnosticados com doenças onco-hematológicas e que iniciaram tratamento quimioterápico foram avaliados quanto à manifestação de infecções oportunistas, eventos adversos associados à mucosa oral e trato gastrointestinal, relacionados à baixa imunidade durante o tratamento. Foram excluídos apenas pacientes com prontuários incompletos, com comorbidades como doenças imunossupressoras ou doenças autoimunes.

Os dados coletados foram: idade, sexo, tipo de doença onco-hematológica diagnosticada, tratamento realizado, dados do exame hematológico realizado após o primeiro ciclo de quimioterapia (número global de leucócitos, neutrófilos segmentados, bastonetes), temperatura da febre, diarreia, vômito, mucosite oral, sepse e óbito. As doenças foram classificadas de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) e os eventos adversos foram classificados em graus de acordo com o CTCAE 5.0.

Avaliação da composição da microbiota endógena oral

Após análise de frequência de infecções oportunistas de forma retroativa, foram realizadas coletas para avaliação da mucosa oral de pacientes onco-hematológicos em tratamento quimioterápico, por meio da coleta e cultura microbiológica de *swabs* bucais.

Foram selecionados pacientes onco-hematológicos, com mais de 18 anos, que estavam realizando tratamento quimioterápico no momento da coleta e que não possuíam outras doenças imunológicas. As coletas foram realizadas durante o período de janeiro e fevereiro de 2021, no serviço de oncologia do hospital, e as amostras foram encaminhadas para o Laboratório de Microbiologia da Universidade do Vale do Taquari – Univates.

Coleta de *swab* oral e análise laboratorial

As coletas foram realizadas com um *swab* estéril e semeadas nos meios de crescimento ágar chocolate, ágar MacConkey e ágar sangue (LABORCLIN) e permaneceram na estufa a 37°C por 24 horas para crescimentos bacterianos e em ágar *Sabouraud* dextrose com cloranfenicol (NEOGEN) e incubadas em estufa a 25°C, durante 3 dias, para que ocorresse o crescimento fúngico.

As amostras bacterianas foram isoladas em ágar Mueller-Hinton (LABORCLIN) e identificadas através de provas bioquímicas. Após a identificação, foi realizado o antibiograma das amostras, através da técnica de disco-difusão, para a verificação da sensibilidade e resistência aos principais fármacos utilizados, seguindo o protocolo estipulado pelo

Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI).

As amostras fúngicas crescidas no ágar *Sabouraud* dextrose com cloranfenicol foram semeadas em CHROMagar *Candida*® (LABORCLIN). A identificação foi realizada conforme as instruções do fabricante. As colônias que apresentaram coloração azul foram classificadas como *Candida tropicalis*, rosa-pálido como *Candida krusei*, e as que apresentaram colônias verdes foram avaliadas como *Candida albicans*. Após o crescimento fúngico, foi realizado o teste do tubo germinativo, para a identificação da espécie *Candida albicans*. O antifungograma foi realizado através da técnica de disco-difusão, em que foi analisada a suscetibilidade das amostras de *Candida* sp. que foram identificadas frente aos antifúngicos.

ÉTICA

O presente estudo contou com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa sob parecer número 4.385.689. Os participantes foram instruídos sobre a pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e os autores asseguram a confidencialidade dos dados através do Termo de Compromisso de Uso de Dados.

RESULTADOS

Para a análise retrospectiva foram avaliados prontuários dos anos de 2019 e 2020, e 69 pacientes com doenças onco-hematológicas e deram início ao tratamento quimioterápico no hospital do estudo foram incluídos na pesquisa. Os tipos de leucemias mais prevalentes foram leucemia mieloide aguda e leucemia/linfoma de células B (Tabela 1).

Dos 69 pacientes analisados, 37 (53,6%) foram a óbito, sendo que, destes, 3 (4,3%) tiveram como causa o choque séptico e 6 (8,6%) a neutropenia febril. Salienta-se que 2 dos 3 pacientes que evoluíram para choque séptico também apresentavam neutropenia febril. Dentre os eventos adversos, como diarreia, vômito, febre, neutropenia febril, leucopenia, neutropenia, mucosite e sepse, foram identificados um total de 123 eventos (Tabela 2).

A análise da microbiota endógena oral teve a participação de 29 pacientes, e as amostras coletadas foram semeadas nos respectivos meios para crescimento e identificação. No decorrer do estudo, 3 amostras para análise bacteriana foram excluídas passando, assim, a serem 26 amostras analisadas.

Dos 26 participantes, 10 (38,46%) eram mulheres e 16 (61,54%) eram homens com idades entre 25 e 83 anos, tendo a maioria mais de 50 anos (65,38%) (Tabela 3).

Todos os participantes possuíam alguma neoplasia hematológica e faziam uso de terapia medicamentosa ou de esquemas terapêuticos com finalidade curativa ou paliativa durante o período das coletas (Tabela 4).

Após o período de incubação, 13 (50%) amostras tiveram crescimentos bacterianos. Para este estudo, qualquer crescimento na placa foi considerado, não sendo observada a quantidade de colônia. As amostras foram identificadas como *Staphylococcus aureus* (46,1%), *Enterococcus* sp. (46,1%) e *Streptococcus* sp. (7,8%).

Tabela 1

Perfil dos pacientes adicionados ao estudo

Variável	N	%
Total	69	100
Homens	35	50,7
Mulheres	34	49,2
Idade	54,4	17,1*
Tabagista	11	15,9
Etilista	7	10,1
Síndrome mieloproliferativa	3	4,3
Síndrome mielodisplásica	4	5,7
Leucemia mieloide aguda	29	42,02
Leucemia/linfoma de células B	25	36,2
Leucemia/linfoma de células T	8	11,59

*Desvio padrão

Fonte: Dos autores (2022).

Tabela 2

Frequência de efeitos adversos

Evento Adverso	Grau				
	1	2	3	4	5
Diarreia	6 (4,8%)	-	-	-	-
Vômito	9 (7,3%)	1 (0,81%)	-	-	-
Febre	33 (26,82%)	1 (0,81%)	-	1 (0,81%)	-
Neutropenia febril	-	-	-	5 (4,06%)	8 (6,5%)
Leucopenia	13 (10,5%)	3 (2,43%)	6 (4,87%)	6 (4,87%)	-
Neutropenia	-	5 (4,06%)	2 (1,62%)	14 (11,38%)	-
Mucosite	-	5 (4,06%)	-	-	-
Sepse	-	-	1 (0,81%)	1 (0,81%)	3 (2,43%)

Fonte: Dos autores (2022).

Tabela 3

Idade e sexo dos participantes

Sexo	N	%
Mulheres	10	38,46
Homens	16	61,54
Total	26	100
Idade	N	%
18 - 30	3	11,54
31 - 40	3	11,54
41 - 50	3	11,54
51 - 60	4	15,37
61 - 70	8	30,78
< 70	5	19,23
Total	26	100

Fonte: Dos autores (2021).

Tabela 4

Tipos de neoplasias e tratamento em uso

Tipo de neoplasia	N	%
LMC - Leucemia mieloide crônica	8	30,77
LMA - Leucemia mieloide aguda	3	11,54
LLA - Leucemia linfóide aguda	2	7,69
LLC - Leucemia linfóide crônica	6	23,08
MM - Mieloma múltiplo	7	26,92
Total	26	100
Medicamento	N	%
R-CHOP	5	19,23
CYBORD	3	11,54
CDTD	3	11,54
Imatinib 400mg	4	15,37
Desatinibe 100mg	1	3,85
Hidroxiureia	3	11,54
ARAC 7 +3	2	7,69
AINDA	1	3,85
Hiper-CVAD	2	7,69
Tal + Dexa	1	3,85
CVP	1	3,85
Total	26	100

Fonte: Dos autores (2021).

O teste de sensibilidade a antibióticos foi realizado pelo método de disco-difusão em ágar Mueller-Hinton e permaneceu na estufa a 35°C por 24 horas antes da realização da leitura. Os antibióticos foram usados de acordo com a

bactéria identificada. As amostras se mostraram sensíveis à maioria dos antibióticos utilizados (Tabelas 5, 6 e 7), não mostrando nenhuma resistência significativa.

Tabela 5

Sensibilidade da amostra de *Enterococcus* sp. aos principais antibióticos utilizados no tratamento de infecções causadas por este agente.

Amostra Nº	Ampicilina (mm)	Imipeném (mm)	Ciprofloxacino (mm)	Linezolida (mm)	Vancomicina (mm)
21	45 (S)	32 (I)	30 (S)	24 (S)	0 (R)

Halo dos antibióticos em milímetros (mm). Ampicilina S <10mm, I 8-9mm, R >8mm; Imipeném S <50mm, I 21-49mm, R >21mm; Ciprofloxacino S <15mm, R >15mm; Linezolida S <20mm, R <20mm; Vancomicina S <12mm, R >12mm

S: Sensível I: Intermediário R: Resistente.

Fonte: Dos autores (2021).

Tabela 6

Sensibilidade das amostras de *Staphylococcus aureus* aos principais antibióticos utilizados no tratamento de infecções causadas por este agente.

Amostra	Cefotaxima (mm)	Gentamicina (mm)	Eritromicina (mm)	Cloranfenicol (mm)	Sulfametoxazol + trimetoprim (mm)	Rifampicina (mm)	Clindamicina (mm)	Ciprofloxacino (mm)
20	26 (S)	28(S)	29 (S)	26 (S)	0 (R)	28 (S)	34 (S)	40 (I)
16	32 (S)	26 (S)	28(S)	10 (R)	18 (S)	30 (S)	32(S)	36 (I)
1	49 (S)	30 (S)	34 (S)	32 (S)	0 (R)	30 (S)	28 (S)	46 (I)
19	42 (S)	29 (S)	32 (S)	30 (S)	0 (R)	30 (S)	18 (R)	42 (I)
2	32 (S)	18 (S)	0 (R)	34 (S)	0 (R)	28 (S)	23 (S)	0 (R)
17	32 (S)	26 (S)	28 (S)	28 (S)	0 (R)	30 (S)	26 (S)	35 (I)

Halo dos antibióticos em milímetros (mm). Cefotaxima S >22mm, R <22mm; Gentamicina S >18mm, R <18mm; Eritromicina S >21mm, I 18-20mm, R <18mm; Cloranfenicol S >18mm, R <18mm; Sulfametoxazol + trimetoprim S >17mm, I 14-16mm, R <14mm; Rifampicina S >22mm, I 23-25mm, R <23mm; Clindamicina S >22mm, I 19-21mm, R <19mm.

S: Sensível I: Intermediário R: Resistente.

Fonte: Dos autores (2021).

Tabela 7

Sensibilidade das amostras de *Streptococcus* sp. aos principais antibióticos utilizados no tratamento de infecções causadas por este agente.

Amostra	Sulfametoxazol + trimetoprim (mm)	Benzilpenicilina (mm)	Linezolida (mm)	Levofloxacino (mm)	Eritromicina (mm)	Clindamicina (mm)	Clindamicina (mm)	Tigeciclina (mm)	Cloranfenicol (mm)
22	26 (S)	32 (S)	36 (S)	30 (I)	28 (S)	44 (S)	34 (S)	20 (S)	40 (S)
6	0 (R)	32 (S)	40 (S)	22 (I)	20 (R)	46 (S)	30 (S)	29 (S)	44 (S)
13	0 (R)	38 (S)	36 (S)	30 (I)	32 (S)	50 (S)	0 (R)	26 (S)	38 (S)
10	24(S)	34 (S)	30 (S)	34 (I)	27(S)	45 (S)	32(S)	29(S)	42 (S)
12	28 (S)	36 (S)	39 (S)	25 (I)	32 (S)	51 (S)	28 (S)	33 (S)	39 (S)
5	0 (R)	30 (S)	42 (S)	32 (I)	30 (S)	47 (S)	12(R)	22 (S)	28 (S)

Halo dos antibióticos em milímetros (mm). Sulfametoxazol + trimetoprim S >18mm, I 15-17mm, R <15mm; Benzilpenicilina S <18mm, R >18mm; Linezolida S >20mm, R <20mm; Levofloxacino S >50mm, I 17-49mm, R <17mm; Eritromicina S >21 mm, I 18-20mm, R <18mm; Eritromicina S >21 mm, I 18-20mm, R <18mm; Clindamicina S >17mm, R <17mm; Clindamicina S >17mm, R <17mm; Tigeciclina S >19mm, R <19mm; Cloranfenicol S <19mm, R >19mm.

S: Sensível I: Intermediário R: Resistente

Fonte: Dos autores (2021).

Todos os 29 participantes foram incluídos na pesquisa de *Candida sp.*, sendo 19 (65,5%) do sexo masculino e 10 (34,5%) do sexo feminino. A idade média dos indivíduos foi de 58 anos ± 16,07, variando de 23 a 83 anos, sendo que a maioria dos participantes do estudo (46,67%) possuía entre 61 a 85 anos (Figura 1).

Dos 29 (n=29) indivíduos avaliados neste estudo, todos possuíam alguma doença onco-hematológica (Tabela 8) e estavam seguindo orientações medicamentosas e o uso de alternativas terapêuticas de tratamento paliativo ou curativo.

No presente estudo, observou-se crescimento em 06 (20,68%) destas amostras, as quais apresentaram colônias com aspectos brilhantes ou opacos, coloração branca a creme, textura cremosa, bordas regulares ou irregulares e odor de levedo positivo para *Candida sp.* Os pacientes com

crescimento positivo estavam fazendo uso de terapias medicamentosas com os antineoplásicos: Hidroxiureia, R-CHOP, Citarabina+Daunorrubicina e Cybord.

Todas as amostras clínicas com crescimento [06 (20,68%)] apresentaram a formação de brotamento.

Observou-se a presença de colônias com a coloração verde-claro a verde médio, indicadas como *Candida albicans* em todas as 06 (20,68%) que apresentaram crescimento.

Dentre os antifúngicos utilizados para identificação da resistência antifúngica destacam-se triazólicos, como fluconazol e itraconazol, e derivados poliênicos, como anfotericina B. Foi observado que 100% (06) das amostras foram sensíveis à anfotericina B, 83,30% (05) foram resistentes ao fluconazol e 66,70% (04) foram resistentes ao itraconazol (Tabela 9).

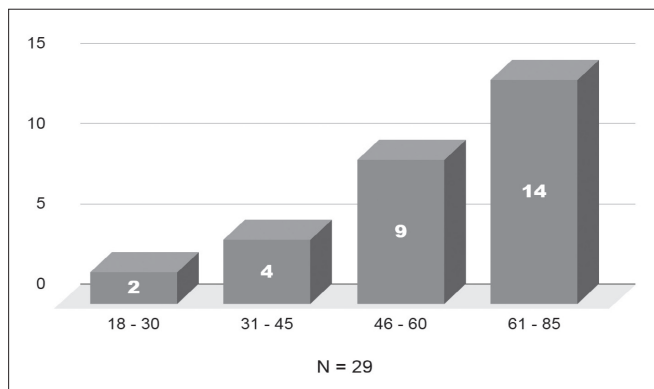


Figura 1

Distribuição total dos pacientes participantes da pesquisa quanto à idade.

Fonte: Dos autores (2021).

Tabela 8

Frequência dos tipos de doenças onco-hematológicas.

Doenças onco-hematológicas	N	%
LLA - Leucemia linfóide aguda	2	06,90%
LLC - Leucemia linfóide crônica	6	20,68%
LMA - Leucemia mieloide aguda	3	10,34%
LMC - Leucemia mieloide crônica	11	37,94%
Mieloma múltiplo	7	24,14%
Total	29	100%

Fonte: Dos autores (2021).

Tabela 9

Sensibilidade de cepas de *C. albicans* [06 (20,68%)] (n=29) aos antifúngicos de acordo com os halos.

Antifúngicos								
Anfotericina B (100µg)			Fluconazol (25µg)			Itraconazol (10µg)		
S	I	R	S	I	R	S	I	R
≥10mm	≤10mm	≤10mm	≥19mm	18 a 15mm	≤14mm	≥20mm	19 a 12mm	≤11mm
22	-	-	-	-	SH	26	-	-
22	-	-	22	-	-	24	-	-
20	-	-	-	-	SH	-	-	SH
20	-	-	-	-	SH	-	-	SH
28	-	-	-	-	SH	-	-	SH
22	-	-	-	-	SH	-	-	SH

ID: Identificação, S: Sensível, I: Intermediário, R: Resistente, SH: Sem Halo.

Fonte: Dos autores (2021).

DISCUSSÃO

A cavidade oral apresenta grande diversidade de microrganismos. A microbiota bucal encontra-se normalmente em harmonia com o hospedeiro, porém as lesões desencadeadas pelo processo inflamatório gerado pela mucosite podem resultar no acometimento da mucosa oral, propiciando a entrada de microrganismos da microbiota bucal, que passam a desencadear quadros infecciosos. A sintomatologia da mucosite oral traz graves consequências para a qualidade de vida dos pacientes. Os principais sinais e sintomas são ulcerações da mucosa com dor intensa, dificuldade de alimentação, dificuldade para falar e fazer a higiene oral e presença de infecções oportunistas.⁽¹⁴⁾

Os microrganismos oportunistas colonizadores da mucosa oral podem representar um perigo eminente para os pacientes oncológicos. O paciente submetido à quimioterapia antineoplásica desenvolve leucopenia significativa, tornando-se extremamente suscetível ao desenvolvimento de infecções oportunistas, devido ao imunocomprometimento gerado pelo tratamento.⁽¹⁵⁾ Os medicamentos quimioterápicos atuam em todas as células sem diferenciação, evitando a proliferação das células alteradas, porém afetando também células saudáveis, o que pode ocasionar lesão na mucosa oral (tecido com células de rápida renovação). Um tipo de lesão gerada é a mucosite, que está altamente relacionada ao surgimento de infecções por patógenos oportunistas.⁽¹⁶⁾

Os eventos adversos mais encontrados na amostra de estudo foram febre (28,44%), seguida de leucopenia (22,67%), neutropenia (17,06%), neutropenia febril (40,56%), vômito (8,11%), diarreia (4,8%), mucosite (4,05%) e sepse (4,05%). Andrade e Silva⁽⁹⁾ relatam que a toxicidade dos fármacos antineoplásicos pode atingir, com mais frequência, o sistema hematológico, causando leucopenia, neutropenia e anemia, o sistema gastrointestinal, causando vômitos, diarreias e mucosite, além de, de forma menos incidente, alterações hepáticas, neurológicas e dermatológicas.

Um dos microrganismos encontrados na pesquisa foi a bactéria do gênero *Streptococcus* sp. com características beta-hemolíticas. Os *Streptococcus* spp. formam o maior grupo de bactérias existentes na mucosa oral e são responsáveis por várias patologias, como cárie dentária, infecções orais e infecções noutros órgãos e sistemas.⁽¹⁷⁾ Diversos autores citam o microrganismo como agente causador de infecções associadas à mucosite. Sobue et al. (2018)⁽¹⁸⁾ correlacionam a presença abundante de *Streptococcus* com o desenvolvimento de mucosite mais grave. Os *Streptococcus* do grupo viridans

estão frequentemente associados a septicemia em pacientes oncológicos que realizam quimioterapia.^(18,19) Osakabe et al. (2017)⁽²⁰⁾ afirmam que as espécies de *Streptococcus* são bastante frequentes na mucosa oral, assim como Andrioni (2019)⁽²¹⁾ e Ames et al. (2012).⁽²²⁾

Os *Streptococcus* identificados neste estudo mostraram grande sensibilidade aos fármacos utilizados. A maior taxa de resistência observada nas amostras foi em relação ao sulfametoxazol+trimetoprim. A resistência ao sulfametoxazol e ao trimetoprim apresenta relação direta com o uso indiscriminado dos antimicrobianos, selecionando agentes que não sejam mais suscetíveis ao fármaco.⁽²³⁾ As demais foram resistências pontuais a algum antibiótico.

Outro microrganismo encontrado nas amostras do estudo foi o *Staphylococcus aureus*, um patógeno oportunista encontrado na microbiota das mucosas e na pele humana, capaz de causar infecções graves ao penetrar no organismo humano. O isolamento e a prevalência de cepas multirresistentes a antibióticos têm sido demonstrados em hospitais, tornando o tratamento mais difícil.⁽²⁴⁾ No antibiograma, as amostras identificadas como *Staphylococcus aureus* também se mostraram amplamente resistentes aos antibióticos sulfametoxazol+trimetoprim, assim como *Streptococcus* sp. Demais resistências foram visualizadas, porém ocorreram de forma isolada entre as amostras.

O último microrganismo identificado nas amostras do estudo foi o *Enterococcus* sp. Os *Enterococcus* spp. compõem a microbiota intestinal de seres humanos e de animais saudáveis. Estão amplamente distribuídos no ambiente e frequentemente implicados em infecções em animais e humanos imunocomprometidos.⁽²⁵⁾ Gaetti-Jardim Júnior et al. (2014)⁽²⁶⁾ citam esse microrganismo como um oportunista que pode colonizar a mucosa oral. É associado a infecções e quadros septicêmicos. No entanto, não é citado com frequência em estudos sobre a mucosite oral.

A amostra identificada como *Enterococcus* sp. mostrou sensibilidade à maioria dos antimicrobianos utilizados, exceto à vancomicina. O gênero *Enterococcus* apresenta resistência intrínseca a vários antimicrobianos e progressiva resistência adquirida. A resistência à vancomicina ocorre basicamente pela produção de precursores de peptideoglicano na parede celular que se ligam pobremente à vancomicina, impedindo assim sua ação no bloqueio da síntese de parede celular. Espécies como *E. casseliflavus* e *E. gallinarum* são conhecidas por apresentarem resistência intrínseca à vancomicina.⁽²⁷⁾

Candida sp. é um fungo oportunista comum da cavidade bucal de pacientes onco-hematológicos que estão

em tratamento quimioterápico. O patógeno mais comum é *Candida albicans* que vive de modo comensal por um processo complexo envolvendo fatores relacionados às células de levedura, células hospedeiras e fatores ambientais que contribuem para a virulência do organismo.⁽²⁸⁾

Segundo Silva et. al (2016),⁽²⁹⁾ a candidíase oral, causada por espécies de *Candida* sp., afeta diretamente a qualidade de vida dos pacientes e pode causar complicações sistêmicas, aumentando o risco de morbidade e mortalidade e os custos do tratamento. De acordo com Sousa et al. (2020),⁽³⁰⁾ a *Candida* sp. é um fungo de alta incidência e importância clínica com o aumento do número de indivíduos imunocomprometidos, surgimento de novas cepas mais resistentes e com menor toxicidade dos antifúngicos existentes.

Neste trabalho, a espécie encontrada foi a *Candida albicans* (100%); os testes de sensibilidade mostraram que todas as amostras foram sensíveis à anfotericina B (100%). Além disso, observou-se 83,30% de resistência para o antifúngico fluconazol; para o antifúngico itraconazol apresentou 66,70% de resistência ao teste de sensibilidade.

Devido ao grande potencial de progressão rápida para a sepse, a administração de antibióticos e antifúngicos de amplo espectro nesses pacientes é essencial. Devem ser considerados os padrões de sensibilidade dos microrganismos para determinar o melhor esquema a ser utilizado,⁽¹⁵⁾ apesar do uso elevado de antibióticos de amplo espectro estar relacionado com o aumento de cepas multirresistentes. Silva, Queiróz e Silva (2021)⁽¹⁶⁾ trazem o manejo odontológico como uma medida profilática a fim de evitar ou diminuir o risco de infecções por microrganismos oportunistas colonizadores da mucosa oral.

Dessa forma, os pacientes oncológicos devem ser orientados quanto à higiene oral, à ingestão de dieta com baixo índice cariogênico, além da limpeza dental, remoção de próteses e aparelhos ortodônticos e dentes comprometidos, como também sobre bochecho com solução de clorexidina 0,12%.

CONCLUSÃO

A mucosite é um efeito colateral muito comum dos fármacos antineoplásicos, pois é formada por células de rápida renovação e com alto metabolismo. A ação dos antineoplásicos ocasiona danos a estas células, tornando a mucosa oral instável, gerando inflamação, vasodilatação, podendo evoluir para lesões e ulcerações. A perda da integridade da mucosa

pode ocasionar a invasão do organismo por microrganismos colonizadores da cavidade oral, que normalmente não seriam patogênicos. Além disso, infecções oportunistas em pacientes oncológicos podem evoluir rapidamente se não tratadas, podendo até mesmo ocasionar óbito por sepse.

Os pacientes oncológicos devem ser orientados quanto à higiene da cavidade oral, ao cuidado geral com próteses, dentes comprometidos e aparelhos ortodônticos, de forma que não haja locais propícios para o desenvolvimento dos microrganismos. Além disso, pode ser utilizado enxaguante à base de clorexidina, que é um antimicrobiano tópico, muito usado como agente antisséptico na pele e em mucosas. Salienta-se que o atendimento por uma equipe multiprofissional é de suma importância para que todos os aspectos da saúde física e emocional sejam tratados, para a completa recuperação do paciente, ou para tornar os cuidados paliativos mais humanizados.

As bactérias e fungos identificados nas amostras podem ser classificados como potenciais agentes patogênicos que possuem capacidade para desenvolver quadros infecciosos em pacientes com mucosite oral. Os isolados apresentaram resistência significativa a alguns fármacos, e por isso merecem atenção por parte da equipe de cuidados.

Os eventos adversos relatados se mostraram presentes em pacientes com o sistema imunológico debilitado pelo emprego da quimioterapia como tratamento de doenças onco-hematológicas. Foram observados casos de diarreia, vômitos, febre, neutropenia febril, leucopenia, neutropenia, mucosite e sepse. Ter conhecimento sobre essas adversidades, os fármacos utilizados e seu modo de administração facilita o trabalho dos profissionais da área da saúde em estabelecer um planejamento com o objetivo de diminuir tais manifestações relatadas pelos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Oliveira MD et al. Avaliação do perfil epidemiológico das neoplasias onco-hematológicas de pacientes atendidos pelo Instituto de Câncer de Três Lagoas, no período de 2014 a 2018. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 2, p. 7301-7314, 2020.
2. Toledo EHR, Diogo MJD. Idosos com afecção onco-hematológica: ações e as dificuldades para o autocuidado no início da doença. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 11, n. 6, p. 707-712, dez. 2003.
3. Jiang M, Bennani NN, Feldman A. Lymphoma classification update: t-cell lymphomas, hodgkin lymphomas, and histiocytic/dendritic cell neoplasms. *Expert Review of Hematology*, v. 10, n. 3, p. 239-249, 29 jan. 2017.
4. Juliusson G, Hough R. Leukemia. *Progress in Tumor Research*, v. 43, p. 87-100, 2016.

5. INCA. Leucemia. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/leucemia/>>. Acesso em: janeiro de 2022.
6. Brigle K, Rogers B. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. *Seminars In Oncology Nursing*, v. 33, n. 3, p. 225-236, 2017.
7. Ferreira RG; Franco LFR. Efeitos colaterais decorrentes do tratamento quimioterápico no câncer de mama: revisão bibliográfica. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*, v. 15, n. 2, 2017.
8. Gozzo TO. Toxicidade ao tratamento quimioterápico em mulheres com câncer de mama. 2008. 122 f. Tese (Doutorado) - Curso de Doutor em Enfermagem, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.
9. Andrade MD, Silva SRD. Administração de quimioterápicos: uma proposta de protocolo de enfermagem. *Revista Brasileira de Enfermagem*. Brasília, v.60, n.3, 2007.
10. Thomsen M, Vitteta L. Adjunctive Treatments for the Prevention of Chemotherapy – and Radiotherapy – Induced Mucositis. *Integrative Cancer Therapies*, v. 17, n. 4, p. 1027-1047, 2018.
11. Volpato LER, et al . Mucosite bucal rádio e quimioinduzida. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.*, São Paulo , v. 73, n. 4, p. 562-568, 2007.
12. Rabagliati R, et al. Epidemiology of febrile neutropenia in adult patients with acute leukemia and lymphoma: Cohort study of public and private hospital of Santiago, Chile. *Rev. Chil. Infectol.* v.31, n.6, pp.721-728, 2014.
13. Nascimento TG, et al. Neutropenia: ocorrência e manejo em mulheres com câncer de mama em quimioterapia. *Rev. Latino-Am Enfermagem*. V.4, no.22, pp.301-8, 2014.
14. Carvalho PAG, Pereira Júnior AJA, Negreiros WA. Avaliação da dor causada pela mucosite oral em pacientes oncológicos. *Rev Dor.* v.10, no1, p. 47-50, 2009.
15. Barbosa JAA, et al. Utilização de antimicrobianos em pacientes oncológicos hospitalizados. *Rev. Bras. Farm.*, n. 90, p. 69-74, 2009.
16. Silva SC, Queiróz CDS, Silva RCD. Principais manifestações bucais em pacientes submetidos a quimioterapia: abordagem e tratamento odontológico. *Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro*, Rio Verde, v. 1, n. 1, p. 1-1, 2021.
17. Pegado FJN. Infecções orais por *Streptococcus* sp. e suas repercussões por via sistêmica: relevância clínica em Medicina Dentária. TCC (Graduação) - Curso de Medicina Dentária, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2010.
18. Sobue T, et al. Chemotherapy-induced oral mucositis and associated infections in a novel organotypic model. *Molecular Oral Microbiology*, v. 33, n. 3, p. 212-223, 2018.
19. Mendonça RMH. Associação entre a presença de microrganismos da microbiota oral e a intensidade da mucosite oral, em pacientes pediátricos com Leucemia Linfóide Aguda, submetidos ao tratamento antineoplásico. 2008. 120 f. Tese (Doutorado) - Curso de Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente, Unicamp, Campinas, 2008.
20. Osakabe L, et al. Influence of Oral Anaerobic Bacteria on Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: oral mucositis and general condition. *Transplantation Proceedings*, v. 49, n. 9, p. 2176-2182, nov. 2017.
21. Andrioni PC. Influência do tratamento quimioterápico sobre o microbioma oral de pacientes com tumor de cabeça e pescoço. 2019. 51 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-Graduação em Biociências e Saúde, Universidade do Oeste de Santa Catarina, Joaçaba, 2019.
22. Ames NJ, et al. A Characterization of the Oral Microbiome in Allogeneic Stem Cell Transplant Patients. *Plos One*, v. 7, n. 10, p. 1-2, 2012.
23. Morais DF, Silva GSA. Sulfametoxazol trimetoprim susceptibilidade e resistência bacteriana: uma revisão teórica. *Boletim Informativo Geum*, v.8, n.3, p.32-40, 2017.
24. Bernardo WLC, et al. *Staphylococcus aureus* ampicillin-resistant from the odontological clinic environment. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. V.47, n. 1, pp. 19-24, 2005.
25. Campos ACB, et al. Resistência antimicrobiana em *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium* isolados de carcaças de frango. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, Rio de Janeiro, v. 33, n. 5, p. 575-580, 2013.
26. Gaetti-Jardim Junior E, et al. *Enterococcus* spp. em espécimes clínicos de pacientes atendidos em unidades de terapia intensiva. *Archives of Health Investigation*, v. 3, n. 3, p. 24-32, 2014.
27. Furtado GHC et al. Incidence of vancomycin-resistant *Enterococcus* at a university hospital in Brazil. *Revista Saúde Pública*, São Paulo, v. 1, n. 39, p. 41-47, 2005.
28. Oliveira MD et al. Avaliação do perfil epidemiológico das neoplasias onco-hematológicas de pacientes atendidos pelo Instituto de Câncer de Três Lagoas, no período de 2014 a 2018. *Brazilian Journal Of Development*, v. 6, n. 2, p. 7301-7314, 2020.
29. Silva FM, et al. Prevalência de colonização de *Candida* spp. em isolados da mucosa oral de pacientes oncológicos submetidos a tratamento. *Revista UilPS*, v. 4, n. 4, p. 1-17, 2016.
30. Sousa JP, et al. Estudo do potencial antifúngico e do mecanismo de ação do timol contra cepas de *Candida parapsilosis* resistentes ao fluconazol e à anfotericina B. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v 19, n. 3, p. 489-494, 2020.

Estetoscópios de uso hospitalar como fonte de infecção por bactérias resistentes produtoras de biofilme

Stethoscopes for hospital use as a source of infection by resistant biofilm-producing bacteria

Iran Alves da Silva¹, Clêidiane Clemente de Melo¹, Talismania da Silva Lira Barbosa¹, Lamartine Rodrigues Martins¹, Sibebe Ribeiro de Oliveira¹

¹ Centro Universitário Tabosa de Almeida (Asces-Unita) – Caruaru, PE, Brasil.

Resumo

Introdução: Diversos fatores vêm contribuindo para o aumento dos casos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS), incluindo a falta de desinfecção dos equipamentos utilizados de âmbito hospitalar, que contribuem para a disseminação de microrganismos potencialmente patogênicos em ambientes hospitalares. **Objetivo:** Verificar a presença de microrganismos resistentes produtores de biofilme bacteriano presentes em estetoscópios de uso contínuo no ambiente hospitalar. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo transversal e descritivo, foram coletados com swabs embebidos em solução fisiológica esfregaços no diafragma dos estetoscópios de vários setores do hospital em estudo, que foram posteriormente processadas para identificação das espécies bacterianas por meio de testes fenotípicos. A verificação do perfil de resistência foi realizada seguindo a difusão em disco de Kirby-Bauer. A identificação da produção e quantificação do biofilme bacteriano ocorreu seguindo o protocolo descrito por O'toole (2011). **Resultados e discussão:** A avaliação dos estetoscópios utilizados em setores de um público do interior de Pernambuco, mostrou que 92,85% dos estetoscópios apresentaram diafragmas bacterianas potencialmente patogênicas. Verificou-se a prevalência de bactérias multirresistentes à diversos antibióticos e formadores de biofilme cuja aderência é moderada. Sendo as espécies isoladas *Citrobacter freundii* (30,76%), *Staphylococcus aureus* (30,76%), *Serratia* spp. (15,38%), *Enterobacter aerogenes* (7,69%), *Enterobacter cloacae* (7,69%) e *Salmonella* spp. (7,69%). **Conclusão:** Os estetoscópios analisados podem ser, em potencial, fonte de infecção cruzada no ambiente hospitalar, sendo um veículo de espécies resistentes produtoras de biofilme, pertencentes a *Enterobacterales* e *Staphylococcus*.

Palavras-chave: Estetoscópios; Biofilmes; Resistência a Medicamentos.

Abstract

Introduction: Several factors have contributed to the increase in cases of Health Care-Related Infections (HAI), including the lack of disinfection of equipment used in hospitals, which contribute to the spread of potentially pathogenic microorganisms in hospital environments. **Objective:** To verify the presence of resistant microorganisms that produce bacterial biofilm present in stethoscopes for continuous use in the hospital environment. **Material and methods:** This is a cross-sectional and descriptive study, swabs soaked in saline solution were collected from the diaphragm of stethoscopes from various sectors of the hospital under study, which were later processed for identification of bacterial species by phenotypic tests. Verification of the resistance profile was performed following Kirby-Bauer disk diffusion. The identification of bacterial biofilm production and quantification occurred following the protocol described by O'toole (2011). **Results and discussion:** The evaluation of the stethoscopes used in sectors of a public hospital in the interior of Pernambuco showed that 92.85% of the stethoscopes had potentially pathogenic bacteria diaphragms. It was verified the prevalence of multiresistant bacteria to several antibiotics and biofilm formers whose adherence is moderate. As the isolated species *Citrobacter freundii* (30.76%), *Staphylococcus aureus* (30.76%), *Serratia* spp. (15.38%), *Enterobacter aerogenes* (7.69%), *Enterobacter cloacae* (7.69%) and *Salmonella* spp. (7.69%). **Conclusion:** The analyzed stethoscopes can potentially be a source of cross-infection in the hospital environment, being a vehicle for resistant biofilm-producing species, belonging to the *Enterobacterales* and *Staphylococcus*.

Keywords: Stethoscopes; Biofilms; Drug Resistance.

Correspondência

Iran Alves da Silva

E-mail: iranalvesdasilva0@gmail.com

Recebido em 24/11/2022

Aprovado em 11/01/2023

DOI: 10.21877/2448-3877.202300087

INTRODUÇÃO

O estetoscópio é uma ferramenta de uso universal, indispensável para profissionais de saúde como médicos, enfermeiros e fisioterapeutas. É utilizado tanto no ambiente hospitalar como ao nível ambulatorial, entrando em contato com diversos pacientes, sendo a extremidade circular a parte que fica em contato com a pele para auscultar os batimentos cardíacos. Sendo um dos instrumentos de auxílio mais utilizados durante a assistência em saúde, a realização de sua limpeza e desinfecção adequadas é fundamental, entretanto, muitas vezes, estas ações são esquecidas pela equipe multidisciplinar que o utiliza, podendo, desta maneira, fazer com que os mesmos se tornem uma das maneiras de veiculação de disseminação de microrganismos, sendo capazes de apresentar algum risco à saúde.^(1,2)

A pele possui uma microbiota própria que pode ser transferida de uma pessoa para outra através das mãos e superfícies, estando esta transferência diretamente envolvida como um possível veículo de transmissão de microrganismos. Assim, para contribuir com a segurança dos pacientes nos serviços de saúde, principalmente ao nível hospitalar, é fundamental a higienização adequada das mãos, objetos e aparelhos utilizados, uma vez que tal conduta pode influenciar diretamente na redução de quadros infecciosos. A limpeza correta das mãos e objetos é classificada como uma das mais eficazes maneiras de redução da transmissão de infecções nosocomiais, sendo um procedimento de baixo custo, relativamente simples, e de extrema importância na prevenção de infecções, devendo ser estimulada constantemente.⁽³⁾

Há poucas evidências de outros métodos tão eficazes como a correta higienização de materiais, superfícies e mãos na prevenção de infecções hospitalares, sendo estas condutas, quando realizadas rotineiramente, fundamentais na diminuição dos microrganismos multirresistentes.⁽⁴⁾ O acometimento de infecções através de dispositivos médicos contaminados tem sido evidenciada em instrumentos como estetoscópios, canetas, crachás, termômetros eletrônicos, medidores de pressão arterial, luvas de látex, máscaras, gravatas e jalecos brancos.⁽³⁻⁵⁾

Os estetoscópios, especificamente, podem transportar diversas bactérias Gram negativas e Gram positivas produtoras de biofilme bacteriano, em especial deste último grupo, as do gênero *Staphylococcus*, que são bastante prevalentes em infecções relacionadas à corrente sanguínea, e, quando resistentes e produtores de biofilme, como uma de suas espécies, os *Staphylococcus aureus* Resistentes a Meticilina

(MRSA), estão relacionadas a grandes dificuldades de erradicação, podendo as infecções persistirem por mais tempo.^(6,7)

Uma vez que as bactérias possuam a capacidade de formar biofilme, ou seja, de interagir entre elas e com as superfícies onde se encontram, deixando de viver na forma planctônica e passando a existir na forma séssil. Assim, os exopolissacarídeos que compõe a forma séssil, através de canais, irão facilitar a difusão de nutrientes entre as células bacterianas, gerando vantagem por estarem em comunidade. Ademais, esse fato tornando-se as células bacterianas mais resistentes à desidratação e à penetração de fármacos, funcionando ainda como reservatório para uma possível recolonização e favorecendo a persistência da infecção.⁽⁵⁻⁷⁾

O uso indiscriminado de antibióticos acarretou no surgimento de um grande número de bactérias multirresistentes frente a diversos antibióticos, o que constitui uma séria ameaça à saúde pública ao nível mundial. Sendo estimado a partir de 2050, que a resistência bacteriana será responsável pela morte de cerca de dez milhões de pacientes a cada ano, superando o atual número de óbitos por câncer e outras doenças.⁽⁸⁾

As alternativas encontradas para o controle dessa situação, principalmente nos ambientes de saúde, envolvem a realização e estímulo constante às boas práticas e bons hábitos pelos profissionais de saúde, pois previnem, minimizam e até podem eliminar os riscos de contaminações cruzadas, atuando na atenção e prevenção da saúde de todos os envolvidos.⁽³⁾ Diante do exposto, o presente estudo verificou a presença de bactérias resistentes produtoras de biofilme bacteriano presentes em estetoscópios de uso contínuo no ambiente hospitalar.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal e descritivo, com uma amostra não probabilística por conveniência, desenvolvido de julho a outubro de 2021, em um hospital público do interior de Pernambuco, incluindo os seguintes setores: emergência, enfermaria e Unidade de Terapia Intensiva (UTI). O estudo foi desenvolvido após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Tabosa de Almeida (ASCES-UNITA), sob número de aprovação 3.611.344.

Para abordagem dos profissionais que participaram da pesquisa, os mesmos foram questionados através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e aqueles que aceitaram participar do estudo tiveram seus estetoscópios avaliados quanto ao isolamento e identificação bacteriana,

onde foram realizadas coletas de 14 estetoscópios utilizando-se swab embebido em solução fisiológica estéril que foi passada no diafragma dos instrumentos, sendo a coleta realizada uma única vez em dias aleatórios até obter o total de 14 estetoscópios. Após a coleta, o material foi semeado nos meios de cultura sólidos, ágar Sangue de Carneiro (KASVI®, São José dos Pinhais – PR, Brasil) e ágar MacConkey (KASVI®, São José dos Pinhais – PR, Brasil) e subsequentemente incubados a 35-37 C° por 18 a 24 horas, seguindo-se com a avaliação do crescimento e posterior isolamento das colônias bacterianas.

Os isolados foram inicialmente avaliados pela coloração de Gram.⁽⁹⁾ As bactérias classificadas como Gram positivas foram submetidas ao teste para detecção da produção de catalase e da enzima DNase no ágar de teste DNase (KASVI®, São José dos Pinhais – PR, Brasil), bem como foram analisados quanto à capacidade de fermentação do manitol (KASVI®, São José dos Pinhais – PR, Brasil) para a diferenciação de *Staphylococcus aureus* de outras espécies.

Já as bactérias Gram negativas foram avaliadas através de provas bioquímicas, ágar citrato (KASVI®, São José dos Pinhais – PR, Brasil), ágar Triple Sugar Iron (TSI) (KASVI®, São José dos Pinhais – PR, Brasil), ágar Indol Sulfeto Motilidade (SIM) (KASVI®, São José dos Pinhais – PR, Brasil), e ágar uréia (KASVI®, São José dos Pinhais – PR, Brasil), para verificação do consumo de citrato, bem como a fermentação de açúcares, produção de H₂S, motilidade e produção da enzima urease, sendo observadas após o período de incubação de 35-37 C° por 18 a 24 horas; quanto às reações metabólicas que ocorreram, havendo ocorrido a interpretação dos resultados.⁽⁹⁾

O teste de susceptibilidade antimicrobiana foi realizado de acordo com a metodologia de disco-difusão de Kirby-Bauer,⁽⁹⁾ utilizando ágar Mueller Hinton (KASVI®, São José dos Pinhais – PR, Brasil) e a escolha dos antibióticos seguiu as orientações do *Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing 2021* (BrCAST),⁽¹⁰⁾ utilizando-se 13 antimicrobianos (SENSIDISC DME®, Araçatuba- SP, Brasil): Amoxicilina (AMO - 10µg), ampicilina (AMP - 10µg), aztreonam (ATM - 30µg), cefotaxina (CFO - 30µg), ceftazidima (CAZ - 10µg), clindamicina (CLI - 02µg), eritromicina (ERI - 15µg), imipenem (IMP - 10µg), levofloxacina (LVX- 5 Mcg), meropenem (MER- 10µg), oxacilina (OXA - 01µg), piperacilina e tazobactam (PIT – 100/10µg) e tetraciclina (TET - 30µg).

Os discos foram inseridos sobre a superfície do ágar Mueller Hinton (KASVI®, São José dos Pinhais – PR, Brasil) com a ajuda de pinças esterilizadas e aplicando uma leve pressão no disco para obter uma aderência sobre a superfície do meio.

Cada um dos discos foi posicionado de forma a manter uma distância de 3 cm entre eles. Os resultados foram lidos após 16 a 20 horas de incubação a 35-37 C°, medindo os halos com a ajuda de uma régua milimetrada, sendo comparados com a tabela do BrCAST-2021 para a verificação da sensibilidade e resistência aos antimicrobianos de acordo com o tamanho dos halos de inibição. Foram classificadas como bactérias multirresistentes aquelas que apresentaram resistência a três ou mais classes de antimicrobianos testados.⁽¹¹⁾

A capacidade de formação de biofilme bacteriano pelas cepas isoladas foi verificada logo após o isolamento em placa, uma colônia foi suspendida em soro fisiológico de acordo com a escala 0,5 de McFarland e semeados nos poços da placa de microdiluição de fundo chato.⁽¹²⁾

Como controles negativos e positivos do teste, foram utilizados três poços apenas com meio de cultura Tryptic Soy Broth (TSB) (KASVI®, São José dos Pinhais – PR, Brasil) e como controle positivo uma cepa de *Staphylococcus aureus* semeada em triplicata. Inicialmente para a realização do teste foi adicionado em cada poço da placa de microdiluição 150µl de TSB e 100µl da diluição de 0,5 na escala de McFarland, todas as amostras foram semeadas em duplicata, e então levadas à estufa a 37°C por 18h a 24h, após o crescimento o excedente celular foi removido através de inversão, a coloração se deu através de uma solução de cristal violeta a 0,4%, sendo observados na microscopia óptica invertida. Para a quantificação do biofilme, os isolados aderidos nos poços da placa de microdiluição foram solubilizados com uma solução aquosa de ácido acético (30% v/v) e submetidas à rotação de 180 rpm durante 10 minutos em agitador mecânico, a fim de que as células aderidas se soltassem da parede do micropoço, sendo posteriormente avaliadas sob espectrofotometria de luz UV (570nm) para a avaliação da presença de células bacterianas remanescentes.⁽¹²⁾

Para quantificação posterior, o ponto de corte do controle negativo foi calculado em 0,088 A aderência do biofilme foi classificada da seguinte forma: não aderente se $\leq 0,088$ nm; fracamente aderente se $\text{abs} > 0,088$ e $\leq 0,176$ nm; moderadamente aderente se $\text{abs} > 0,176$ nm e $\leq 0,264$ nm; e fortemente aderente se $\text{abs} > 0,264$ nm.⁽¹²⁾

RESULTADOS

As coletas realizadas geraram catorze amostras, sendo (10 isolados) 71,42 % dos estetoscópios pertencentes a médicos, (02 isolados) 14,28% a enfermeiras, (01 isolado) 7,14% a um fisioterapeuta e (01 isolado) 7,14% a um técnico

de enfermagem. Foram isoladas bactérias em 92,85% dos estetoscópios, ou seja, em treze instrumentos, sendo as bactérias Gram-negativas da ordem *Enterobacterales* as mais presentes, representando 69,23% e *Staphylococcus aureus*, bactéria Gram-positiva, mostrou-se em 30,76% dos isolados nos estetoscópios. Destes, os isolados de MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina) corresponderam a 50% dos *Staphylococcus aureus* isolados.

Dentre as espécies da ordem *Enterobacterales* encontradas, a *Citrobacter freundii* foi a mais predominante (44,44%),

em seguida a *Serratia* spp. (22,22%), *Enterobacter* spp. (22,22%), e *Salmonella* spp. (11,11%).

A maioria dos isolados bacterianos foi de estetoscópios de profissionais do ambiente de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), sendo um total de 08 (61,53%). Os demais foram de profissionais de enfermarias (03 isolados/23,07%) e sala de emergência (02 isolados/15,38%). Assim como a UTI apresentou o maior número de isolados, também foi o setor hospitalar com o maior percentual (54,54%) de cepas com capacidades de formação de biofilmes bacterianos moderadamente aderentes.

Tabela 1

Perfil de resistência de isolados dos estetoscópios.

Resistência	<i>Citrobacter</i> spp.		<i>Enterobacter</i> spp.		<i>Serratia</i> spp.		<i>Salmonella</i> spp.		<i>S. aureus</i>	
	(N=4)		(N=2)		(N=2)		(N=1)		(N=4)	
	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S
Aztreonam	100%	0%	100%	0%	100%	0%	0%	100%	-----	-----
Amoxicilina	75%	25%	50%	0%	50%	50%	100%	0%	-----	-----
Ampicilina	75%	25%	50%	0%	100%	0%	100%	0%	-----	-----
Cefotoxina	25%	75%	100%	0%	100%	0%	100%	0%	-----	-----
Ceftazidima	50%	50%	50%	0%	100%	0%	50%	50%	-----	-----
Clindamicina	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	100%	0%
Eritromicina	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	100%	0%
Imipenem	25%	75%	50%	50%	50%	50%	100%	0%	-----	-----
Gentamicina	-----	100%	0%	100%	50%	50%	0%	100%	-----	-----
Levofloxacina	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	25%	75%
Linezolida	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	0%	100%
Meropenem	0%	100%	50%	50%	50%	50%	0%	100%	25%	75%
*Oxacilina (MRSA)	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	50%	50%
Piperacilina e tazobactam	25%	75%	50%	50%	50%	50%	0%	100%	-----	-----
Tetraciclina	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	50%	50%

Legenda: R= Resistente ao antimicrobiano *in vitro* testado e S= Sensível ao antimicrobiano *in vitro* testado. * Testes de disco-difusão com oxacilina são confiáveis para prever resistência à meticilina de MRSA.⁽¹⁰⁾

Tabela 2

Isolados produtores de biofilme bacteriano.

Biofilme	<i>Citrobacter</i> spp.	<i>Enterobacter</i> spp.	<i>Serratia</i> spp.	<i>Salmonella</i> spp.	<i>S. aureus</i>
	(N=4)	(N=2)	(N=2)	(N=1)	(N=4)
Não aderente	-----	-----	-----	-----	-----
Fracamente aderente	-----	-----	-----	-----	-----
Moderadamente aderente	100%	100%	100%	50%	25%
Fortemente aderente	-----	-----	-----	50%	75%

Legenda: Para quantificação, foi calculado o ponto de corte do controle negativo de 0,088nm. A classificação de adesão do biofilme foi calculada da seguinte forma: não aderente se abs ≤ 0,088nm; fracamente aderente se abs > 0,088 e ≤ 0,176nm; moderadamente aderente se abs > 0,176nm e ≤ 0,264nm; e fortemente aderente se abs > 0,264nm.⁽¹²⁾

DISCUSSÃO

Este estudo evidenciou que treze dos estetoscópios (92,85%) apresentavam a colonização de diferentes microrganismos potencialmente patogênicos, sendo esse resultado semelhante às taxas de frequência de microrganismos potencialmente patogênicos observadas em estudos anteriores realizados por outros pesquisadores em estetoscópios de uso hospitalar, com taxa de colonização bacteriana entre 85% a 98%.^(13,14)

Dentre os locais coletados, a UTI e a enfermaria foram os que apresentaram maior frequência de presença de bactérias nos estetoscópios. Nesse contexto, há estudos que correlacionam a taxa de colonização bacteriana em diferentes locais em âmbito hospitalar, sendo a taxa de até 100% para estetoscópios de UTI e 96% para os mesmos instrumentos em enfermarias.^(15,16)

A ordem *Enterobacteriales*, composta por bactérias Gram-negativas, foi mais prevalente neste trabalho, assim como em outros estudos envolvendo estetoscópios, com isolamento das espécies *Citrobacter* spp., *Salmonella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp.^(14,15,17) A maioria das bactérias Gram-negativas presentes nesta pesquisa foi resistente a aztreonam, ampicilina, amoxicilina e cefotaxima, apresentando assim esses antibióticos baixo nível de sensibilidade frente aos isolados *in vitro*, enquanto que a gentamicina, meropenem, piperacilina e tazobactam foram os mais sensíveis aos isolados, conforme estudos realizados anteriormente.^(15,17)

A existência de bactérias gram-negativas multirresistentes produtoras de beta-lactamases e carbapenemases é um desafio no âmbito hospitalar.^(15,17,18) Este perfil de resistência acaba reduzindo as possibilidades de uso de antimicrobianos de amplo espectro, podendo inativar carbapenêmicos, penicilinas, cefalosporinas e monobactâmicos, dificultando a escolha dos antibióticos em infecções graves e, conseqüentemente, aumentando as taxas de mortalidade.⁽¹⁸⁾

Embora a espécie *Staphylococcus aureus* seja um microrganismo comum da microbiota da pele humana, é fato bem documentado que esta espécie é um agente causador primário de Infecções Associadas à Assistência à Saúde (IRAS).⁽¹⁹⁾ Além disso, essa espécie de bactéria é um dos microrganismos Gram-positivos potencialmente patogênicos mais comumente isolados de estetoscópios.^(15,17,20)

No estudo de Queiroz Júnior et al.⁽²¹⁾ realizado também em Pernambuco, foi verificado em todos os diafragmas dos estetoscópios analisados o crescimento da espécie *Staphylococcus aureus*, corroborando com os achados do

presente estudo, em que todos os estetoscópios analisados que apresentaram positividade para bactérias Gram-positivas, *Staphylococcus aureus* foi a espécie isolada, sugerindo a alta capacidade dessa bactéria em colonizar esses instrumentos de utilização em âmbito hospitalar.

A maioria dos isolados de *Staphylococcus aureus* dessa pesquisa apresentou maior suscetibilidade a antibióticos das classes das oxazolidinonas (linezolida) e carbapenêmicos (imipenem e meropenem) e nenhuma sensibilidade à eritromicina e clindamicina, além de 50% apresentarem-se resistência à oxacilina, logo são classificadas essas espécies como MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina), dados estes que se assimilam com os já existentes na literatura, nos quais os níveis de resistência de β -lactâmicos e macrolídeos são críticos,^(17,22) sendo até mesmo identificado resistência à meticilina em todas as amostras de estetoscópios que apresentavam colonização por bactérias do gênero *Staphylococcus*.⁽²²⁾

No estudo brasileiro de Garcia et al.⁽¹⁸⁾ também foi verificado a presença de bactérias Gram-positivas em estetoscópios de uso em unidades hospitalares de Minas Gerais, sendo detectado a presença de espécies de MRSA em três amostras, correspondendo a 13,63% dos estetoscópios analisados. Desse modo, o percentual de MRSA foi similar ao encontrado neste estudo, sendo duas amostras positivas para MRSA, correspondendo a 15,38% do total de estetoscópios que apresentaram colonização bacteriana.

A capacidade de adesão dos isolados aos estetoscópios, através da produção de biofilme, apresentou-se moderada (84,61%). Essas estruturas chamadas de biofilme representam um modelo de agregação que caracteriza o crescimento bacteriano em virtude da exposição a ambientes favoráveis a taxa de crescimento microbiano, além de proporcionar capacidade de resistência a antimicrobianos e aumento da resistência à resposta imunológica do hospedeiro, devido à matriz que envolve os microrganismos, dificultando o acesso aos agentes antimicrobianos.⁽²³⁾

Visto que todas as bactérias desse estudo mostraram produção de biofilme com moderada a fraca adesão, a formação de biofilmes bacterianos predispõe a um maior risco à saúde dos pacientes em âmbito hospitalar.⁽²⁴⁾ A colonização bacteriana no diafragma do estetoscópio pode proporcionar que as células das bactérias Gram-negativas permaneçam viáveis por um período maior que o estimado, superior a oito horas, enquanto que as bactérias Gram-positivas podem permanecer viáveis por um período ainda maior, até meses com a formação de biofilmes bacterianos multirresistentes.⁽¹⁵⁾

CONCLUSÃO

Este estudo verificou uma presença de bactérias multirresistentes em 92,85% dos estetoscópios avaliados, com uma maior frequência de *Enterobacterales* em relação a *Staphylococcus aureus*. Foi constatada ainda a presença de microrganismos formadores de biofilme bacteriano com moderada aderência. Sendo assim, os estetoscópios analisados podem ser, em potencial, fonte de infecção cruzada no ambiente hospitalar, indicando a importância da realização de desinfecção rigorosa dos mesmos, bem como a necessidade de educação continuada dos profissionais de saúde acerca da limpeza adequada de tais instrumentos.

AGRADECIMENTOS

Ao Laboratório Escola ASCES-UNITA pela disponibilidade, no que se refere à infraestrutura e disponibilização de equipamentos que foram essenciais para a realização das análises bacteriológicas do Laboratório de Bacteriologia Clínica.

REFERÊNCIAS

1. Dutra LGB, Neto HBN, Nedel FB, Lobo EA. Prevalência de contaminação bacteriana em estetoscópios. *Rev Inst Adolfo Lutz*. 2013; 72(2):155-60.
2. Longtin Y, Scheneider A, Tschopp C. Contamination of stethoscopes and physicians hands after a physical examination. *Mayo Clinic*. 2014; 89(3): 291-299. doi:10.1016/j.mayocp.2013.11.016
3. Mahomed S, Sturm AW, Knight S, Moodley P. An evaluation of infection control in private and public sector intensive care units in South Africa. *J Infect Prev*. 2018;19(2):87-93. doi:10.1177/1757177417733061
4. Azevedo PMC, Souza TP, Almeida CPB. Prevenção de infecção hospitalar em unidades de internação pediátrica: uma revisão da literatura. *Rev. Saúde. Com*. 2016; 12(3): 656-665. doi: 10.4025/ciencuidsaude.v20i0.55782
5. Silva GAPF, Santos JL, Oliveira SR. Perfil de sensibilidade y resistencia de las bacterias aisladas en batas blancas de estudiantes. *Revista Interdisciplinar*. 2017;10(1): 156-164.
6. Oliveira CF, Cavanagh JP, Fredheim EG, Reiter KC, Rieger A, Klingenberg C, et al. Coagulase-negative staphylococci in Southern Brazil: looking toward its high diversity. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(3):292-9. doi: 10.1590/0074-0276130644
7. Liu X, Deng S, Huang J, Huang Y, Zhang Y, Yan Q, et al. Dissemination of macrolides, fusidic acid and mupirocin resistance among *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *Oncotarget*. 2017;8(35):58086-58097. doi:10.18632/oncotarget.19491
8. O'Neill J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations; Review on Antimicrobial Resistance. 2016. Disponível em: https://amrreview.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf. Acessado em 15 de outubro de 2022.
9. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn Junior WC. *Diagnóstico Microbiológico. Texto e Atlas Colorido*. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. 1760p.
10. BRAZILIAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING - BrCAST. Tabela-pontos-de-corte-clinicos-BrCAST, v. 1, mar. 2021. Disponível em: <http://brcast.org.br/documentos/>. Acessado em 25 de outubro de 2022.
11. Basak S, Singh P, Rajurkar M. Multidrug Resistant and Extensively Drug Resistant Bacteria: A Study. *Journal of Pathogens*. 2016; 2016:406560. doi:10.1155/2016/4065603
12. O'Toole GA. Microtiter dish Biofilm formation assay. *J Vis Exp*. 2011;(47):2437. doi:10.3791/2437
13. O'Flaherty N, Fenelon L. The stethoscope and healthcare-associated infection: a snake in the grass or innocent bystander? *J Hosp Infect*. 2015 Sep;91(1):1-7. doi:10.1016/j.jhin.2015.04.010
14. Ian J, Bruce Y. Segurança do paciente e estetoscópios. *J de Segurança do Paciente e Controle de Inf*. 2014;2(2):47-50. doi: 10.1016/j.jpsic.2014.06.005
15. Shiferaw T, Beyene G, Kassa T, Sewunet T. Bacterial contamination, bacterial profile and antimicrobial susceptibility pattern of isolates from stethoscopes at Jimma University Specialized Hospital. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2013;12:39. doi: 10.1186/1476-0711-12-39.
16. Thapa S, Sapkota LB. Avaliação bacteriológica de estetoscópios usados por profissionais de saúde em um centro de atendimento terciário do Nepal. *BMC Res Notas*. 2017;10(1):353. doi: 10.1186/s13104-017-2677-7.
17. Worku T, Derseh D, Kumalo A. Bacterial Profile and Antimicrobial Susceptibility Pattern of the Isolates from Stethoscope, Thermometer, and Inanimate Surfaces of Mizan-Tepi University Teaching Hospital, Southwest Ethiopia. *Int J Microbiol*. 2018;2018:9824251. doi: 10.1155/2018/9824251.
18. Garcia PG, Damianse LA, De-Oliveira RVT, Da-Silva VM, Calsavara RE. Contaminação microbiana de estetoscópios em duas unidades hospitalares do Estado de Minas Gerais. *Rev Med Minas Gerais*. 2019;29:e-2008. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20190004>.
19. Ali S, Birhane M, Bekele S, Kibru G, Teshager L, Yilma Y, Ahmed Y, Fentahun N, Assefa H, Gashaw M, Gudina EK. Healthcare associated infection and its risk factors among patients admitted to a tertiary hospital in Ethiopia: longitudinal study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:2. doi: 10.1186/s13756-017-0298-5.
20. Bansal A, R S S, Bhan BD, Gupta K, Purwar S. To assess the stethoscope cleaning practices, microbial load and efficacy of cleaning stethoscopes with alcohol-based disinfectant in a tertiary care hospital. *J Infect Prev*. 2019;20(1):46-50. doi: 10.1177/1757177418802353.
21. Júnior Queiroz JRA, Maia CS, Tenório FCAM, Jordão AJJML, Maciel GES, Sobrinho CRW. Identificação bacteriológica em estetoscópios e celulares de estudantes de medicina de uma universidade pública de Recife, Pernambuco. *Revista Principia*. 2022; 59(2): 401-411. doi: 10.18265/1517-0306a2021id4879
22. Rao DA, Aman A, Muhammad Mubeen S, Shah A. Bacterial contamination and stethoscope disinfection practices: a cross-sectional survey of healthcare workers in Karachi, Pakistan. *Trop Doct*. 2017;47(3):226-230. doi: 10.1177/0049475516686543.
23. Wilkins M, Hall-Stoodley L, Allan RN, Faust SN. New approaches to the treatment of biofilm-related infections. *J Infect*. 2014;69 Suppl 1:S47-52. doi: 10.1016/j.jinf.2014.07.014.
24. Bimanand L, Taherikalani M, Jalilian FA, Sadeghifard N, Ghafourian S, Mahdavi Z, Mohamadi S, Sayehmiri K, Hematian A, Pakzad I. Association between biofilm production, adhesion genes and drugs resistance in different SCCmec types of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains isolated from several major hospitals of Iran. *Iran J Basic Med Sci*. 2018;21(4):400-403. doi: 10.22038/IJBMS.2018.19378.5132.

Análise dos níveis de biomarcadores inflamatórios em pacientes internados em unidade de terapia intensiva, em diferentes períodos da pandemia do Covid-19

Analysis of inflammatory biomarker levels in patients hospitalized in an intensive care unit, in different periods of the Covid-19 pandemic

Ana Paula Sokolowski de Lima¹, Mateus Foltz Delabeneta², Veridiana Lenartovicz Boeira³, Paulino Yassuda Filho³

¹ Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Residência Farmacêutica em Análises Clínicas. Cascavel, PR, Brasil.

² Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Especialista em Análises Clínicas. Cascavel, PR, Brasil.

³ Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Docente do Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas. Cascavel, PR, Brasil.

Resumo

A pandemia da Covid-19 infectou milhares de pessoas, causando um fenômeno advindo do desequilíbrio da resposta imune inata, promovendo uma grande produção e secreção de citocinas e provocando danos ao organismo do paciente. O presente estudo, teve como objetivo, analisar os níveis de biomarcadores inflamatórios - Proteína C reativa (PCR), ferritina e procalcitonina (PCT) - em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, internados na Unidade de Terapia Intensiva no Hospital Universitário do Oeste do Paraná e seus desfechos clínicos, em dois períodos distintos da pandemia da Covid-19. Foram coletados dados de 52 pacientes positivos para Covid-19 de cada período, sendo 33 (63,5%) do sexo masculino no ano de 2020. No ano de 2022, foram analisados 30 (57,7%) pacientes do sexo masculino. Entre os pacientes analisados em 2022, 44 (84,6%) dos pacientes haviam sido vacinados, obtendo uma taxa de 63,4% de alta comparados com o ano de 2020 que apresentou 61,5%. Foi observado aumento significativo nos biomarcadores de ferritina e PCR no ano de 2020 (1.317,05 ng/mL e 16,65 mg/dL, respectivamente) do que em 2022 (619,01 ng/mL e 8,5 mg/dL, respectivamente). Altos níveis de biomarcadores inflamatórios como: PCR, ferritina e PCT podem ser um indicador de gravidade da Covid-19, contribuindo no monitoramento clínico do paciente.

Palavras-chaves: Infecção por coronavírus; Sistema imunitário; Prognóstico.

Abstract

The Covid-19 pandemic has infected thousands of people, causing a phenomenon arising from an imbalance in the innate immune response, promoting a large production and secretion of cytokines that can harm the patient's body. The present study aimed to analyze the levels of inflammatory biomarkers - C-reactive protein (PCR), ferritin and procalcitonin (PCT) - in patients infected with SARS-CoV-2, hospitalized in the intensive care unit at the University Hospital of Western Paraná and their clinical outcomes, in two different periods of the Covid-19 pandemic. Data were collected from 53 patients positive for Covid-19 from each period, 33 (63.5%) of whom were male in the year 2020. In the year 2022, 30 (57.7%) male patients were analyzed. Among the patients analyzed in 2022, 44 (84.6%) of the patients had been vaccinated, obtaining a discharge rate of 63.4% compared to the year 2020 which presented 61.5%. A significant increase in ferritin and CRP biomarkers was observed in the year 2020 (1317.05 ng/mL and 16.65 mg/dL, respectively) than in 2022 (619.01 ng/mL and 8.5 mg/dL, respectively). High levels of inflammatory biomarkers such as: PCR, ferritin and PCT can be an indicator of the severity of Covid-19, contributing to the clinical monitoring of the patient.

Keywords: Coronavirus Infections; Immune System; Prognosis.

Correspondência

Ana Paula Sokolowski de Lima

E-mail: anapaulasokolowskidelima@gmail.com

Recebido em 23/02/2023 | Aprovado em 14/08/2023 | DOI: 10.21877/2448-3877.202300108

INTRODUÇÃO

A Covid-19 é uma doença emergente, infectocontagiosa, que surgiu em Wuhan, na China, em dezembro de 2019, sendo declarada pandêmica em 11 de março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde – OMS.⁽¹⁾ É sabido que o vírus se liga a receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) através de uma proteína de superfície, que sofreu diversas mutações desde o início da pandemia, a proteína *spike*, a qual possibilita a sua entrada nas células, com liberação de fatores inflamatórios e ativação de macrófagos. A ativação imunológica desencadeia uma tempestade inflamatória e, conseqüentemente, destruição tecidual, podendo estar diminuída em indivíduos que foram vacinados contra a Covid-19.^(1,2) Pacientes infectados com o vírus podem ser assintomáticos ou sintomáticos. Quando cursam quadros sintomáticos, podem apresentar desde sintomas leves, como tosse seca, coriza e fadiga, até mais graves, como aqueles vistos na pneumonia viral, que pode evoluir para a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS, em inglês) e óbito.⁽³⁾ Além da doença pulmonar isolada, a Covid-19 tem sido associada a um quadro inflamatório significativo, levando a manifestações neurológicas, cardiovasculares, de coagulação e em outros órgãos alvo.^(2,3)

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), após a disponibilização de vacinas para a população, a taxa de internamentos e óbitos de pacientes acometidos pela Covid-19 diminuiu significativamente, ou seja, a vacinação tem por objetivo reduzir a transmissibilidade e, conseqüentemente, o internamento.⁽¹⁾

A partir de estudos realizados em centros de pesquisas, em nível mundial, compreendeu-se que os biomarcadores inflamatórios como PC-R, ferritina e PCT são medidas quantitativas que auxiliam no monitoramento, na conduta clínica e no prognóstico do paciente acometido, sendo notório que a elevação dos marcadores inflamatórios na admissão é preditor de gravidade e pior desfecho da Covid-19.^(2,4-6)

A PC-R é uma proteína de fase aguda, ou seja, sua concentração sérica pode aumentar 25% em pacientes em processo inflamatório.^(7,8) A secreção é predominantemente hepática, começa 4 a 6 horas após estímulo e atinge o pico entre 36 a 50 horas, podendo levar dias para retornar ao nível basal, e desta forma é um importante biomarcador realizado na admissão dos pacientes⁽⁹⁾. As alterações observadas nos níveis de marcadores de resposta inflamatória, incluindo a PC-R, torna-a um possível preditor de gravidade clínica e de complicações.^(3,4,10)

Outro biomarcador de importância clínica é a ferritina, que além da capacidade de armazenar ferro é uma proteína de fase aguda, ou seja, independentemente das alterações na reserva de ferro, essa proteína pode estar alterada mediante inflamações e infecções.⁽⁴⁾

Em estudo transversal realizado em 2022, foi relatado que pacientes graves e não sobreviventes apresentaram valores elevados de ferritina, condição relacionada a quadros de hiperinflamação, ou seja, pacientes que apresentam aumento das citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6, TNF- α , quimiocina IL-8 e a anti-inflamatória IL-10, têm pior prognóstico, sendo, portanto, um preditor de gravidade e mortalidade.⁽¹¹⁾ A ferritina tem sua secreção estimulada na presença destas citocinas inflamatórias, o que possibilita o seu emprego como marcador inflamatório e indicador de prognóstico.⁽¹²⁾ Em análise retrospectiva realizada em pacientes internados na UTI com diagnóstico de Covid-19, foi observado que as características clínicas desses pacientes se assemelham às da síndrome de hiperferritinemia; as conseqüências da gravidade dependem da resposta imunoinflamatória desencadeada pelo hospedeiro.⁽¹³⁾

Estudos indicam que o aumento de PCT foi correlacionado com maior probabilidade de quadro clínico grave e aumento intra-hospitalar de casos de óbitos,^(3,14) pois a PCT, em condições habituais, permanece apenas no interior das células C da tireoide e, sendo o precursor da calcitonina, sua elevação pode estar relacionada em situações de estresse, como durante uma infecção.^(3,15)

Assim, esse trabalho objetivou analisar os níveis de biomarcadores inflamatórios – PC-R, ferritina e PCT – em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, internados em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) no Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP), sul do Brasil, em dois períodos distintos da pandemia da Covid-19.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo retrospectivo, exploratório dos níveis de biomarcadores inflamatórios – PC-R, ferritina e PCT – de pacientes diagnosticados com Covid-19, em dois períodos distintos da pandemia considerados de maior quantitativo de casos de internamento na UTI, sendo eles, de 01 de abril a 31 de outubro de 2020 (primeiro período) e de 01 de janeiro a 30 de abril de 2022 (segundo período).

A pesquisa consistiu na busca de dados em arquivos, no sistema de gerenciamento Tasy®, Philips®, do Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP). Foram encontrados dados

de 52 pacientes diagnosticados com Covid-19 e internados na UTI Covid, com exames admissionais de PC-R, ferritina e PCT. Os dados coletados foram idade, sexo, esquema vacinal, desfecho clínico e resultados dos exames laboratoriais realizados no Laboratório de Análises Clínicas do referido hospital, conforme as seguintes metodologias: Procalcitonina – PCT, método ensaio enzimático fluorescente ligado à enzima – ELFA – Mini Vidas® (bioMérieux®); Proteína C-Reativa – PC-R, método Química Seca – Vitros® 4600 (Ortho Clinical Diagnostics®); Ferritina, método ensaio de quimiluminescência - Architect® i1000SR (Abbott®).

Excluiu-se da pesquisa pacientes sem diagnóstico de Covid-19, sem exames laboratoriais de admissão de PC-R, ferritina e PCT e sem dados referentes ao esquema vacinal.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram tabulados em planilhas do programa Microsoft Excel® e as variáveis quantitativas foram analisadas quanto ao padrão de distribuição dos dados por meio do teste de Shapiro-Wilk, assim como avaliada a homocedasticidade por meio do teste F.

As variáveis que tiveram os pressupostos de normalidade e homocedasticidade aceitos foram comparadas entre dois períodos por meio do Teste *t* para amostras independentes; quando não aceitos, foram avaliadas por meio do teste não paramétrico de Mann-Whitney-U. De igual forma, os desfechos clínicos (alta ou óbito) também foram avaliados em dois momentos distintos da pandemia e suas frequências absolutas foram alinhadas aos dois períodos por meio de uma tabela de contingência, utilizando-se o teste de Qui-quadrado para Independência, com a aplicação do Método de Permutação de Monte Carlo, seguido do teste de Resíduos Ajustados.

Para avaliar a possível relação entre o estado vacinal dos pacientes acometidos pela Covid-19 internados em UTIs e os seus desfechos clínicos nos dois períodos distintos, as frequências absolutas de óbitos foram alinhadas em uma tabela de contingência, sendo também aplicado o teste de Qui-quadrado para Independência, seguido do teste de Resíduos Ajustados.

Em seguida, para definir os fatores associados aos grupos de pacientes classificados em função do desfecho (alta e óbito), relacionados às classes etárias (<36 anos, 36 a 60 anos e >60 anos), sexo feminino (F) e masculino (M) e vacinação (sim ou não), foi ajustado um modelo matemático pelo método de Regressão Logística Binária. Para a realização da regressão, algumas etapas foram cumpridas:

- 1) Seleção das variáveis preditoras do modelo usando o critério de $p < 0,10$ da razão de chance (*odds ratio*) ser estatisticamente equivalente a 1;
- 2) Obtenção de um modelo com número reduzido de variáveis, selecionadas a partir da aplicação do critério de $p < 0,05$ da razão de chance ajustada ser estatisticamente equivalente a 1;
- 3) Obtenção de um modelo final após teste para todas as iterações múltiplas possíveis, usando a maximização da função de Wald;
- 4) Para verificar o ajuste dos modelos foi utilizada a estatística de Hosmer & Lemeshow.

Uma vez decidido o modelo final de regressão logística para cada um dos objetivos citados, as probabilidades foram calculadas a partir da fórmula $Pr = 1/[1 + e^{- (\alpha + \sum (\beta_i x_i))}]$, sendo α a constante do modelo.

Foi construída uma curva ROC (*receiver operating characteristic*) para o modelo, com a finalidade de avaliar a habilidade do modelo criado em representar a realidade. Nesta curva foram representados os valores de sensibilidade e especificidade do modelo ajustado. Todos os testes estatísticos foram realizados no programa XLStat versão 2014, utilizando-se um nível de significância de 0,05.

ÉTICA

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), sob Parecer de número 5.642.343, aprovado no ano de 2022.

RESULTADOS

Caracterização da amostra e comparação entre os períodos

Foram coletados dados de 52 pacientes de cada período estudado. Em relação à caracterização da amostra para as variáveis qualitativas, observou-se uma maioria de pacientes masculinos em ambos os períodos (2020: 63,5% e 2022: 57,7%), porém sem significância estatística ($p=0,55$). Sobre a vacinação contra SARS-CoV-2, houve significância estatística, sendo que, no período de 2020, quando ainda não havia vacina disponível, 100% das pessoas não haviam tomado o imunizante, e, no de 2022, já com a existência da vacina, 84,6% haviam tomado o imunizante, sendo esta frequência significativamente maior quando comparada aos que não foram vacinados ($p < 0,01$). Em relação ao desfecho, não

houve diferença significativa, mas a maioria dos pacientes de ambos os períodos apresentaram alta, mesmo com o advento da vacina (Tabela 1).

Em relação à caracterização da amostra para as variáveis quantitativas, a idade frequente no período de 2020 foi 62 anos e, no de 2022, foi 69 anos, sem diferença estatisticamente significativa. O valor médio de PC-R no período de 2020 foi 16,65mg/dL, sendo significativamente maior do que o observado no de 2022, que foi 8,565mg/dL. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores médios mais frequentes de PCT nos dois períodos analisados (2020: 0,315ng/mL e 2022: 0,200ng/mL). Para ferritina, verificou-se que o valor médio foi significativamente maior no período de 2020 (1.317,05ng/mL) do que no de 2022 (619,01ng/mL) (Tabela 2).

Empregando-se apenas as variáveis supracitadas que apresentaram significância estatística, e sendo a amostra

utilizada sem a diferenciação temporal, mas somente em relação ao fato de os pacientes terem, ou não, tomado a vacina, observou-se um maior valor de PC-R e de ferritina para os não vacinados (Figuras 1 e 2).

Relação entre o estado vacinal dos pacientes acometidos pela Covid-19, internados em UTIs, e o desfecho de óbito

Em relação ao estado vacinal dos pacientes, observou-se, independente do fator tempo, que os dois grupos, não vacinados (61,7%) e vacinados (65,9%), apresentaram maior alta hospitalar, sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,657$) (Tabela 3).

Nesse aspecto, destacamos que a porcentagem de “alta” (65,9%) foi maior em indivíduos vacinados, bem como os casos de óbitos (34,1%) foi menor, porém sem significância estatística.

Tabela 1

Características dos pacientes com Covid-19, no período de 01/04 a 31/10/2020 e de 01/01 a 30/04/2022

Variáveis	Período analisado		p-valor*
	2020 n (%)	2022 n (%)	
Sexo:			0,55
Feminino	19 (36,5%)	22 (42,3%)	
Masculino	33 (63,5%)	30 (57,7%)	
Vacinação:			<0,01
Sim	0 (0%)	44 (84,6%)	
Não	52 (100%)	8 (15,4%)	
Desfecho:			0,68
Alta	32 (61,5%)	34 (63,4%)	
Óbito	20 (38,5%)	18 (34,6%)	

*p-valor: teste de Qui-quadrado para Independência. Valores em negrito indicam significância estatística ($p=0,05$).

Tabela 2

Caracterização da amostra de pacientes com Covid-19 em 2020 e 2021

Variáveis (média e IQ)	Período analisado		p-valor*
	2020	2022	
Idade (anos)	62 [51,5 – 75,5]	69 [52,5 – 77,25]	0,5987
PCR (mg/dL)	16,65 [8,10 – 25,67]	8,5 [3,3 – 19,07]	0,014
PCT (ng/mL)	0,315 [0,051 – 0,730]	0,200 [0,025 – 1,145]	0,7875
Ferritina (ng/mL)	1317,05 [775,20 – 2425,92]	619,01 [261,17 – 1587,72]	0,002

*p-valor: Teste de Mann Whitney-U. IQ: intervalo interquartil. Valores em negrito indicam significância estatística ($p=0,05$).

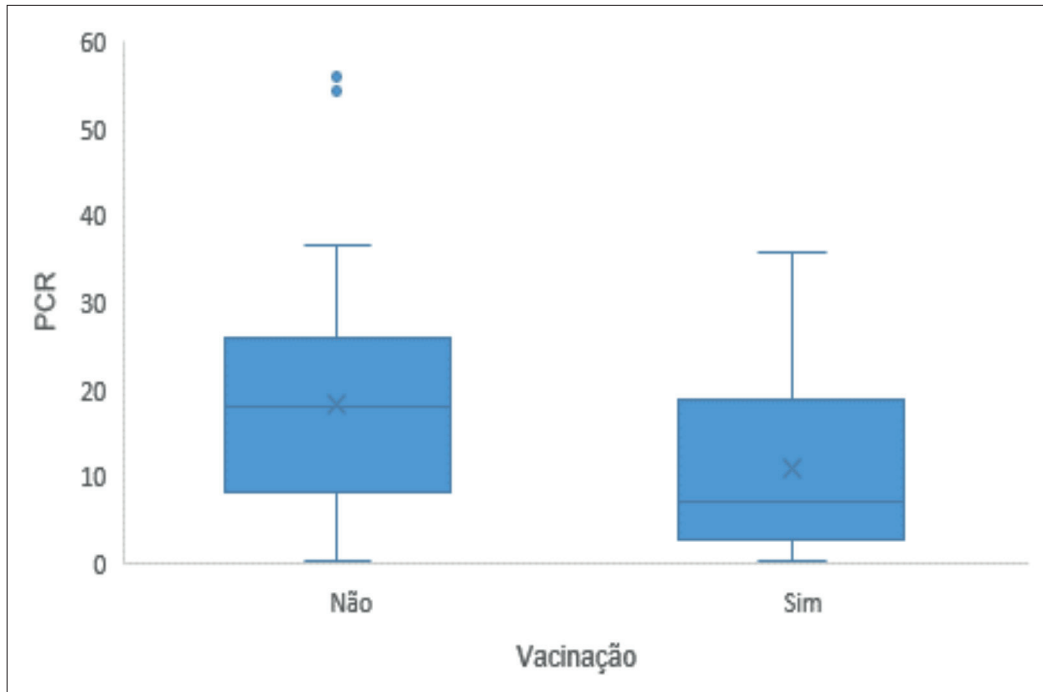


Figura 1

Valores de PCR das amostras de pacientes com Covid-19 com e sem vacinação. Retângulo azul: intervalo interquartilico. Linha horizontal dentro do retângulo: mediana. X: média. Linha vertical: intervalo interpercentilico (10 e 90).

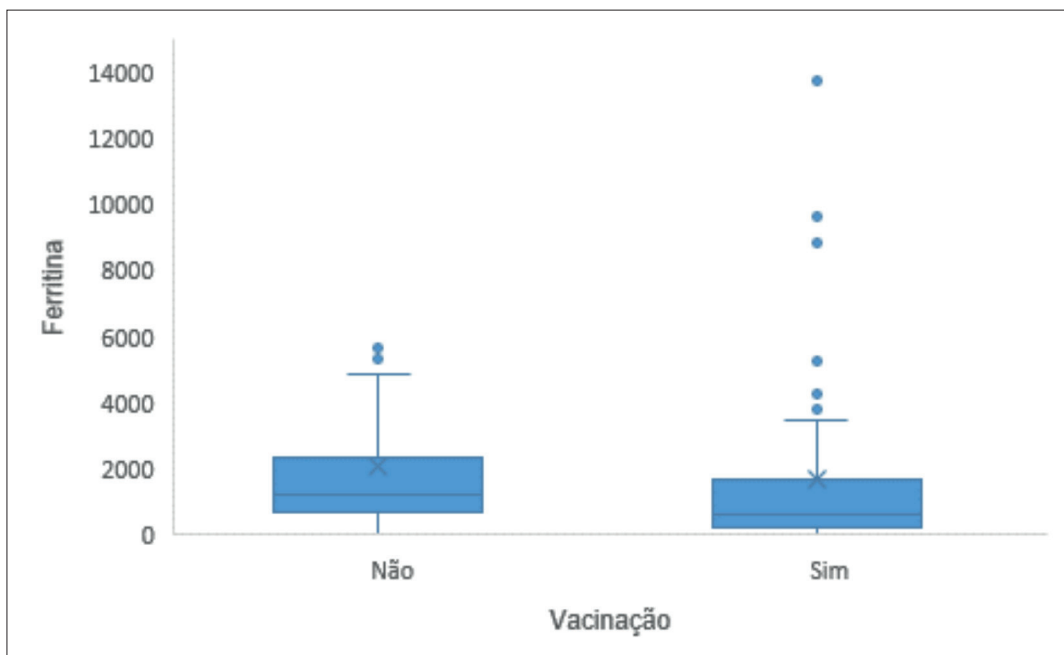


Figura 2

Valores de ferritina da amostra de pacientes com Covid-19 com e sem vacinação. Retângulo azul: intervalo interquartilico. Linha horizontal dentro do retângulo: mediana. X: média. Linha vertical: intervalo interpercentilico (10 e 90).

Tabela 3

Características dos pacientes com Covid-19 que não tomaram ou tomaram a vacina e evoluíram para alta hospitalar e óbito.

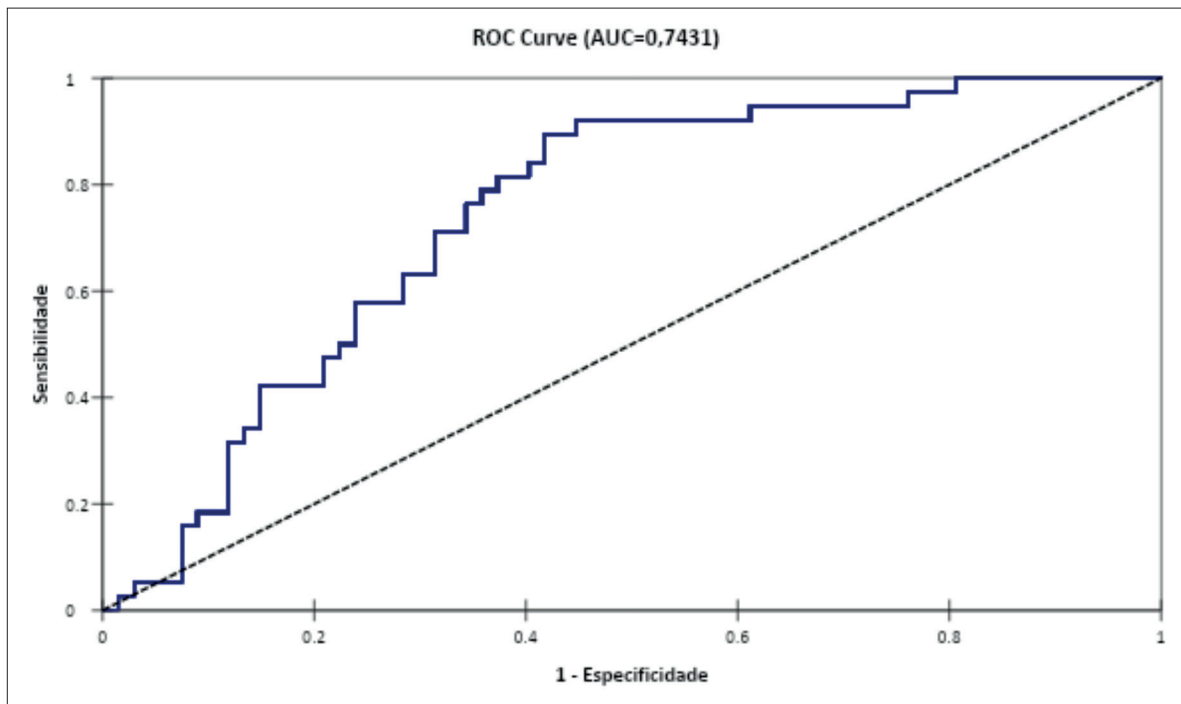
Vacinação	Alta n (%)	Óbitos n (%)	p-valor
Não	37 (61,7%)	23 (38,3%)	0,657
Sim	29 (65,9%)	15 (34,1%)	

p-valor: Teste de Mann Whitney-U.

Relação de idade, gênero e estado vacinal com os desfechos de pacientes acometidos pela Covid-19

A variável considerada significativa pelo método de regressão logística foi apenas a classe etária. Assim, o modelo para esta variável apresenta um ajuste adequado segundo a estatística de Hosmer & Lemeshow (Qui-quadrado = 9,462; GL = 8; p=0,305). As demais variáveis (sexo e vacinação) não apresentaram associação significativa.

A partir do presente modelo, as probabilidades foram estimadas, ordenadas e plotadas em um gráfico, fornecendo a curva ROC exibida na Figura 3. A área sob a curva ROC mostra que o modelo de probabilidade estimado consegue prever aproximadamente 74,31% dos fatores associados ao desfecho. A sensibilidade do modelo ajustado foi de 84,21% e a especificidade, de 59,70%.

**Figura 3**

Curva ROC para o modelo de regressão logística binária com fatores preditivos ao desfecho dos pacientes (alta/óbito).

DISCUSSÃO

Considerando a variável sexo e idade em nosso estudo, independente do período analisado, pacientes do sexo feminino foram menos propensas ao internamento em UTI. Isso pode estar relacionado ao sistema imunológico da mulher, que apresenta maior intensidade para combater infecções virais, pois o cromossomo X apresenta maior número de genes que regulam o sistema imunológico.⁽¹⁶⁾ Contudo, acredita-se que o sexo feminino possua melhores hábitos relacionados ao estilo de vida, como prática de atividade física, alimentação saudável e maior procura ao tratamento preventivo, fatores que poderiam explicar a menor taxa de internamento.^(2,17,18)

Em análise retrospectiva em pacientes com Covid-19, confirmou-se que, independentemente das mutações desencadeadas no coronavírus, pacientes masculinos são mais propensos a um desfavorável desfecho clínico: 63% dos casos de óbitos foram correlacionados com algumas comorbidades,⁽¹⁹⁾ por exemplo, doenças preexistentes como diabetes, hipertensão, doenças pulmonares crônicas ou que possuem comportamentos de maior risco como o alcoolismo e o tabagismo.⁽²⁰⁾ Por intermédio de dados epidemiológicos e clínicos, constatou-se que o sexo masculino apresentou até duas vezes mais predisposição de desenvolver a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), quadro clínico grave da Covid-19.⁽¹⁸⁾

Em relação ao estado vacinal, observou-se que 84,6% dos pacientes internados na UTI Covid, referente ao segundo período, foram imunizados com pelo menos uma dose da vacina contra o coronavírus, apresentando uma tendência de alta, quando comparados com pacientes que não foram imunizados no primeiro período, fato que pode estar relacionado com a diminuição dos níveis de biomarcadores inflamatórios, melhora do tratamento e conseqüentemente melhor prognóstico clínico do paciente. Baseando-se nesse dado, em estudo conduzido por Pizzichini et al. (2020),⁽¹⁸⁾ concluiu que idosos não vacinados apresentam risco de óbito três vezes maior que os pacientes imunizados.

De igual maneira, foi observado que pacientes vacinados apresentaram sinais leves da doença ou foram classificados como assintomáticos, corroborando com a importância e a eficácia da vacinação contra o coronavírus, com a redução da gravidade e número de casos de internação.⁽¹³⁾ Estudo realizado com 2.485 profissionais da saúde no hospital da Santa Casa da Misericórdia em Juiz de Fora – MG, dentre eles 2.162 (87%) optaram pela vacinação, que ocorreu entre os meses de janeiro e fevereiro de 2021, constatando-se uma

redução na taxa de afastamento por diagnóstico de Covid-19 de 9,4%, antes da vacinação, para 0,4%, após a vacinação.⁽¹⁹⁾

Com relação aos níveis de biomarcadores inflamatórios, a PC-R apresentou valor significativamente maior no primeiro período, o que pode estar relacionado com a falta de vacinação e manejo clínico. Resultado semelhante foi encontrado em estudo que realizou um levantamento no banco de dados do Laboratório de Análises Clínicas do grupo Fleury (empresa de saúde brasileira), avaliando diversos biomarcadores de 7.942 pacientes com diagnóstico de Covid-19 no ano de 2020, entre eles a PC-R, visto que 51% apresentaram valores considerados como mau prognóstico, acometendo principalmente indivíduos que apresentam idade avançada, doenças cardiovasculares e diabetes.^(8,20)

Em nosso estudo encontramos um aumento significativo dos níveis de ferritina em pacientes internados no primeiro período (1.317,05 ng/mL), o que pode estar relacionado à gravidade da doença. Nesse sentido, um estudo realizado na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital San Ángel Inn Universidad, no México, que avaliou valores de ferritina na admissão e a evolução dos pacientes durante o internamento em um estudo transversal e retrospectivo realizado com 48 pacientes internados, em que ficou evidenciado que a presença de ferritina acima de 1.100ng/mL é um marcador de intubação e mortalidade em pacientes em UTI, e valores acima de 2.500ng/mL têm grande capacidade de predizer o óbito.⁽²¹⁾ Isso é explicado em decorrência da hiperinsuficiência desencadeada pela tempestade de citocinas que, em excesso, pode causar falência de múltiplos órgãos e desencadear o mau prognóstico para os pacientes.^(12,21)

Uma metanálise realizada em 2020, avaliando valores de PCT na admissão de pacientes na UTI com diagnóstico de Covid-19, mostrou que níveis aumentados estão associados a um risco cinco vezes maior de desenvolver quadro clínico grave, decorrente da SARS-CoV-2,⁽²²⁾ contrapondo o resultado obtido no presente trabalho, que pode ter sido impactado pelo baixo número amostral.

A curva ROC obtida neste estudo mostrou que o modelo de probabilidades estimadas consegue prever aproximadamente 74,31% dos fatores associados ao desfecho. De forma geral, valores de AUC (Assets Under Custody) acima de 70% fornecem uma estimativa da probabilidade de classificação correta de um sujeito ao acaso.⁽²³⁾ A sensibilidade do modelo ajustado reflete o quanto ele é eficaz em identificar pacientes que foram a óbito, sendo, na presente proposta, equivalente a 84,21%. Já a especificidade do modelo ajustado reflete o quanto este é eficaz em identificar corretamente os pacientes

que tiveram alta, sendo que, no presente estudo, o valor foi igual a 59,70%. Em outras palavras, o modelo consegue identificar muito bem os pacientes que possam ir a óbito, mas razoavelmente os pacientes que possam ter alta. Ressaltamos que tal resultado pode decorrer em razão do baixo número amostral do estudo.

CONCLUSÕES

O presente estudo fornece evidência de que os biomarcadores inflamatórios como PC-R e ferritina auxiliam no monitoramento clínico do paciente acometido por Covid-19, quando realizados na admissão hospitalar. No tocante à vacinação, pacientes imunizados apresentaram tendência de diminuição nos valores dos exames admissionais, quando comparados com pacientes não imunizados. Entretanto, salienta-se que estudos com maior número amostral e em diferentes estágios temporais, os quais podem apresentar uma variação no número de infectados devido às diferentes estações do ano, podem impactar o número de hospitalizações, daí ser necessário fortalecer a importância dos testes laboratoriais na admissão do paciente e validar a eficácia da vacinação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário do Oeste do Paraná por ceder sua vasta fonte de dados para a realização da pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial de Saúde. Who Coronavirus (Covid-19) Dashboard. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em 24 de abril de 2022.
2. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of Covid-19 based on current evidence. *Journal of Medical Virology*. 2020;96(6):548-51.
3. Cláudio AMOA. Avaliação de fatores de risco de óbitos por Covid-19 de pacientes brasileiros internados no Sistema Único de Saúde. Uberlândia. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Ciências da Saúde; 2021.
4. Tjendra Y, Mana AFA, Espejo AP, Akgun Y, Millan NC, Gomez-Fernandez C, Cray C. Predicting disease severity and outcome in Covid-19 patients: a review of multiple biomarkers. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2020;144(12):1465-74.
5. Junior ECSS, Medeiros APF, Silva IV, Silva RF. Relação entre os níveis de ferritina e o prognóstico da Covid-19. *Rev Med*. 2022;101(1):1-12.
6. Zanão PL. Avaliação das alterações bioquímicas e do prognóstico dos pacientes com Covid-19. São Paulo. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Enfermagem; 2022.
7. Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. 2020;14(1):1.
8. Sharifpour M, Rangaraju S, Liu M, Alabyad D, Nahab FB, Creel-Bulos, CM et al. C-Reactive protein as a prognostic indicator in hospitalized patients with Covid-19. *PLoS one*. 2020;15(11):e0242400.
9. Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, Alwani A, Seida R, Alrais M et al. Ferritin—from iron, through inflammation and autoimmunity, to Covid-19. *Journal of Autoimmunity*. 2022;126(1):102778.
10. Michelon C. Principais variantes do SARS-CoV-2 notificadas no Brasil. *RBAC*. 2021;53(2):109-16.
11. Júnior ECS, Medeiros APF, Silva IV, Silva RDF. Relação entre os níveis de ferritina e o prognóstico da Covid-19. *Rev. Med*. 2022;101(1):1.
12. Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, Raguidin PF, Rojas LZ, Roa-Díaz ZM et al. Anemia and iron metabolism in Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2020;35(8):763-73.
13. Flora DC, Valle AD, Pereira HABS, Garbieri TF, Grizzo LT, Dionisio TJ et al. Proteômica plasmática quantitativa de pacientes sobreviventes e não sobreviventes de Covid-19 internados no hospital revela potenciais biomarcadores prognósticos e alvos terapêuticos. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2022;44(1):675.
14. Klokner SGM, Luz RA, Araujo PHM, Knapik J, Sales SS, Torrico G et al. Perfil epidemiológico e preditores de fatores de risco para a Covid-19 na região sul do Brasil. *Research, Society and Development*. 2021;10(3):e17710313197-e17710313197.
15. Liu ZM, Li JP, Wang SP, Chen DY, Zeng W, Chen SC et al. Association of procalcitonin levels with the progression and prognosis of hospitalized patients with Covid-19. *Int J Med Sci*. 2020;17(16):2468-2476.
16. Galisa SLG, Almeida RMS, Soares ARAP, Ribeiro RRA, Pereira FRA, Gomes KAL et al. Influência da suscetibilidade genética na incidência e mortalidade de Covid-19 (SARS-CoV-2). *Research, Society and Development*. 2021; 10(1):e31810111812-e31810111812.
17. Patil A, Tripathy JP, Deshmukh V, Sontakke B, Tripathi SC. Sex hormones and Covid-19: tussle between the two. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2020;90(1):1461.
18. Pizzichini MMM, Patino CM, Ferreira JC. Medidas de frequência: calculando prevalência e incidência na era do Covid-19. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2020;46(1):1.
19. Pifano SL, Ferreira CMSD, Miranda AMVM, Xavier BB, Almeida BS, Barcelos CDSM, et al. Impacto da vacinação em massa de trabalhadores da saúde no afastamento de suas atividades laborais pela Covid-19 em um hospital terciário. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2022;26(1):101798.
20. Passos DF, Souza KPS, Lins RHFB, Araújo JMA, Lima FA, Santos MA, et al. Prevalência de comorbidades nos pacientes da I Região de Saúde em Pernambuco positivos para Covid-19 com desfecho de óbito. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2022;15(8):e10754-e10754.
21. García CG, Hernández GPS, Sánchez ÁEV. Asociación de ferritina con deterioro ventilatorio y mortalidad debido a Covid-19 en terapia intensiva. *Medicina crítica*. 2021;35(3):121-129.
22. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (Covid-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020 Jun;505:190-191.
23. Polo TCF, Miot HA. Aplicações da curva ROC em estudos clínicos e experimentais. *Jornal Vasculoso Brasileiro*. 2020;19(1):23-26.

Predictors for lethality and readmission of patients with sepsis admitted to intensive care unit from a hospital in Southern Brazil

Preditores de letalidade e reinternação de pacientes com sepse internados em unidade de terapia intensiva de um hospital do Sul do Brasil

Jonas Wolf¹, Helena Petek¹, Juçara Maccari², Mohamed Mutlaq³, Luiz Nasif⁴

¹ Hospital Moinhos de Vento, Escritório de Gestão da Prática Clínica. Porto Alegre, RS, Brasil.

² Hospital Moinhos de Vento, Escritório de Gestão da Prática Clínica; Gerência Médica; Medicina Interna. Porto Alegre, RS, Brasil.

³ Hospital Moinhos de Vento, Superintendência executiva. Porto Alegre, RS, Brasil.

⁴ Hospital Moinhos de Vento, Escritório de Gestão da Prática Clínica; Medicina Interna; Superintendência médica. Porto Alegre, RS, Brasil.

Abstract

Sepsis is characterized as an organic dysfunction with an uncontrolled immune response of the host to a focal infection that can progress to septic shock. The present study aims to detect predictors of lethality and readmissions in 297 patients hospitalized for sepsis within 365 days, at four different times (T0, T30, T180, and T365). Cox regression analysis was performed, demonstrating the adjusted hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals (95%CI) to detect variables associated with lethality and readmissions. The cumulative lethality rate was 43.4% and 27.3% for T0, 10.6% for T30, 15.0% for T180, and 26.9% for T365. In addition, the cumulative rate of readmissions that resulted in death was 21.6% and 25.0% for T30, 19.3% for T180, and 20.8% for T365. Patients who died showed a cumulative rate of readmissions of 69.8% and 84.6% for T30, 68.8% for T180, and 57.1% for T365. Multivariate analysis indicated that variables such as ≥ 80 years old (HR:1.98; 95%CI:1.15-3.39), chronic kidney disease (CKD) (HR:1.85; 95%CI:1.15-3.74), and neuromuscular disease (HR:2.17; 1.04-4.28) were independently associated with lethality. Length of stay (LOS) (≥ 12 days) and stroke were associated with readmissions at T180 and T365. These variables are clinically important to predict lethality and readmission in the sepsis hospital context.

Keywords: Sepsis; Lethality; Readmission.

Resumo

A sepse é caracterizada como uma disfunção orgânica com resposta imune descontrolada do hospedeiro a uma infecção focal que pode evoluir para choque séptico. O presente estudo visa detectar preditores de letalidade e reinternações em 297 pacientes internados por sepse em 365 dias, em quatro momentos diferentes (T0, T30, T180 e T365). A análise de regressão de Cox foi realizada, demonstrando a taxa de risco ajustada (HR, do inglês *Hazard Ratio*) e intervalos de confiança de 95% (IC95%) para detectar variáveis associadas à letalidade e reinternações. A taxa de letalidade cumulativa foi de 43,4% e, em diferentes seguimentos, foi de 27,3% para T0, 10,6% para T30, 15,0% para T180 e 26,9% para T365. Além disso, a taxa cumulativa de reinternações que resultaram em óbito foi de 21,6% e, em diferentes acompanhamentos, foi de 25,0% para T30, 19,3% para T180 e 20,8% para T365. Os pacientes que faleceram apresentaram uma taxa cumulativa de reinternações de 69,8% e para os acompanhamentos foi de 84,6% para T30, 68,8% para T180 e 57,1% para T365. A análise multivariada indicou que variáveis idade ≥ 80 anos (HR:1,98; IC 95%:1,15-3,39), doença renal crônica (DRC) (HR:1,85; IC 95%:1,15-3,74) e doença neuromuscular (HR:2,17; 1,04-4,28) foram independentemente associados à letalidade. O tempo de internação (≥ 12 dias) e o AVC foram associados a reinternações nos acompanhamentos T180 e T365. Essas variáveis são clinicamente importantes para prever letalidade e reinternação no contexto hospitalar de sepse.

Palavras-chave: Sepse; Letalidade; Readmissão.

Correspondência

Jonas Wolf

E-mail: jonas.wolf@hmv.org.br

Recebido em 11/03/2023 | Aprovado em 26/06/2023 | DOI: 10.21877/2448-3877.202300111

INTRODUCTION

Sepsis is characterized as an organic dysfunction with an uncontrolled immune response of the host to a focal infection that can progress to septic shock, a subtype of sepsis, which increases the risk of lethality.⁽¹⁾ It is known that early recognition and treatment starting as soon as possible are key points for a better prognosis in septic patients or septic shock.⁽²⁾ Sepsis can leave long-term sequelae that can increase the risk of lethality and/or require health care after hospital discharge. The prognosis of sepsis is multifactorial and individual, varying according to the clinical history of each patient.^(3,4)

Sepsis and the consequences linked to this pathology are serious problems for health and society, as they represent a strong economic and social impact, both for patients and health institutions. In 2016, a meta-analysis showed that hospital lethality associated with sepsis and severe sepsis reached 26% of total deaths in the period 1997-2015.⁽²⁾ In 2017, sepsis was defined as a global health problem by the World Health Organization with 48.9 million cases and 11 million sepsis-related deaths worldwide, which accounted for almost 20% of all global deaths (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>).

The main objective of this study was to detect predictors of lethality and readmissions for sepsis and evaluate the incidence of lethality within 365 days after hospital admission. In addition, to detect the readmission rate due to the death of these patients within one year after hospital discharge.

METHODS

Study Location

The Rio Grande do Sul (RS) has moderately cold winters with the occurrence of frosts and occasional snow and hot summers. Currently, the population of RS is approximately 11,5 million, with the city of Porto Alegre being the most populous (approximately 1,5 million inhabitants) (<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/rs>).

Study Design and Study Population

This is a prospective observational study to investigate the epidemiological profile and clinical outcomes of patients over 18 years of age, with a medical diagnosis of sepsis diagnosed in the internal medicine department of a private hospital in southern Brazil, in the period December/2019 to August/2021. All participants signed an informed consent form and this study was approved by the Institutional Review Board of the National Health Council of Brazil (approval number 4.268.446).

Data Collection

Criteria for defining sepsis for inclusion in the study were based on the Q-SOFA score (quick sequential organ failure assessment score), a tool used at the bedside to identify adverse outcomes in patients with possible or confirmed infection,⁽²⁾ in addition to including patients who had two assessed Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) criteria and/or at least one organ dysfunction and were admitted to a private hospital in southern Brazil.

Data were collected from hospital medical records and through telephone interviews after hospital discharge. Follow-ups are described as T0 (admission), T30 (30 days after discharge), T180 (180 days after discharge), and T365 (365 days after discharge). Follow-up data were considered for analysis only when the questionnaire was completed.

Statistical analysis

Qualitative variables were represented by absolute and relative frequencies. Differences between these variables were verified by Pearson's chi-square or Fisher's exact tests, as appropriate. The types of distributions of the quantitative variables were evaluated by the Kolmogorov-Smirnov test with Lilliefors correction and by the Shapiro-Wilk test. In addition, the homogeneities of variances were verified by Levene's test. Medians and interquartile ranges (IQR) were shown. The Mann-Whitney test was applied to verify possible significant differences between quantitative variables. Multivariate analysis was performed using Cox regression, represented by the adjusted hazard ratio and 95% confidence intervals (95%CI) to identify variables possibly independently associated with cumulative lethality and readmission at different follow-ups from sepsis. *P*-values ≤ 0.05 was considered significant for all tests performed. SPSS, Version 25.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for data analysis.

RESULTS

The sociodemographic and clinical characteristics of the patients in the present study are described in Table 1. The median age of patients was 82 (IQR: 72.0 - 89.0) years, body mass index (BMI) was 25.3 (IQR: 22.8 - 28.7), females were slightly more frequent (50.5%) and the level of complete high school was 80.4%. The median length of stay (LOS) was 13.0 (IQR: 7.0 - 20.0). The predominant comorbidities were hypertension (67.7%), diabetes (27.3%), cancer (23.7%), heart failure (23.0%), and chronic kidney disease (CKD) (21.0%).

Table 1

Description of the sociodemographic and clinical characteristics of the patients evaluated in the present study.

Variables	n	%
Sex		
Male	150	50.5
Female	147	49.5
Age in years		
≤49	20	6.7
50 - 64	24	8.1
65 - 74	49	16.5
75 - 84	81	27.3
≥ 85	123	41.4
Median age (IQR)	82.0 (72.0 - 89.0)	
Median BMI (IQR)	25.3 (22.8 - 28.7)	
Education		
No instruction	5	2.5
Incomplete Elementary school	7	3.4
Complete Elementary school	20	9.8
Incomplete high school	3	1.5
Complete high school	164	80.4
Bachelor's degree	5	2.5
Median LOS (IQR)	12.0 (7.0 - 20.0)	
Comorbidities		
Systemic arterial hypertension	203	67.7
Diabetes	82	27.3
Cancer	70	23.7
Cardiac insufficiency	67	23.0
Chronic kidney disease	62	21.0
Stroke	51	17.0
Neuromuscular	43	14.7
Immunosuppression	33	11.3
Chronic obstructive pulmonary disease	27	9.0
AIDS	10	3.3
Alcohol use disorder	8	2.7
Number of comorbidities		
Zero	29	10.0
One	57	19.0
Two	99	33.3
Three	58	19.3
Four	43	14.7
Five	11	3.7

IQR: Interquartile range; BMI: Body mass index; LOS: Length of stay.

The cumulative lethality rate was 43.4% (n=129/297) and 27.3% (n=81/297) for T0, 10.6% (n=15/142) for T30, 15.0% (n=19/127) for T180 and 26.9% (n=14/52) for T365. In addition, the cumulative rate of readmissions that resulted in death was 21.6% (n=27/125) and 25.0% (n=11/44) for T30, 19.3% (n=11/57) for T180, and 20.8% (n=5/24) for T365. Patients who died showed a cumulative rate of readmissions of 69.8% (n=30/43) and 84.6% (n=11/13) for T30, 68.8% (n=11/16) for T180, and 57.1% (n=8/14) for T365.

In assessing the outcome of death, at T0, sex, age, LOS, number, and type of comorbidities were analyzed. In cases of death, there was a higher frequency of males (54.3%), ≥ 85 years old (56.8%), median LOS of 14.0 (IQR: 8.0 - 21.0), ≥3 comorbidities (45.7%), diabetes (34.6%), cancer (29.6%), CKD (29.6%), neuromuscular disease (22.2%), immunosuppression (13.5%) and alcohol use disorder (3.7%). The median age was higher in cases of death (86.1), and the age group ≥ 85 years old was associated with death ($p = 0.03$). In addition, comorbidities such as CKD ($p = 0.03$) and neuromuscular disease ($p = 0.04$) were associated with death (Table 2).

T30, T180, and T365 were investigated. In the T30, the variables more frequent in deaths compared to survived were: male (66.7% vs 33.3%), ≥ 85 years old (73.3% vs 31.7%), and ≥3 comorbidities (46.7% vs 28.2%). The median age was higher in deaths than for survived (88.3 vs 79.0). In the T180, the variables that were more frequent in deaths compared to survived were: male gender (68.4% vs 49.6%), age group ≥ 85 years (47.4% vs 33.1%), and ≥3 comorbidities (52.6% vs 35.4%). The median age was higher in cases of death than for survived (84.5 vs 79.4). Finally, in T365, the most frequent variables in deaths compared to survived were female sex (64.3% vs 46.2%), age group ≥ 85 years old (42.9% vs 28.8%), and ≥3 comorbidities (50.0% vs 40.4%). The median age was higher for death than for survived (83.4% vs 77.1%). The age was higher in death compared to survival patients at T30 and T180 ($p < 0.05$), but it was not statistically different at T365 ($p = 0.44$) (Table 3).

Patients with age ≥80 years old were 98% more likely to die (HR: 1.98; 95%CI: 1.15 - 3.39; $p = 0.01$), CKD 85% (HR: 1.85; CI95%: 1.15 - 3.74; $p = 0.03$) and with neuromuscular disease 117% (HR: 2.17; 95% CI: 1.04 - 4.28; $p = 0.03$) (Table 4). Age, CKD, and neuromuscular disease are significant predictors of cumulative lethality for sepsis. Significant predictors for readmission at T180 were LOS (≥12 days) (HR: 2.25; 95%CI: 1.05 - 4.79; $p = 0.03$) and stroke (HR: 2.39; 95%CI: 1.93 - 6.13; $p = 0.04$). Also, LOS (≥12 days) (HR: 8.02; 95%CI: 1.74 - 36.83; $p < 0.01$) and stroke (HR: 7.64; 95%CI: 1.19 - 49.03; $p = 0.03$) were predictors for readmission at T365 (Table 5).

Table 2

Bivariate analysis between the variables sex, age, and comorbidities with the outcome of death at admission (T0)

Variables	Survived (n=216)		Death (n=81)		p-value
	n	%	n	%	
Sex					0.36
Female	113	51.6	37	45.7	
Male	106	48.4	44	54.3	
Age in years					0.03
≤49	16	7.3	4	4.9	
50 - 64	20	9.1	4	4.9	
65 - 74	40	18.3	10	12.3	
75 - 84	64	29.2	17	21.0	
≥ 85	79	36.1	46	56.8	
Median age (IQR)	80.0 (71.1-88.3)		86.1 (77.3-92.0)		0.04
Median LOS (IQR)	12 (7.0 - 19.0)		14.0 (8.0 - 21.0)		0.45
Number of comorbidities					0.19
0	24	11.0	6	7.4	
1-2	119	54.3	38	46.9	
≥3	76	34.7	37	45.7	
Type of comorbidity					
Systemic arterial hypertension	151	68.9	52	64.2	0.72
Diabetes	54	24.7	28	34.6	0.19
Cancer	47	21.5	24	29.6	0.21
Cardiac insufficiency	51	23.3	18	22.2	0.84
Chronic kidney disease	39	17.8	24	29.6	0.03
Stroke	40	18.3	11	13.6	0.25
Neuromuscular	26	11.9	18	22.2	0.04
Immunosuppression	23	10.5	11	13.6	0.42
Chronic obstructive pulmonary disease	20	9.1	7	8.6	0.72
AIDS	9	4.1	1	1.2	0.74
Alcohol use disorder	5	2.3	3	3.7	0.87

IQR: Interquartile range; LOS: Length of stay; In bold, significant p-values are highlighted.

Table 3

Comparison between the variables sex, age, and comorbidities with the outcome of death at times T30, T180 and T365

Variables	Survived (n=142)		Death (n=15)		p-value
	n	%	n	%	
T30					
Sex					0.23
Female	71	50.0	5	33.3	
Male	71	50.0	10	66.7	

Table 3 (continuação)

Variables	n	%	n	%	<i>p</i> -value
Age in years					0.02
≤49	9	6.3	1	6.7	
50 - 64	16	11.3	1	6.7	
65 - 74	29	20.4	0	0	
75 - 84	43	30.3	2	13.3	
≥ 85	45	31.7	11	73.3	
Median age (IQR)	79.0 (70.2 - 87.8)		88.3 (82.7 - 90.4)		0.03
Number of comorbidities					0.34
0	16	11.3	1	6.7	
1-2	86	60.6	7	46.7	
≥3	40	28.2	7	46.7	
T180	Survived (n=127)		Death (n=19)		<i>p</i> -value
Sex					0.12
Female	64	50.4	6	31.6	
Male	63	49.6	13	68.4	
Age in years					0.04
≤49	12	9.4	0	0.0	
50 - 64	11	8.7	0	0.0	
65 - 74	24	18.9	4	21.1	
75 - 84	38	29.9	6	31.6	
≥ 85	42	33.1	9	47.4	
Age median (IQR)	79.4 (70.3 - 87.4)		84.5 (77.8 - 91.1)		0.03
Number of comorbidities					0.16
0	15	11.8	0	0.0	
1-2	67	52.8	9	47.4	
≥3	45	35.4	10	52.6	
T365	Survived (n=52)		Death (n=14)		<i>p</i> -value
Sex					0.13
Female	24	46.2	9	64.3	
Male	28	53.8	5	35.7	
Age in years					0.44
≤49	6	11.5	1	7.1	
50 - 64	6	11.5	0	0	
65 - 74	9	17.3	1	7.1	
75 - 84	16	30.8	6	42.9	
≥ 85	15	28.8	6	42.9	
Age median (IQR)	77.1 (67.3 - 87.8)		83.4 (78.3 - 87.9)		0.48
Number of comorbidities					0.54
0	10	19.2	1	7.1	
1-2	21	40.4	6	42.9	
≥3	21	40.4	7	50.0	

IQR: Interquartile range; In bold, significant *p*-values are highlighted.

Table 4

Multivariate analysis with mortality predictors demonstrating independent associations with the cumulative mortality outcome in patients with sepsis

Variables	Coefficient	Standard error	p-value	Hazard Ratio	CI95%
Age (≥ 80 years)	0.63	0.31	0.01	1.98	(1.15 - 3.39)
Sex Male	0.22	0.28	0.33	1.33	(0.77 - 2.25)
Chronic kidney disease	0.68	0.34	0.03	1.85	(1.15 - 3.74)
*Neuromuscular disease	0.72	0.46	0.03	2.17	(1.04 - 4.28)
Number of comorbidities (≥ 3)	0.12	0.31	0.79	0.84	(0.41 - 1.84)
Length of stay (≥ 12)	0.22	0.33	0.55	1.20	(0.55 - 3.54)
Diabetes	0.21	0.31	0.11	1.70	(0.86 - 4.42)
Systemic arterial hypertension	0.33	0.44	0.74	0.95	(0.71 - 4.58)
Cancer	0.21	0.33	0.24	1.36	(0.88 - 4.99)
Cardiac insufficiency	0.35	0.28	0.88	0.97	(0.78 - 4.91)
Stroke	0.31	0.41	0.81	0.91	(0.61 - 4.12)
Immunosuppression	0.18	0.61	0.79	0.95	(0.55 - 4.74)
Chronic obstructive pulmonary disease	0.33	0.60	0.87	0.93	(0.74 - 6.13)
AIDS	0.17	0.84	0.72	0.98	(0.66 - 6.41)
Alcohol use disorder	0.12	0.91	0.95	1.21	(0.85 - 6.12)
Constant	-1883	0.35	<0.01		

*Neuromuscular disease included amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, muscular dystrophy, myasthenia gravis, myopathy, myositis, peripheral neuropathy, and spinal muscular atrophy; CI95%: 95% confidence interval; In bold, significant p-values are highlighted.

Table 5

Multivariate analysis with readmission at 30 days (T30), at 180 days (T180), and 365 days (T365) predictors in patients with sepsis

Variable (readmission at 30 days)	Coefficient	Standard Error	p-value	Hazard Ratio	CI95%
Age (≥ 80 years)	-0.05	0.41	0.89	0.94	(0.41 - 2.13)
Sex Male	0.04	0.37	0.90	1.04	(0.50 - 2.17)
Chronic kidney disease	0.10	0.59	0.86	1.10	(0.34 - 3.56)
Neuromuscular disease	0.13	0.69	0.85	1.14	(0.28 - 4.48)
Number of comorbidities (≥ 3)	-0.31	0.73	0.67	0.73	(0.17 - 3.11)
Length of stay (≥ 12)	0.26	0.36	0.46	1.30	(0.63 - 2.68)
Diabetes	0.29	0.59	0.61	1.34	(0.42 - 4.26)
Systemic arterial hypertension	0.09	0.43	0.82	1.10	(0.47 - 2.57)
Cancer	0.70	0.51	0.16	2.03	(0.74 - 5.57)
Cardiac insufficiency	0.09	0.53	0.85	1.10	(0.38 - 3.13)
Stroke	0.31	0.51	0.54	1.36	(0.50 - 3.71)
Immunosuppression	-0.04	0.65	0.95	0.95	(0.26 - 3.48)
Chronic obstructive pulmonary disease	-0.01	0.73	0.97	0.98	(0.23 - 4.17)
AIDS	0.85	0.76	0.26	2.34	(0.52 - 10.56)
Alcohol use disorder	12.30	11.10	0.26	3.45	(0.38 - 30.69)
Constant	-15.394	0.56	<0.01		

Table 5 (continuação)

Variable (readmission at 180 days)	Coefficient	Standard Error	<i>p</i> -value	Hazard Ratio	CI95%
Age (≥80 years)	0.16	0.42	0.69	1.18	(0.51 - 2.74)
Sex Male	0.09	0.37	0.80	1.09	(0.52 - 2.27)
Chronic kidney disease	0.05	0.58	0.92	1.05	(0.33 - 3.31)
Neuromuscular disease	11.35	0.68	0.09	3.11	(0.81 - 11.91)
Number of comorbidities (≥3)	-0.18	0.73	0.80	0.83	(0.19 - 3.54)
Length of stay (≥12)	0.81	0.38	0.03	2.25	(1.05 - 4.79)
Diabetes	0.70	0.62	0.25	2.02	(0.60 - 6.85)
Systemic arterial hypertension	0.06	0.44	0.87	1.07	(0.44 - 2.57)
Cancer	-0.16	0.54	0.76	0.85	(0.29 - 2.48)
Cardiac insufficiency	-0.31	0.55	0.56	0.73	(0.24 - 2.15)
Stroke	0.87	0.47	0.04	2.39	(1.93 - 6.13)
Immunosuppression	0.02	0.62	0.96	1.02	(0.29 - 3.50)
Chronic obstructive pulmonary disease	-0.06	0.66	0.92	0.93	(0.25 - 3.42)
AIDS	-0.63	0.97	0.51	0.53	(0.07 - 3.62)
Alcohol use disorder	13.43	10.2	0.29	3.14	(0.45 - 39.79)
Constant	-12.630	0.55	0.01		
Variable (readmission at 365 days)	Coefficient	Standard Error	<i>p</i> -value	Hazard Ratio	CI95%
Age (≥80 years)	0.44	0.79	0.57	1.55	(0.32 - 7.31)
Sex Male	-0.49	0.66	0.45	0.60	(0.16 - 2.24)
Chronic kidney disease	-0.38	10.0	0.69	0.67	(0.09 - 4.82)
Neuromuscular disease	11.60	13.7	0.39	3.19	(0.21 - 46.78)
Number of comorbidities (≥3)	0.93	16.01	0.56	2.54	(0.11 - 58.73)
Length of stay (≥12)	20.82	0.77	<0.01	8.02	(1.74 - 36.83)
Diabetes	-0.80	15.05	0.59	0.44	(0.02 - 8.51)
Systemic arterial hypertension	-16.08	0.93	0.08	0.20	(0.03 - 1.24)
Cancer	-0.65	11.56	0.57	0.51	(0.05 - 5.00)
Cardiac insufficiency	-0.10	10.91	0.92	0.90	(0.10 - 7.68)
Stroke	20.34	0.948	0.03	7.64	(1.19 - 49.03)
Immunosuppression	0.65	12.04	0.58	1.92	(0.18 - 20.36)
Chronic obstructive pulmonary disease	-20.60	12.89	0.11	0.12	(0.01 - 1.59)
AIDS	11.22	21.38	0.59	3.07	(0.04 - 20.31)
Alcohol use disorder	0.57	15.4	0.70	1.77	(0.08 - 36.37)
Constant	-10.315	0.41	0.01		

CI95%: 95% confidence interval. In bold, significant *p*-values are highlighted.

DISCUSSION

Lethality incidences have varied around the world due to different definitions of sepsis and criteria that can be used to diagnose the patient. The incidence of overall lethality in our study at T0 was 27.3%, while in the follow-up we observed incidences of 10.6% for T30, 15.0% for T180, and 26.9% for T365. These incidences are in agreement with a global study of epidemiological data on sepsis that reported a lethality rate of 17% in cases of sepsis and 26% in cases of severe sepsis.⁽⁶⁾ On the other hand, our findings for the incidence of lethality are lower when compared to a study conducted in a hospital in Pakistan, which identified a lethality rate of 42%,⁽⁷⁾ which is justified because it is an institution with limited resources in a country in development, in the institution evaluated in the present study, which is private, has several resources in technology and innovation for rapid care and rehabilitation of these patients.

Comparing the deaths at each follow-up period, readmission rates were high, 84.6% at 30 days, 68.8% at 180 days, and 57.1% at 365 days, which is justified due to the reduction in the sample, during this cohort and because the readmissions were of patients with greater severity in the post-sepsis health condition. In this context, a study showed that patients with comorbidities before the diagnosis of sepsis tend to be readmitted early and their predictive value of lethality in one year ends up being higher due to the necessary resources of the health system for their survival.⁽⁸⁾ A retrospective cohort analysis also reported that 30% of readmissions observed were due to sepsis again and another 60% were due to other infections, showing that the morbidity of sepsis is high even after hospital discharge.⁽⁹⁾

Among septic patients, the presence of comorbidities was analyzed in the incidence of death. CKD and neuromuscular disease showed independent associations with the outcome of death, in addition, the presence of comorbidities was associated with the risk of lethality for sepsis in a previous study.⁽¹⁰⁾ However, other comorbidities observed in patients, such as diabetes (27.3%), cancer (23.7%), and immunosuppression (11.3%), were not significantly associated with the outcome of death in the sample evaluated in the present study, however, other studies have shown that these comorbidities can interfere with the sepsis recovery process, worsening the condition of the disease and consequently leading to a greater probability of death.^(11,12)

There are no comparative data in the literature regarding lethality rates in elderly patients with sepsis, due to the

discrepancy of information in existing analyses.⁽¹³⁾ Most of the existing epidemiological studies concerning lethality associated with sepsis are carried out in short-term outcomes,⁽¹⁴⁾ in contrast, in the present study, statistical significance was detected in the comparison of the age variable concerning death at all follow-up times in up to 365 days, in addition to age ≥ 82 years being a significant predictor for the death in septic patients, which is consistent with other studies that show that elderly patients are more susceptible to infections and require greater care due to the multifactorial risk associated with age.^(12,13,15)

LOS (≥ 12 days) and stroke were associated with readmissions at T180 and T365. Longer LOS and vascular disease associated with readmission for sepsis were reported in the previous study.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ This study has some limitations, such as loss of sample along the time (24.5% for T30, 12.0% for T180, and, 25.0% for T365) and the absence of survival and readmission data, which often do not occur in the hospital institution evaluated.

Predictive variables for lethality were older age (≥ 80 years), CKD, or neuromuscular diseases, in addition to high lethality incidence values when compared to hospital readmission. Also, LOS (≥ 12 days) and stroke were associated with readmissions at T180 and T365. These predictors are clinically important to predict lethality and readmission in the sepsis hospital context. As this is one of the few studies to assess lethality and clinical characteristics of septic patients up to 365 days after hospital discharge, we show the importance of maintaining long-term of septic patients to increase the survival of those who are in the highest-risk group for evolution to death, bringing value to the institution in the care of these patients, reducing costs, and optimizing treatments.

AUTHORSHIP

J. Wolf, J.G. Maccari, and L.A. Nasi designed the study. J. Wolf performed the statistical analyses. J. Wolf, H. Petek, J.G. Maccari, M.P. Mutlaq, and L.A. Nasi wrote the first draft of the manuscript and contributed to the literature review and discussion of the results. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

FUNDING

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank the patients and family members who agreed to participate in the study.

REFERENCES

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
2. Maitra S, Som A, Bhattacharjee S. Accuracy of quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) score and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria for predicting mortality in hospitalized patients with suspected infection: a meta-analysis of observational studies. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(11):1123-1129. doi: 10.1016/j.cmi.2018.03.032.
3. Wang T, Derhovanessian A, De Cruz S, Belperio JA, Deng JC, Hoo GS. Subsequent infections in survivors of sepsis: epidemiology and outcomes. *J Intensive Care Med*. 2014;29(2):87-95. doi: 10.1177/0885066612467162.
4. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, Soule J, Whippy A, Angus DC, et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA*. 2014;312(1):90-2. doi: 10.1001/jama.2014.5804.
5. Pauletti M, Otaviano MLPO, Moraes AST, Schneider DS. Perfil epidemiológico dos pacientes internados em um Centro de Terapia Intensiva. *Aletheia* [online]. 2017; 50(1-2): 38-46.
6. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(3):259-72. doi: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
7. Arshad A, Ayaz A, Haroon MA, Jamil B, Hussain E. Frequency and Cause of Readmissions in Sepsis Patients Presenting to a Tertiary Care Hospital in a Low Middle Income Country. *Crit Care Explor*. 2020;2(2):e0080. doi: 10.1097/CCE.0000000000000080.
8. Liu V, Lei X, Prescott HC, Kipnis P, Iwashyna TJ, Escobar GJ. Hospital readmission and healthcare utilization following sepsis in community settings. *J Hosp Med*. 2014;9(8):502-7. doi: 10.1002/jhm.2197.
9. Chang DW, Tseng CH, Shapiro MF. Rehospitalizations Following Sepsis: Common and Costly. *Crit Care Med*. 2015;43(10):2085-93. doi: 10.1097/CCM.0000000000001159.
10. Yegenaga I, Hoste E, Van Biesen W, Vanholder R, Benoit D, Kantarci G, et al. Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/systemic inflammatory response syndrome: results of a prospective study. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(5):817-24. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.12.045.
11. Venot M, Weis L, Clec'h C, Darmon M, Allaouchiche B, Goldgran-Tolédano D, et al. Acute Kidney Injury in Severe Sepsis and Septic Shock in Patients with and without Diabetes Mellitus: A Multicenter Study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127411. doi: 10.1371/journal.pone.0127411.
12. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(6):701-6. doi: 10.1586/eri.12.50.
13. Palomba H, Corrêa TD, Silva E, Pardini A, Assuncao MS. Comparative analysis of survival between elderly and non-elderly severe sepsis and septic shock resuscitated patients. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(3):357-63. doi: 10.1590/S1679-45082015AO3313.
14. Nasa P, Juneja D, Singh O, Dang R, Arora V. Severe sepsis and its impact on outcome in elderly and very elderly patients admitted in intensive care unit. *J Intensive Care Med*. 2012;27(3):179-83. doi: 10.1177/0885066610397116.
15. Boumendil A, Aegerter P, Guidet B; CUB-Rea Network. Treatment intensity and outcome of patients aged 80 and older in intensive care units: a multicenter matched-cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(1):88-93. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53016.x.
16. Gadre SK, Shah M, Mireles-Cabodevila E, Patel B, Duggal A. Epidemiology and Predictors of 30-Day Readmission in Patients With Sepsis. *Chest*. 2019;155(3):483-490. doi: 10.1016/j.chest.2018.12.008.
17. Kichloo A, El-Amir Z, Aucar M, Dahiya DS, Al-Haddad M, Pisipati S, et al. Clinical Outcomes and Predictors of Thirty-Day Readmissions of Hypertriglyceridemia-Induced Acute Pancreatitis. *Gastroenterology Res*. 2022;15(1):19-25. doi: 10.14740/gr1484.
18. Vindhyal MR, Lu LK, Ranka S, Acharya P, Shah Z, Gupta K. Impact of Underlying Congestive Heart Failure on In-Hospital Outcomes in Patients with Septic Shock. *J Intensive Care Med*. 2022;37(7):965-969. doi: 10.1177/08850666211061472.

Incidência de soroconversão em pacientes com diagnóstico laboratorial de SARS-CoV-2 (Covid-19)

Incidence of seroconversion in patients diagnosed with SARS-CoV-2 (Covid-19)

Maria Luiza Amorim Terciani¹, Giovana Santa Rosa Santos¹, Paula Munhoz de Barros¹, Flávia Cristina Cardoso Carvalho², Lourival Antunes de Oliveira-Filho¹, Éric Diego Barioni¹, Gustavo Henrique Oliveira da Rocha³, Beatriz Birelli do Nascimento², Rômulo Tadeu Dias de Oliveira¹

¹ Universidade de Sorocaba, Faculdade de Biomedicina. Sorocaba, SP, Brasil.

² Instituto de Diagnósticos de Sorocaba. Sorocaba, SP, Brasil.

³ Instituto Fraunhofer para Imunologia e Terapia Celular, Departamento de Desenvolvimento e Validação Pré-Clinica – Leipzig, Sachsen, Alemanha.

Resumo

Introdução: A Covid-19 é uma doença viral causada por uma cepa de coronavírus descoberta em dezembro de 2019 em Wuhan, China. Dentre os testes laboratoriais, o RT-qPCR é considerado padrão ouro, pois permite a detecção de RNA viral mesmo que a carga viral seja baixa. **Objetivo:** Avaliar a soroconversão em pacientes que receberam diagnóstico laboratorial de SARS-CoV-2. **Métodos:** Estudo retrospectivo correlacionando testes sorológicos de 143 pacientes com exames de RT-qPCR e/ou teste rápido de antígeno para diagnóstico laboratorial de Covid-19 realizados entre março de 2020 a fevereiro de 2021. **Resultados:** Há maior número de testes de antígenos em que resultados para IgG e IgM se encontram acima de um limiar em comparação com testes de RT-qPCR. Há uma chance maior de níveis de IgG serem considerados reagentes pelo uso de sorologia quantitativa do que pelo teste rápido, sem diferenças para níveis de IgM. Sexo e idade não influenciam os resultados de forma significativa, à exceção do fato de que homens apresentaram maior nível de IgM em comparação ao das mulheres por detecção em sorologia quantitativa. **Conclusão:** Testes de detecção de antígenos positivos são facilmente correlacionados com soroconversão, possivelmente em razão da estimulação imunológica causada pela presença da partícula viral em maiores quantidades nos indivíduos infectados.

Palavras-chave: Covid-19. SARS-CoV-2. Soroconversão. Sorologia. Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real Via Transcriptase Reversa.

Abstract

Introduction: Covid-19 is a viral disease caused by a strain of coronavirus discovered in December 2019 in Wuhan, China. Among laboratory tests, RT-qPCR is considered the gold standard, as it allows the detection of viral RNA even if present at very small amounts. **Objective:** To evaluate seroconversion in patients with laboratory diagnosis of SARS-CoV-2. **Methods:** Retrospective study correlating serological tests of 143 patients with RT-qPCR exams and/or rapid antigen test for laboratory diagnosis of Covid-19 carried out between March 2020 and February 2021. **Results:** We found there is a greater number of antigen tests where results for IgG and IgM are found above a threshold in comparison to RT-qPCR tests. There is a greater chance for IgG levels to be considered reagent due to quantitative serology rather than through rapid tests, with no differences for IgM levels. There was no difference between quantitative serology tests IgG and IgM reagent tests compared to RT-qPCR. Sex and age do not influence the results in a significant manner, with the exception of the finding where males show higher IgM levels in comparison than females when detection is carried through quantitative serology. **Conclusion:** Antigen detection tests have a greater chance to be correlated with seroconversion in patients, likely due to immune stimulation caused by the presence of the viral particle in larger amounts in infected individuals.

Keywords: Covid-19. SARS-CoV-2. Seroconversion. Serology. Real-Time Polymerase Chain Reaction via Reverse Transcriptase.

Correspondência

Rômulo Tadeu Dias de Oliveira

E-mail: romulo.oliveira@prof.uniso.br

Recebido em 09/05/2023 | Aprovado em 14/07/2023 | DOI: 10.21877/2448-3877.202300121

INTRODUÇÃO

A Covid-19, doença viral causada por uma cepa de coronavírus descoberta em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, China,⁽¹⁾ é responsável por promover casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG), apresentando rápida disseminação e tornando-se pandêmica⁽²⁾ e um grave problema de saúde pública mundial.^(2,3) Até o dia 30 de março de 2023, foram confirmados 761.402.282 casos de Covid-19 no mundo,⁽⁴⁾ sendo que, até a mesma data, o Brasil já somou mais de 37.145.514 casos confirmados e 699.634 óbitos.⁽⁵⁾

O agente etiológico é o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave do tipo 2 (do inglês SARS-CoV-2), pertencente à família *Coronaviridae*.^(3,6) A infecção pelo SARS-CoV-2 se inicia quando a glicoproteína Spike (S) se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) na superfície da célula alvo e a protease serina transmembranar do tipo II, codificada pelo gene *TMPRSS2* cliva a glicoproteína S, causando uma mudança conformacional na partícula viral e ocasionando a fusão com a membrana da célula.⁽⁷⁾

Dados epidemiológicos sugerem que o modo de transmissão mais comum para o SARS-CoV-2 ocorre por contato com gotículas expelidas durante a fala, tosse ou espirro, sendo também possível a propagação viral via gotículas de aerossol presentes em superfícies.⁽⁸⁾ Os períodos de incubação do Covid-19 diferenciam-se de acordo com a variante correspondente, sendo 5 dias para Alpha, 4,5 dias para Beta, 4,41 dias para Delta e 3,42 dias para Ômicron, apresentando período médio de incubação de 6,57 dias.⁽⁹⁾

Pacientes sintomáticos de Covid-19 podem apresentar manifestações clínicas, que variam de brandas a críticas. Os sinais e sintomas são diferentes, dependendo do paciente, mostrando febre, fadiga, tosse, produção de escarro e falta de ar como os mais comuns.⁽⁸⁾ Além disso, também foram observados sintomas menos comuns como dor de garganta, dor de cabeça, fraqueza, confusão e aperto no peito,^(3,8) bem como náusea, vômitos, diarreia e complicação gastrointestinal.^(8,10) Pacientes com comorbidades, como hipertensão, diabetes e doença cardíaca coronariana, apresentam risco substancialmente maior para desenvolver síndrome respiratória aguda grave.⁽¹¹⁾

A resposta imunológica inicial ao SARS-CoV-2 é dependente do reconhecimento de estruturas virais, como proteínas do capsídeo e RNA viral, por receptores do tipo Toll (TLR) e receptores do tipo RIG no interior de células infectadas durante a replicação viral.⁽¹²⁾ Com isso, são gerados fatores

de transcrição que promovem a produção de mediadores inflamatórios como os interferons (IFN) do tipo I e II, genes estimulados por interferon, citocinas inflamatórias e quimiocinas, que desencadeiam a defesa antiviral inicial.^(12,13) Linfócitos TCD4+ e TCD8+ são ativados, gerando resposta antiviral mais efetiva e específica. A resposta funcional de linfócitos TCD4+ foi identificada como uma resposta clássica T auxiliar 1 (TH1) contra a glicoproteína S, de membrana e de nucleocapsídeo,^(14,15) além de mediar a produção de anticorpos pelas células B e aumentar a resposta efetora das células TCD8+ e natural killer (NK) durante a infecção viral. Essa cadeia de eventos promove a eliminação e resolução da doença na maior parte dos casos. Nos casos mais graves pode-se observar uma resposta hiperinflamatória com a presença de alterações laboratoriais importantes.⁽¹⁶⁾

Com isso, a identificação dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, bem como dos pacientes que desenvolveram a memória imunológica, é essencial para impedir a disseminação da infecção viral, além de facilitar o acompanhamento da evolução da doença. Desta forma, o diagnóstico é composto pela história epidemiológica, quadro clínico e exames laboratoriais, como a reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa em tempo real (RT-qPCR), detecção de antígenos e anticorpos por imunocromatografia, imunofluorescência, imunoabsorção enzimática e quimioluminescência.⁽¹⁷⁾

Dentre os testes laboratoriais, o RT-qPCR é considerado padrão ouro, pois permite a detecção de RNA viral em amostras de secreções de nasofaringe e orofaringe^(18,19) com especificidade próxima de 100%.⁽²⁰⁾ A sensibilidade dessa técnica atinge o pico entre 4 a 5 dias após a infecção (92,7%) e permanece acima de 88% entre o 5º e o 14º dia,⁽²⁰⁾ variando segundo a dinâmica viral e o tipo de amostra que foi coletada (nasofaringe, escarro ou lavado bronco-alveolar).⁽²¹⁾ O teste rápido de antígeno atualmente é uma excelente alternativa na rotina diagnóstica da infecção por SARS-CoV-2, pois é facilmente aplicável e com resultado rápido apresentando sensibilidade variável em pacientes assintomáticos (41,2%) versus sintomáticos (80,0%), em ambos os casos com alta especificidade (acima de 98,4%).⁽²²⁾

Os testes sorológicos são utilizados para rastreamento populacional em busca da imunidade de rebanho e para inferir a probabilidade de uma nova infecção. De maneira geral, cerca de 40% a 50% dos indivíduos infectados produz anticorpos ao SARS-CoV-2 após 7 dias de infecção, enquanto a maioria os desenvolve em 14 dias.⁽²³⁾ Entretanto, estudo recente detectou anticorpos da classe IgM e IgG 5 dias após a infecção.^(24,25)

Outro estudo evidencia taxas de soroconversão para IgM e IgG de 82,7% e 64,7%, respectivamente, com tempo médio de 12 (IgM) e 14 dias (IgG) para que ocorra a soroconversão.⁽²⁶⁾ A utilização de testes sorológicos para triagem ou diagnóstico de infecção recente pode ocasionar resultados falsos negativos, devido ao período de janela imunológica para a produção de anticorpos, que pode variar de 5 a 15 dias, dependendo da concentração viral, genótipo viral, imunidade e características genéticas do indivíduo infectado.^(19,25)

O entendimento da relação taxa de soroconversão de indivíduos expostos ao vírus *versus* exames para detecção de antígenos (RT-qPCR e imunocromatografia), ainda que já bastante explorado como descrito na literatura científica, pode ainda ser expandido pela avaliação de dados em populações específicas. Com isso, é objetivo deste trabalho avaliar a taxa de soroconversão de pacientes diagnosticados com SARS-CoV-2 e correlacioná-la com o tipo de teste diagnóstico utilizado.

MÉTODOS

Desenho do estudo

Foram analisados, de forma retrospectiva, os resultados provenientes de indivíduos que fizeram pesquisa para detecção de Covid-19 em um laboratório na cidade de Sorocaba – SP, que apresentavam exames de RT-qPCR e/ou teste rápido de antígeno para diagnóstico laboratorial de SARS-CoV-2 entre março de 2020 a fevereiro de 2021. Os resultados utilizados nas análises deste estudo são provenientes de indivíduos não vacinados, em que a soroconversão ocorreu por contato natural com o vírus SARS-COV-2. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) sob número CAAE 47300621.0.0000.5500.

Procedimento

Para este levantamento, inicialmente os dados de 143 indivíduos foram analisados tendo como critérios para seleção teste de RT-qPCR e detecção de antígenos positivos. Os dados foram divididos em relação ao tipo de teste de *swab* e a sua positividade ou negatividade. Com isso, os resultados laboratoriais dos participantes foram utilizados para gerar uma tabela de dados omitindo sua identidade, para que a análise fosse realizada de forma cega pelos membros da pesquisa. Após a coleta dos dados, análises estatísticas específicas foram realizadas para correlacionar os dados obtidos.

Análises estatísticas

A análise estatística foi realizada por meio do programa GraphPad Prism 7[®]. A verificação da distribuição normal das variáveis quantitativas foi feita pelos testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas que não apresentaram distribuição normal foram expressas em mediana junto com intervalo de confiança da mediana e analisadas pelos testes U de Mann-Whitney para comparação de dois grupos independentes ou Kruskal-Wallis para análise de três ou mais grupos. Análises de variáveis categóricas foram avaliadas por teste exato de Fisher e por testes Qui-quadrado. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Os dados utilizados para análise nesta pesquisa foram provenientes de testes para diagnóstico de Covid-19 em indivíduos submetidos aos exames de RT-qPCR e/ou teste rápido de antígeno para detecção do SARS-CoV-2. Dos 143 indivíduos testados, 56 pertenciam ao sexo feminino e 87 ao sexo masculino. Com relação à faixa etária, 55 indivíduos apresentaram idade entre 18 a 35 anos, 67 tinham idade entre 36 a 55 anos e 21 com idade acima de 56 anos. Dados provenientes de sujeitos com idade entre 0 e 17 anos foram descartados, uma vez que a resposta antigênica ao SARS-CoV-2 em crianças e adolescentes é sabidamente diferente da presente em adultos.⁽²⁷⁾ Quanto ao tipo de teste para detecção da infecção, 24 fizeram o teste para detecção de antígeno e 119 o teste de RT-qPCR. Para a detecção de imunidade contra o SARS-CoV-2, 115 indivíduos fizeram o teste sorológico quantitativo e 28 o teste rápido (Tabela 1).

Mediante análise dos dados acerca do tipo de teste para detecção da infecção, foi verificado que dentre os 24 indivíduos que fizeram o teste de antígeno, 22 foram reagentes e 2 não reagentes para IgM, ao passo que para IgG, 23 foram reagentes e 1 não reagente. Em relação ao teste de RT-qPCR, dos 119 participantes que fizeram o teste, 52 foram reagentes e 67 não reagentes para IgM, ao passo que 45 foram reagentes e 74 não reagentes para detecção de IgG. Assim, há significativamente 0,07056 mais chances de pacientes que realizaram RT-qPCR apresentarem IgM reagente em relação aos pacientes que realizaram teste de antígeno (Figura 1A); da mesma forma, a chance para IgG é 0,02644 comparando os mesmos grupos de pacientes (Figura 1B).

Tabela 1

Número de pacientes participantes do estudo agrupados por sexo e idade e estratificados conforme tipo de teste de detecção da infecção e tipo de teste para detecção de imunidade.

Dado analisado	Nº de indivíduos	Dado analisado	Nº de indivíduos
<i>Sexo</i>		<i>Teste de detecção da infecção</i>	
Feminino	56	Teste de antígeno	24
Masculino	87	Teste de rRT-PCR	119
<i>Faixa etária</i>		<i>Teste de detecção da imunidade</i>	
18 a 35 anos	55	Sorologia quantitativa	115
36 a 55 anos	67	Teste rápido	28
>56 anos	21		

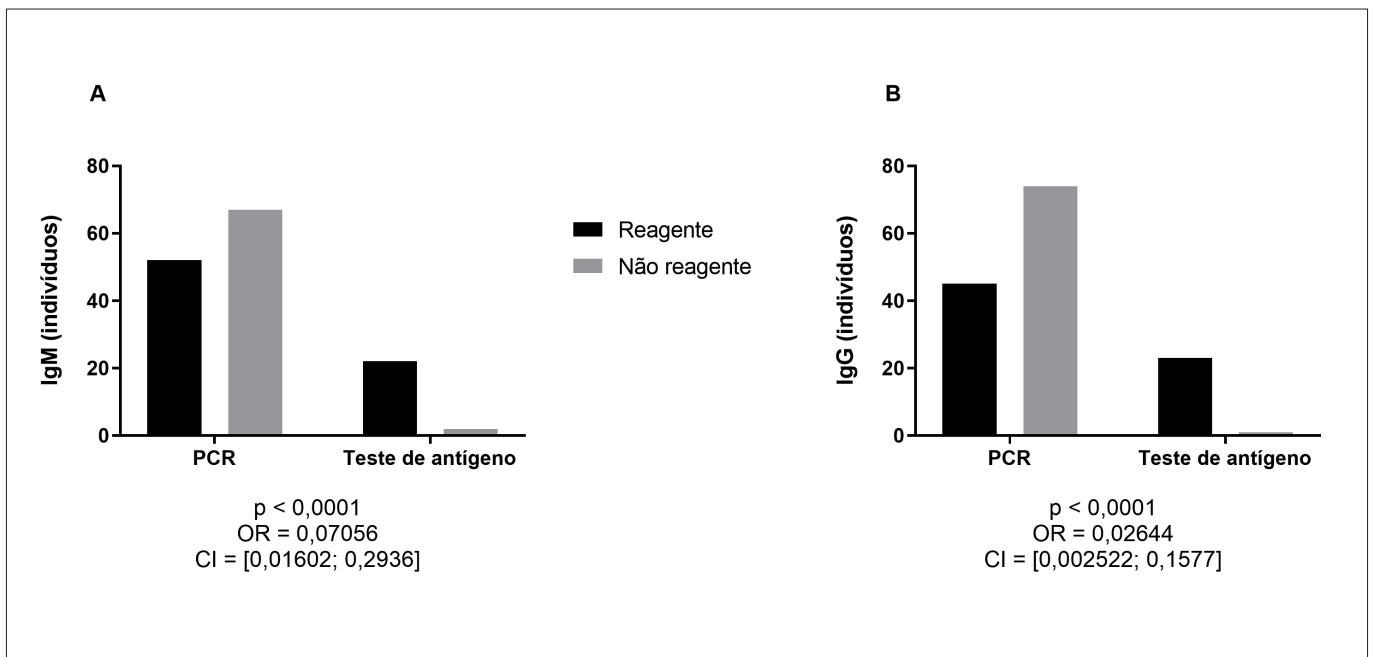


Figura 1

Análises de contingência comparando pacientes reagentes ou não para IgM (A) e IgG (B) estratificados conforme teste de detecção da infecção pelo vírus SARS-Cov-2 realizado.

Quanto ao tipo de teste para detecção da imunidade, 115 indivíduos fizeram o teste de sorologia quantitativa apresentando 57 resultados reagentes e 58 não reagentes para IgM, enquanto para IgG 59 resultados foram reagentes e 56 não reagentes. Com relação ao teste rápido, 28 indivíduos fizeram o teste sendo 17 reagentes e 11 não reagentes para

IgM. Para IgG, 8 são reagentes e 20 não reagentes. A chance de IgM ser detectada em indivíduos que realizaram sorologia quantitativa não é significativamente diferente da chance em indivíduos que realizaram teste rápido (Figura 2A), mas para IgG a chance é significativamente 2,634 vezes maior (Figura 2B).

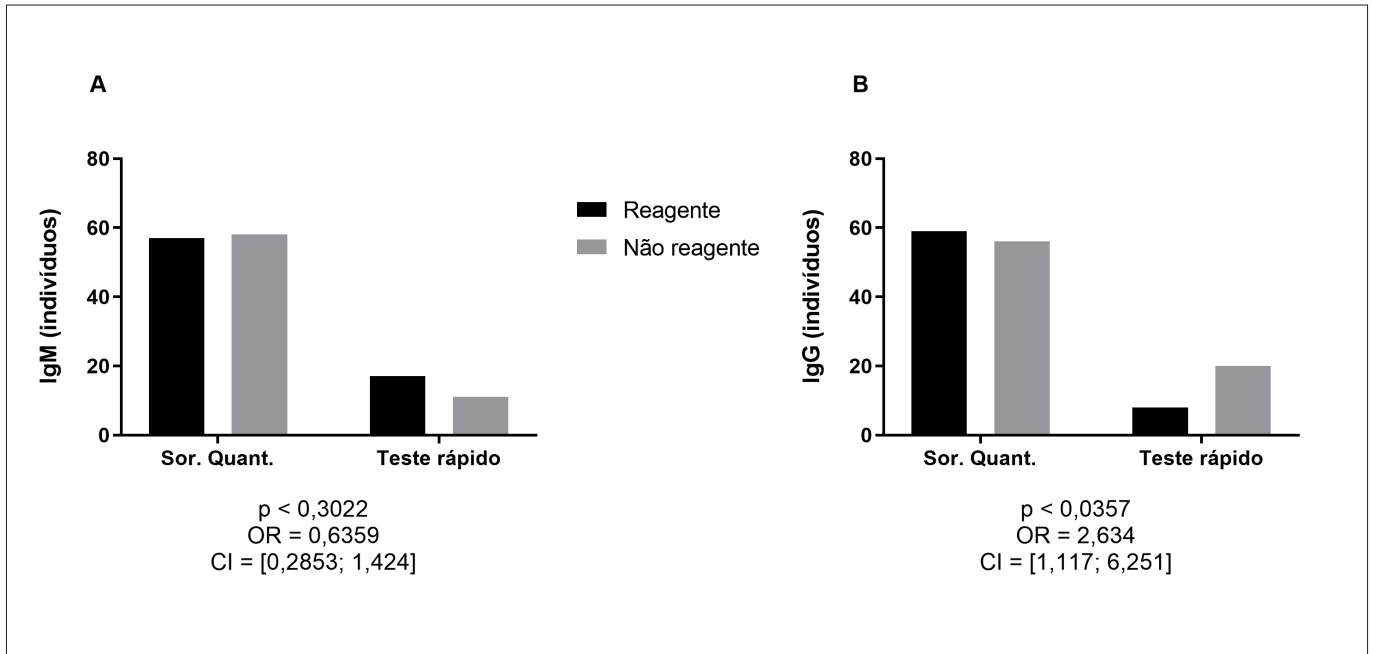


Figura 2

Análises de contingência comparando pacientes reagentes ou não para IgM (A) e IgG (B) estratificados conforme teste de detecção da imunidade contra o vírus SARS-Cov-2 realizado.

Ao serem avaliados os dados de sexo e idade utilizando análises de contingência foi possível verificar que, em relação ao sexo, dos 56 participantes do sexo feminino 30 foram reagentes e 26 não reagentes para IgM; para IgG foram 31 reagentes e 25 não reagentes. Com relação ao sexo masculino, dos 87 indivíduos analisados, 44 foram reagentes e 43 não reagentes para IgM. Para IgG, 37 foram reagentes e 50 não reagentes. (Figura 3A e 3B). Quanto à idade, dos 55 indivíduos entre 18 a 35 anos que foram testados, 27 eram reagentes e 28 não reagentes para IgM e 26 reagentes e 29 não reagentes para IgG. Na faixa etária dos 36 aos 55 anos, dos 67 participantes, 38 eram reagentes e 29 não reagentes para IgM e 35 reagentes e 32 não reagentes para IgG. Para os 21 participantes com mais de 56 anos, 9 foram reagentes e 12 não reagentes para IgM; para IgG, 7 foram reagentes e 14 não reagentes. As chances de

que tanto IgM quanto IgG sejam detectadas em maior ou menor quantidade em indivíduos agrupados por sexo ou por idade é estatisticamente a mesma para todos os grupos comparados (Figuras 3A a 3D).

Por fim, verificou-se que os valores absolutos de IgM e IgG detectados mediante sorologia quantitativa sofreriam alguma influência do sexo e da idade nos indivíduos analisados. Foram obtidos 20 valores para indivíduos do sexo masculino e 19 para indivíduos do sexo feminino. Os valores de IgM foram significativamente maiores em homens do que em mulheres (Figura 4A), mas não os valores de IgG (Figura 4B). Separando-se os valores por idade, tem-se 15 indivíduos até 35 anos, 21 para indivíduos até 55 anos e 3 para indivíduos acima de 55 anos; não há diferença significativa entre os valores de IgM e IgG quando os valores são agrupados por idade (Figuras 4C e 4D).

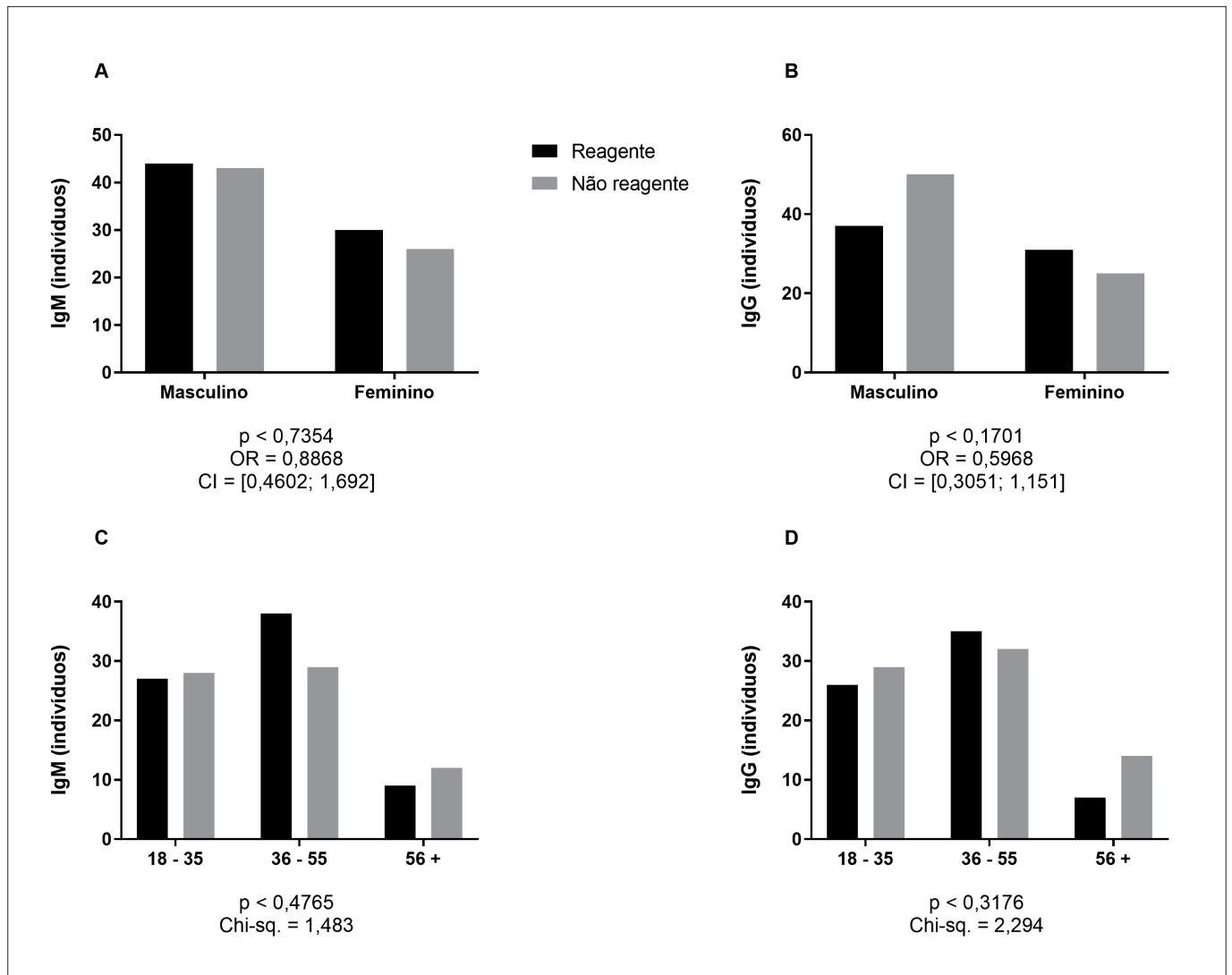


Figura 3

Análises de contingência comparando pacientes reagentes ou não para IgM (A e C) e IgG (B e D) anti-SARS-CoV-2 estratificados conforme sexo e idade.

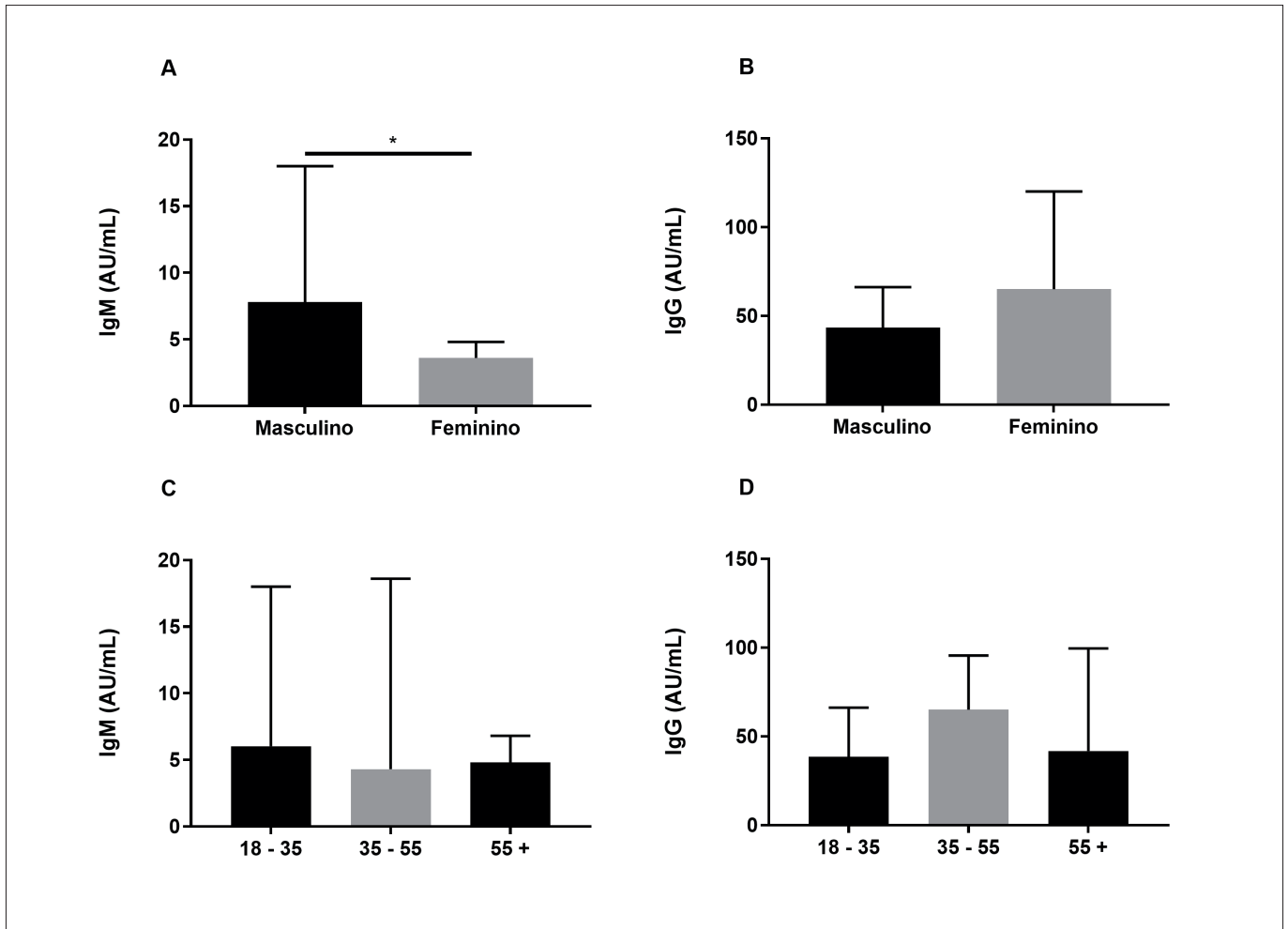


Figura 4

Testes de hipótese comparando mediana dos valores absolutos de IgM (A e C) e de IgG (B e D) anti-SARS-Cov-2 de indivíduos estratificados conforme sexo e idade.

Resultados mostrados como mediana e seu intervalo de confiança. *p<0,05.

DISCUSSÃO

De acordo com os dados analisados por este trabalho, foi possível verificar que o teste de antígeno apresentou maior correlação para testes reagentes de IgG e IgM quando comparado às análises de RT-qPCR. Segundo Scohy et al.,⁽²⁸⁾ o teste de antígeno é capaz de detectar o SARS-CoV-2 com alta sensibilidade em amostras nasofaríngeas com alta carga viral, equivalente a pelo menos $1,7 \times 10^5$ cópias/mL, mas a sensibilidade diminui quando a carga viral é baixa, equivalente a $9,4 \times 10^3$ cópias/mL, que muitas vezes é o caso em indivíduos que desenvolvem a Covid-19. Segundo estudos de Mak et al.,⁽²⁹⁾ o teste de antígeno é menos sensível que o

RT-qPCR. Os resultados negativos do teste de antígeno não podem excluir a infecção pelo SARS-CoV-2 com confiança e devem ser confirmados por teste de RT-qPCR. Segundo o autor, o teste de antígeno detecta o SARS-CoV-2 com alta carga viral, porém poucos pacientes possuem esta carga viral alta, o que pode afetar a performance do teste.

Com relação à soroconversão, Krüttgen et al.⁽³⁰⁾ relataram que o tempo médio de soroconversão para IgM e IgG foi de 12 e 14 dias, respectivamente. A presença de anticorpos foi <40% entre os pacientes na primeira semana de sintomas, aumentando rapidamente para 94,3% (IgM) e 79,8% (IgG) 15 dias após o início da sintomatologia. Desta forma, podemos afirmar que, dependendo do dia em que o teste for realizado,

pode ser observada maior quantidade de antígeno do que de anticorpo. Se o teste de RT-qPCR for feito antes do 12º dia seu resultado não será reagente.⁽³¹⁾

No presente estudo não encontramos diferença significativa entre os testes de sorologia quantitativa e teste rápido para IgM. Entretanto, ao analisarmos os dados referentes à IgG, foi verificado que a chance de IgG ser detectada em testes de sorologia quantitativa é maior do que em testes rápidos. Segundo estudos, os exames sorológicos não são recomendados para utilização em diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2, pois o tempo de aparecimento de IgM e IgG é variável e também está relacionado à gravidade da infecção, com maiores níveis de IgG em infecções mais graves.⁽²⁶⁾ Com o teste rápido, a infecção por Covid-19 não é detectada em pacientes na fase inicial ou tardia da infecção associada a uma baixa carga viral. Amostras com valores de carga viral baixa geralmente não permitem a cultura do vírus, indicando baixa infectividade.⁽³⁰⁾ Com isso podemos observar que o teste RT-qPCR e o teste de antígeno continuam sendo melhores para o diagnóstico de Covid-19. Porém, uma das vantagens de se usar testes sorológicos é que são úteis para fins de rastreamento epidemiológico. Estudo de soroprevalência realizado no Brasil com 2.587 voluntários mostrou 4% de positividade geral de IgG e IgM anti-SARS-CoV-2 em que 23,7%, 11,4% e 64,9% foram positivos para IgM, IgG ou IgM+IgG, respectivamente.⁽³²⁾

As comparações da soroconversão com dados relacionados a sexo e idade mostraram não haver diferença significativa entre mulheres e homens, bem como para as diferentes faixas etárias separadas neste estudo. Além disso, também não encontramos diferenças significativas na taxa de soroconversão entre faixa etária com o teste de sorologia quantitativa, mas para o sexo foi encontrado que os homens apresentaram maior nível de IgM em comparação ao das mulheres. Nossos resultados estão em linha com o estudo publicado por Amorim Filho et al.,⁽³²⁾ no qual também não foram encontradas diferenças significativas entre soroconversão de homens e mulheres. Entretanto, neste mesmo estudo, foi reportado soroconversão mais rápida para IgM e IgG nos indivíduos com idade superior a 65 anos de idade, com presença dos anticorpos citados 6 dias após o aparecimento dos sintomas, ao passo que nos indivíduos com idade inferior a 65 anos de idade a soroconversão ocorreu em média 8,5 a 11 dias após início da sintomatologia. Da mesma forma, nos estudos conduzidos por Klein et al.⁽³³⁾ e Gorse et al.,⁽³⁴⁾ indivíduos idosos (60 a 85 anos) apresentaram maiores títulos de anticorpos quando comparados a indivíduos jovens (21 a 40 anos), sugerindo

que os primeiros participantes teriam tido um maior número de exposições anteriores a coronavírus, o que provocaria uma resposta imune precoce e de maior intensidade quando comparado com o segundo grupo de participantes.

Como limitação do presente estudo, há menos indivíduos que realizaram teste de antígeno do que aqueles que realizaram teste de RT-qPCR, contudo este fator é contornado pelos testes de odds-ratio realizados naturalmente e não compromete a validação dos dados. Este fator deve ser considerado ao se observarem os resultados.

CONCLUSÃO

Neste estudo podemos observar que indivíduos que apresentaram resultados positivos em testes de detecção de antígeno têm maiores chances de apresentarem resultados reagentes para detecção de IgM e IgG em comparação aos indivíduos que realizaram testes de RT-qPCR. Além disso, a probabilidade de resultados reagentes para IgM serem obtidos a partir de testes rápidos ou de testes de sorologia quantitativa é a mesma, porém diferente para IgG, em que há maior probabilidade de resultados reagentes para IgG serem detectados via teste rápido quando comparados à sorologia quantitativa. Desta forma, é possível observar como resultados positivos para detecção de antígenos permitem inferir maior taxa de soroconversão em pacientes devido, provavelmente, a maior estimulação imunológica promovida por maiores cargas de partícula viral nos indivíduos infectados.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao grupo de estudos ARTox e ao laboratório Instituto de Diagnósticos de Sorocaba pela parceria e pelo fornecimento dos dados analisados.

REFERÊNCIAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 Feb;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
2. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020 Mar;382(13):1199-1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
3. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. Covid-19 infection: emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020 Mar;24:91-98. doi: 10.1016/j.jare.2020.03.005.
4. World Health Organization. WHO coronavirus (Covid-19) dashboard. Disponível em: <https://covid19.who.int>. Acesso em: 30 mar. 2023.
5. Ministério da Saúde (Brasil). Covid-19: painel coronavírus. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br>. Acesso em: 30 mar. 2023.

6. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020 Apr;92(4):424-432. doi: 10.1002/jmv.25685.
7. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in Covid-19. *Nat Rev Nephrol.* 2021 Jan;17(1):46-64. doi: 10.1038/s41581-020-00357-4.
8. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (Covid-19): a review. *JAMA.* 2020 Aug;324(8):782-793. doi: 10.1001/jama.2020.12839.
9. Wu Y, Kang L, Guo Z, Liu J, Liu M, Liang W. Incubation period of Covid-19 caused by unique SARS-CoV-2 strains: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022 Aug;5(8):e2228008. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.28008. Erratum in: *JAMA Netw Open.* 2022 Sep;5(9):e2235424.
10. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical characteristics of Covid-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2020 May;115(5):766-773. doi: 10.14309/ajg.0000000000000620.
11. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
12. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of Covid-19: current state of the science. *Immunity.* 2020 Jun;52(6):910-941. doi: 10.1016/j.immuni.2020.05.002.
13. Jiang H-W, Zhang H-N, Meng Q-F, Xie J, Li Y, Chen H, et al. SARS-CoV-2 Orf9b suppresses type I interferon responses by targeting TOM70. *Cell Mol Immunol.* 2020 Sept;17(9):998-1000. doi: 10.1038/s41423-020-0514-8.
14. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with Covid-19 disease and unexposed individuals. *Cell.* 2020 Jun;181(7):1489-1501.e15. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015.
15. Peng Y, Mentzer AJ, Liu G, Yao X, Yin Z, Dong D, et al. Broad and strong memory CD4+ and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following Covid-19. *Nat Immunol.* 2020 Nov;21(11):1336-1345. doi: 10.1038/s41590-020-0782-6.
16. Oliveira Junior RB, Lourenço PM. Alterações laboratoriais e a Covid-19. *Rev Bra Anal Clin.* 2020;52(2):198-200. doi: 10.21877/2448-3877.20200013.
17. Oliveira MAL, Watanabe ASA, Cesar DE, Candido JMB, Lima NM, Moreira OBO, et al. Testes diagnósticos para o SARS-CoV-2: uma reflexão crítica. *Quím Nova.* 2022 Jun;45(6):760-6. doi: 10.21577/0100-4042.20170895.
18. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020 Jan;25(3):2000045. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
19. Singh A, Shaikh A, Singh R, Singh AK. Covid-19: from bench to bed side. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Jul-Aug;14(4):277-281. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.011.
20. Binny RN, Priest P, French NP, Parry M, Lustig A, Hendy SC, et al. Sensitivity of reverse transcription polymerase chain reaction tests for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 through time. *J Infect Dis.* 2022 Dec;227(1):9-17. doi: 10.1093/infdis/jiac317.
21. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA.* 2020 May;323(18):1843-1844. doi: 10.1001/jama.2020.3786.
22. Pray IW, Ford L, Cole D, Lee C, Bigouette JP, Abedi GR, et al. Performance of an antigen-based test for asymptomatic and symptomatic SARS-CoV-2 testing at two university campuses - Wisconsin, September-October 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Jan;69(5152):1642-1647. doi: 10.15585/mmwr.mm695152a3.
23. Cevik M, Bamford CCG, Ho A. Covid-19 pandemic: a focused review for clinicians. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Jul;26(7):842-847. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.023.
24. Loeffelholz MJ, Tang Y-W. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections: the state of the art. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):747-756. doi: 10.1080/22221751.2020.1745095.
25. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Feb;9(1):386-389. doi: 10.1080/22221751.2020.1729071.
26. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020 Nov;71(16):2027-34. doi: 10.1093/cid/ciaa344.
27. Martins MM, Prata-Barbosa A, Cunha AJLA. Update on SARS-CoV-2 infection in children. *Paediatr Int Child Health.* 2021 Feb;41(1):56-64. doi: 10.1080/20469047.2021.1888026.
28. Scohy A, Anantharajah A, Bodéus M, Kabamba-Mukadi B, Verroken A, Rodriguez-Villalobos H. Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for Covid-19 diagnosis. *J Clin Virol.* 2020 Aug;129:104455. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104455.
29. Mak GC, Cheng PK, Lau SS, Wong KK, Lau CS, Lam ET, et al. Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus. *J Clin Virol.* 2020 Aug;129:104500. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104500.
30. Krüttgen A, Cornelissen CG, Dreher M, Hornef MW, Imöhl M, Kleines M. Comparison of the SARS-CoV-2 rapid antigen test to the real star Sars-CoV-2 RT PCR kit. *J Virol Methods.* 2021 Feb;288:114024. doi: 10.1016/j.jviromet.2020.114024.
31. Orner EP, Rodgers MA, Hock K, Tang MS, Taylor R, Gardiner M, et al. Comparison of SARS-CoV-2 IgM and IgG seroconversion profiles among hospitalized patients in two US cities. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2021 Apr;99(4):115300. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115300.
32. Amorim Filho L, Szwarcwald CL, Mateos SOG, Leon ACMP, Medronho RA, Veloso VG, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 among blood donors in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Saúde Pública.* 2020 Jul;54:69. doi: 10.11606/s1518-8787.2020054002643.
33. Klein SL, Pekosz A, Park H-S, Ursin RL, Shapiro JR, Benner SE, et al. Sex, age, and hospitalization drive antibody responses in a Covid-19 convalescent plasma donor population. *J Clin Invest.* 2020 Nov;130(11):6141-6150. doi: 10.1172/JCI142004.
34. Gorse GJ, Donovan MM, Patel GB. Antibodies to coronaviruses are higher in older compared with younger adults and binding antibodies are more sensitive than neutralizing antibodies in identifying coronavirus-associated illnesses. *J Med Virol.* 2020 May;92(5):512-517. doi: 10.1002/jmv.25715.

Biochemical parameters of crack users in different therapies

Parâmetros bioquímicos de usuários de crack em diferentes terapias

Denilson R. Fonseca¹, Louyse Sulzbach Damázio², Mathias de Brida³, Adalberto Alves de Castro⁴, Lara Canever⁵, Daniela V. Bavaresco⁶, Alexandra Ioppi Zugno⁷

¹ Psicólogo. Laboratório de Psiquiatria Translacional e Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina, Universidade do Extremo Sul Catarinense. Criciúma, SC, Brasil.

² Nutricionista. Doutoranda em Ciências da Saúde. Laboratório de Psiquiatria Translacional e Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina, Universidade do Extremo Sul Catarinense. Criciúma, SC, Brasil.

³ Médico. Laboratório de Psiquiatria Translacional e Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina, Universidade do Extremo Sul Catarinense. Criciúma, SC, Brasil.

⁴ Farmacêutico. Doutor em Ciências da Saúde Laboratório de Psiquiatria Translacional e Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina, Universidade do Extremo Sul Catarinense. Criciúma, SC, Brasil.

⁵ Nutricionista. Doutora em Ciências da Saúde. Laboratório de Psiquiatria Translacional e Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina, Universidade do Extremo Sul Catarinense. Criciúma, SC, Brasil.

⁶ Psicóloga. Doutora em Ciências da Saúde. Laboratório de Psiquiatria Translacional e Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina, Universidade do Extremo Sul Catarinense. Criciúma, SC, Brasil.

⁷ Farmacêutica. Doutora em Bioquímica. Docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (UNESC). Laboratório de Psiquiatria Translacional e Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina, Universidade do Extremo Sul Catarinense. Criciúma, SC, Brasil.

Abstract

Objective: This study aimed to compare two methods of treating drug misuse. **Methods:** This study compared 2 methods of treatment of crack addiction available in the public health system in Brazil: [1] Center of Psychosocial Care (CAPS), which is based on harm reduction; and [2] Therapeutic Community (CT), that is based on total abstinence. Blood samples were collected for dosing Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), Nerve Growth Factor (NGF) and Neuron Specific Enolase (NSE), after 3 months of treatment. **Results:** CAPS patients had older age and more history of depression and psychosis than CT patients. BDNF levels were decreased and NGF increased in CAPS group. CT group showed increased NSE levels. Differences in BDNF, and NGF between CAPS and CT results may have happened due to older age and higher severity of psychiatric conditions among CAPS patients. Increased NSE levels among CT patients depicts that drugs' detoxification can be a risk factor for this marker. **Conclusion:** Considering the problematic field of drugs of abuse, with an emphasis on crack, it was concluded that a methodological proposal of treatment, regardless of its approach, needs to offer care with a biopsychosocial approach and in the perspective of integrality.

Keywords: Biological Markers; Biochemistry; Biomarkers

Resumo

Objetivo: O objetivo deste estudo foi comparar dois métodos de tratamento para indivíduos dependentes de drogas. **Métodos:** Este estudo comparou dois métodos de tratamento do vício em crack disponíveis no sistema público de saúde no Brasil: [1] Centro de Atenção Psicossocial (CAPS), baseado na redução de danos; e [2] Comunidade Terapêutica (CT), baseada na abstinência total. Foram utilizados a Entrevista Clínica Estruturada para Distúrbios DSM (SCID) e Teste de Triagem de Envolvimento com Álcool, Fumo e Substância (ASSIST). Foram coletadas amostras de sangue para dosagem de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), Fator de Crescimento Nervoso (NGF) e Enolase de Neurônio Específico (NSE), após 3 meses de tratamento. **Resultados:** Os pacientes do CAPS tinham idade mais avançada e mais história de depressão e psicose do que os pacientes com TC. Os níveis de BDNF diminuíram e o NGF aumentou no grupo CAPS. O grupo CT mostrou níveis aumentados de NSE. Diferenças nos resultados BDNF e NGF entre os resultados do CAPS e da TC podem ter ocorrido devido à idade avançada e maior gravidade das condições psiquiátricas entre os pacientes do CAPS. Níveis aumentados de NSE entre pacientes com TC mostram que a desintoxicação dos medicamentos pode ser um fator de risco para esse marcador. **Conclusão:** Considerando o campo problemático das drogas de abuso, com ênfase no crack, concluiu-se que uma proposta metodológica de tratamento, independentemente de sua abordagem, precisa oferecer cuidados com uma abordagem biopsicossocial e na perspectiva da integralidade.

Palavras-chave: Biomarcadores; Biologia Molecular; Saúde

Correspondência

Louyse Sulzbach Damázio

E-mail: louyse3@hotmail.com

Recebido em 08/12/2020 | Aprovado em 14/03/2022 | DOI: 10.21877/2448-3877.202202088

INTRODUCTION

In Brazil, as well as many other countries, drug misuse in general, and also crack addiction, in particular, are expanding in an alarming rate.^(1,2) All over the world, substance use disorder remains a condition of difficult approach, with a very high rate of unsuccessful treatment and severe implications on the whole Society.⁽³⁾ In this context, studying the outcomes of harm reduction and abstinence approach is of great value, for improving both methods in the future. The socio-demographic profile of crack users in Brazil comprises mostly young adults with an average age of 30 years, unemployed, with low education and income, from dysfunctional families. Usually, the patient who is addicted to crack has a history of multiple substances use disorder.^(4,5) The most conventional treatment for drug users in abstinence is usually in a psychiatric sector of a hospital, including all the standard medical and psychosocial support, both public and private health systems can hardly provide access for all the population in need.⁽²⁾

The Federal Government has given priority to outpatient care and reduced the number of hospital beds in psychiatric sectors all over the country, both for financial and ideological reasons.⁽⁶⁾ Outpatient care is represented in the public health system, by the Centers of Psychosocial Care (CAPS). CAPS are defined as daycare outpatient services and are divided into care modalities, among them the CAPS ad is intended for the care of patients with disorders resulting from the use and dependence of psychoactive substances.⁽⁷⁾ The government has permitted the existence of Non-Governmental organizations that offer “inpatient” care an alternative treatment based on total isolation of the outside world in a clinic, where there is little or, more frequently, no conventional medical/psychosocial care and thus, no medication is administered to the patients.⁽⁸⁾ These places are called Therapeutic Communities (CT).

Research correlating neurobiological factors, chemical dependence, and changes in that remain scarce, thus, opening a new investigation field. It is known that psychiatric disorders are also associated with the levels of neurotrophins, a family of proteins that regulate several aspects of neuronal development and functions, including the formation of synapses and synaptic plasticity. The main neurotrophins, among mammals, are neuronal growth factor (NGF) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF). The present study aimed to compare two methods of treating drug misuse: Total Abstinence, offered at a CT versus Harm Reduction, offered at CAPS.⁽⁹⁾

MATERIAL AND METHODS

This is an observational case-control study. Patients were allowed to quit the research at any time, without any loss in their treatment process or the privacy of their data. The project was approved by the Ethics Committee of *the Universidade do Extremo Sul Catarinense* (UNESC) by protocol number 208.255-28/02/2013. The groups were: CAPS and CT (Baseline, 7 days, and 3 months). To the biochemical analyzes were added the group of healthy controls from the blood collection laboratory and matched by age and gender.

The subjects of the present research were selected according to proper inclusion criteria, in two places for treatment of substance addiction in the city of Criciúma, State of Santa Catarina, Brazil. The CAPS for Alcohol and Other Drugs (CAPS-ad) was one of the places, and the other a CT.

The sample of the study was selected according to the following criteria: age 18 years or over, being in treatment in one of the institutions named above, minimum of 5 years of schooling (thus, illiteracy was a criterion of exclusion), score Alcohol, Smoking, and Substance Involvement Screening Test (ASSIST) (measuring drug use) equal or superior to 16, voluntarily accepting participating the study, and having the use of crack as the most used substance (in quantity and frequency); but the use of other substances was not an exclusion criterion.⁽¹⁰⁾

During 18 months, the patients of the present study were selected and subjected to tests. The present study included 49 patients, being 21 in the CAPS and 28 CT group, and 16 healthy controls. The invitations were done in person by the researchers in the institutions. The individuals who fit the inclusion criteria and signed the Informed Consent were evaluated for substance misuse by applying the ASSIST (Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test) score, and the patients who reached 16 points or more were classified as possibly drug-dependent, and eligible for the study. After the inclusion, the following evaluations were proposed to the patients:

- (1) Evaluation of psychiatric conditions by the Structured Clinical Interview for DSM Disorders (SCID-I).⁽¹²⁾
- (2) ASSIST. A structured questionnaire containing eight questions on nine classes of psychoactive substances (tobacco, alcohol, marijuana, cocaine, and others). The questions address the frequency of use in life and the last three months, problems related to use, concern about the use by people close to the user, loss of performance

of expected tasks, unsuccessful attempts to cease or reduce use, feeling of compulsion and use by injection. Each response corresponds to a score, from 0 to 4, and the total sum can vary from 0 to 20. The score range from 0 to 3 is considered as indicative of occasional use, from 4 to 15 as indicative of abuse and > 16 as suggestive of dependence.⁽¹⁰⁾

- (3) Biochemical analysis: Blood samples were collected after 3 months of treatment, to detect long term alterations of the treatments (but not short-term effects due to drug abstinence syndrome). At the end of the interviews and psychological testing, blood was collected and was centrifuged at the Laboratory of Translational Psychiatry (UNESC). Then, we performed the analysis of plasma levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), Nerve Growth Factor (NGF) and Neuron Specific Enolase (NSE), this was done analysis using kits commercially available for immunoenzymatic methods (ELISA -enzyme-linked immunosorbent assay, Bioscience, San Diego, CA, USA).

For biochemical analyzes, the CAPS and CT groups stand out, had another subdivision, had better results demonstrated, and, therefore, deepened as discussions about the respect of the findings of this study. Thus, forming the crack group

(CAPS plus CT) and the control group, without differentiating as treatment methods in the first stage of this assessment.

RESULTS

In this work, a total sample was 49 men, of these 21 from CAPS and 28 from CT. The mean age was 35 years, while the CAPS group had an average of 41.5 years or the CT group was 26 years old (difference $p < 0.001$). The average time of crack use was 12 years, in the CAPS group or the average time was 17 years and in the CT group 10.5 years, with no statistically significant difference ($p = 0.14$). The results of the Scoreno ASSIST for cocaine remained with an average of 29 in the general sample, without the CAPS 29 group and the CT 25.5 group ($p = 0.32$). The average value of the two groups and isolated from them exceeded 16, indicating dependence.

Results for SCID-I scores are summarized in Table 1. The present work showed no significant differences between CAPS and CT groups in time of crack abstinence, alcohol use, other addictions, current depression, Bipolar Disorder, current suicidal ideation, and past suicidal ideation. The present work found, however, that CAPS patients had significantly higher scores (compared to CT group) of psychosis ($p=0,02^*$) and previous history of depression ($p=0,03^*$).

Table 1

Distribution of results regarding the qualitative variables of dependence and comorbidity according to SCID-I, presented in both institutions and the total sample.

		CAPS (n=21)	Therapeutic Community (n=28)	Total (n=49)	Chi-Square Test
Abstinence Time	Up to 7 days	9 (43%)	16 (57%)	25 (51%)	$\chi^2 = 0,98$
Abstinence	3 Months or +	12 (57%)	12 (43%)	24 (49%)	$p=0,32$
Alcohol Dependency	Absence	6 (29%)	14 (50%)	20 (41%)	$\chi^2 = 2,28$
	Present	15 (71%)	14 (50%)	29 (59%)	$p=0,13$
Other dependece	Absence	0 (0%)	2 (7%)	2 (4%)	$\chi^2 = 1,56$
	Present	21 (100%)	26 (93%)	47 (96%)	$p=0,50$
Current Depression	Absence	11 (52%)	21 (75%)	32 (65%)	$\chi^2 = 2,71$
	Present	10 (48%)	7 (25%)	17 (35%)	$p=0,10$
Past Depression	Absence	4 (19%)	14 (50%)	18 (37%)	$\chi^2 = 4,95$
	Present	17 (81%)	14 (50%)	31 (63%)	$p=0,03^*$
Dysthymia	Absence	15 (71%)	24 (86%)	39 (80%)	$\chi^2 = 0,22$
	Present	6 (29%)	4 (14%)	10 (20%)	$p=0,29$
Bipolar Disorder	Absence	17 (81%)	25 (89%)	41 (86%)	$\chi^2 = 0,41$
	Present	4 (19%)	3 (11%)	7 (14%)	$p=0,44$

Table 1 (continuação)

		CAPS (n=21)	Therapeutic Community (n=28)	Total (n=49)	Chi-Square Test
Psychosis	Absence	3 (14%)	13 (46%)	16 (33%)	$\chi^2 = 5,64$
	Present	18 (86%)	15 (54%)	33 (67%)	$P=0,02^*$
Current	Absence	14 (67%)	20 (71%)	34 (69%)	$\chi^2 = 1,23$
Suicide Ideation	Present	7 (33%)	8 (29%)	15 (31%)	$p=0,72$
Suicidal	Absence	8 (38%)	15 (54%)	23 (47%)	$\chi^2 = 1,15$
Past Ideation	Present	13 (62%)	13 (46%)	26 (53%)	$p=0,28$

Regarding the evaluation of BDNF, NGF, and NSE levels, the findings of this study were divided into groups: 1) Control, 2) CAPS-crack group, and 3) CT-crack group. Figure 3A shows that the reduction of BDNF levels was significantly different only when compared to the CAPS-crack group ($2,211 \pm 0,15$) concerning the control group ($2,602 \pm 0,06$). No significant difference was observed between the CT - crack and control

groups. In Figure 3B, NGF levels demonstrated a significant increase only in the CAPS-crack group, and the CT-crack group levels were not altered when compared to the control group. Figure 3C shows a significant difference in NSE levels since no difference was previously found. The CT - crack group ($2,684 \pm 0,14^{*#}$) showed an increase in NSE levels in relation to the CAPS - crack ($1,895 \pm 0,14$) and control ($2,103 \pm 0,07$) groups.

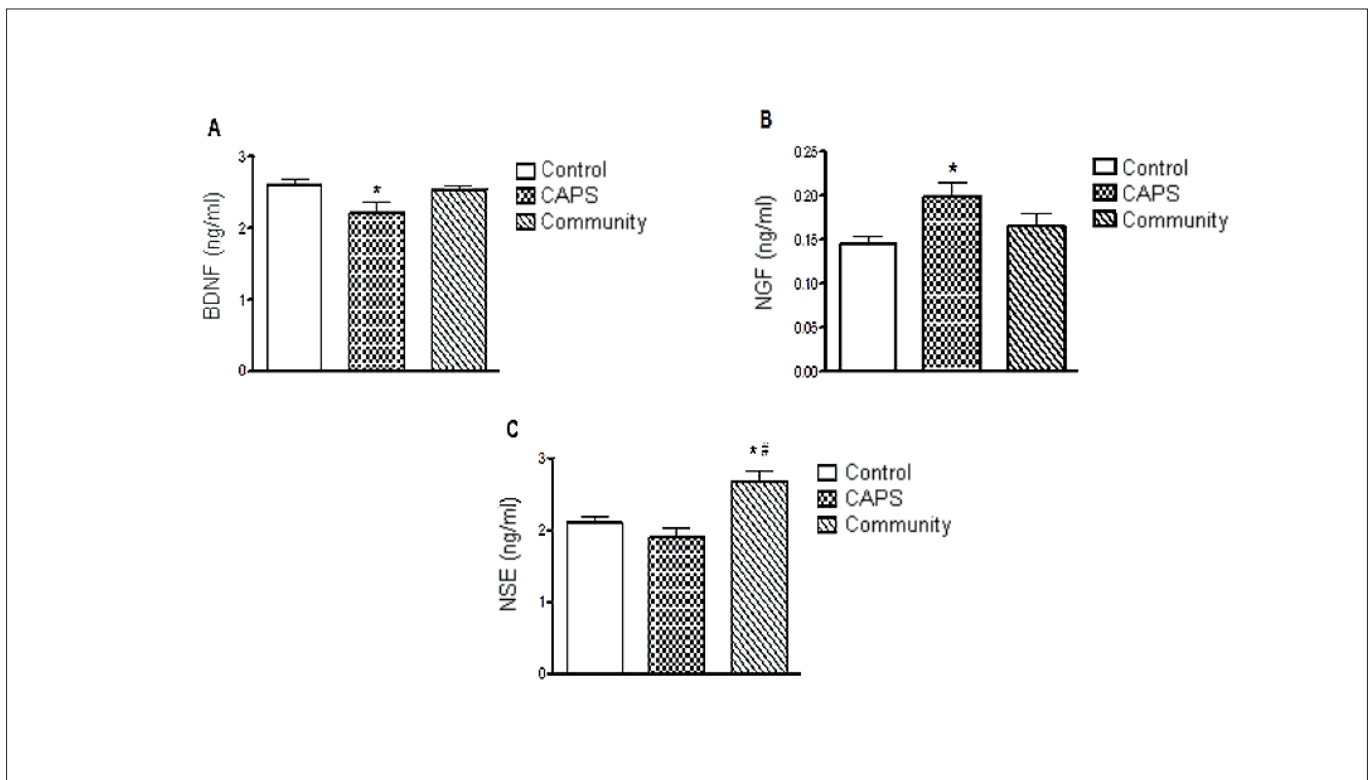


Figure 1A, B, C

Evaluation of BDNF, NGF, and NSE levels between the control groups, CAPS - "Crack" and Therapeutic Community - "Crack" and Control Group.

DISCUSSION

CAPS patients had significantly higher scores of previous depression and psychosis. One important difference was in the age, being CAPS patients significantly older than their CT counterparts. Such differences, being CAPS patients older and previously more affected by psychiatric conditions, possibly induced long term alterations in their bodily and neuronal metabolisms, which may no longer be reversed by any treatment currently available.^(15,16)

Cognitive deficit is related to alterations of neurotrophic factors level such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF), nerve growth factor (NGF). In this sense, we evaluate these neurotrophins in subjects and our results showed that BDNF levels were increased in CAPS group compared with the CT group. BDNF is a peptide whose role is pivotal in neurogenesis and cell survival. It is altered in conditions related to psychological trauma,⁽¹⁹⁾ major depression disorder,⁽²⁰⁾ and bipolar disorder.⁽²¹⁾ Lower BDNF levels among CAPS patients are likely to have been influenced by previous conditions like a history of depression, and current higher psychosis scores as well.⁽²²⁾ However, as the amount of occasional use of alcohol, drugs, and even adherence to prescribed medications was not monitored, it is impossible to infer which of these factors may have influenced over the lower BDNF levels verified among CAPS patients.

NGF levels were increased among CAPS patients. One plausible hypothesis is alcohol occasional use,⁽²³⁾ which was present among CAPS patients and was impossible among CT patients, because of the inherent isolation and hard control of this method of treatment. Another possible cause of the increased NGF levels is the use of certain antidepressants.⁽²⁴⁾

NSE is a marker of neuronal damage since it is not normally secreted by neurons.⁽²⁵⁾ Our results are divergent from the results of Kessler et al.,⁽³²⁾ who found no differences among chronic cocaine users and controls, regarding S100B and NSE serum concentrations. Interestingly, patients from CAPS did not have alterations in NSE and had higher scores of psychoses, confirming a study of Schroeter et al.,⁽³³⁾ who found no alteration of NSE (but an increase in S100B protein) in schizophrenic patients.

Our work has serious limitations, mostly the absence of a control group of healthy individuals psychiatric evaluations, and the absence of women in our sample. However, the treatment of CT in complete isolation lacking any prescribed or illicit drugs have some of the characteristics of a “positive control” group. An overview of our results suggests that

most of them reflect, actually, the previous conditions of our patients, rather than the kind of social or professional treatment received. Interestingly, low BDNF levels, as found in the CAPS group, are also a feature of depressed patients,⁽¹⁵⁾ and patients of CAPS group had higher “past depression” scores than CT patients. Differences in BDNF, and NGF between CAPS and CT results may have happened due to older age and higher severity of psychiatric conditions among CAPS patients. Increased NSE levels among CT patients support the hypothesis that total drug abstinence without medical support is a risk factor for increased NSE levels.

CONCLUSION

In conclusion, both methods may have benefits and harms according to the patients’ profile, which must be addressed in futures studies.

FUNDING SOURCES

Universidade do Extremo Sul Catarinense.

ACKNOWLEDGEMENTS

The university, the CAPS and the entire team get involved in the study.

REFERENCES

1. Obot IS, Poznyak V, Monteiro M. From basic research to public health policy: WHO report on the neuroscience of substance dependence. *Addict Behav.* 2004; 29(7): 1497-502.
2. Ferreira Filho OF, Turchi MD, Laranjeira R, Castelo A. Epidemiological profile of cocaine users on treatment in psychiatrics hospitals. *Rev Saude Publica.* 2003; 37(6):751-9.
3. Whiteford HA, Ferrari AJ, Degenhardt L, Feigin V, Vos T. Global burden of mental, neurological and substance use disorders: an analysis from the Global Burden of Disease Study. In: Patel V, Chisholm D, Dua T, Laxminarayan R, Medina-Mora ME. *Mental, Neurological, and Substance Use Disorders: Disease Control Priorities*, PloS One. 2015;10:e0116820.
4. Cruz M, Bertoni N, Bastos FI, Burnett C, Gooch J, Fischer B. Comparing key characteristics of young adult crack users in and out-of-treatment in Rio de Janeiro, Brazil. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2014; 10: 9:2.
5. Nappo SA, Galduróz JC, Raymundo M, Carlini EA. Changes in cocaine use as viewed by key informants: a qualitative study carried out in 1994 and 1999 in São Paulo, Brazil. *J Psychoactive Drugs.* 2001; 33(3): 241-53.
6. Domanico A, Malta M. Implementation of harm reduction toward crack users in Brazil: barriers and achievements. *Subst Use Misuse.* 2012; 47(5): 535-46.
7. BRASIL. Portaria nº 336, de 19 de fevereiro de 2002. Dispõe sobre a proteção e os direitos das pessoas portadoras de transtornos mentais e redireciona o modelo assistencial em saúde mental. Brasília. 2002.

8. Van der Meer Sanchez Z, Nappo SA. Religious treatments for drug addiction: an exploratory study in Brazil. *Soc Sci Med*. 2008; 67(4):638-46.
9. Stone KA. Reviewing harm reduction for people who inject drugs in Asia: the necessity for growth. *Harm Reduct J*. 2015; 12:32.
10. WHO ASSIST Working Group. The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST): Development, reliability, and feasibility. *Addiction*. 2002; 97(9):1183-94.
11. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Brazilian Socio-Demographic Questionnaire. 2012.
12. Sanchez-Villegas A, Schlatter J, Ortuno F, Lahortiga F, Pla J, Benito S et al. Validity of a self-reported diagnosis of depression among participants in a cohort study using the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I). *BMC Psychiatry*. 2008; 8:43.
13. de Oliveira MO, Nitrini R, Yassuda MS, Brucki SM. Vocabulary is an appropriate measure of premorbid intelligence in a sample with heterogeneous educational level in Brazil. *Behav Neurol*. 2014; 2014:875960.
14. Guertin WH, Ladd CE, Frank GH, Rabin AI, Hiester DS. Research with the Wechsler Intelligence Scales for adults: 1960-1965. *Psychol Bull*. 1966; 66(5):385-409.
15. Bus BA, Molendijk ML, Tendolkar I, Penninx BW, Prickaerts J, Elzinga BM et al. Chronic depression is associated with a pronounced decrease in serum brain-derived neurotrophic factor over time. *Mol Psychiatry*. 2015; 20(5):602-8.
16. Kontis D, Huddy V, Reeder C, Landau S, Wykes T. Effects of age and cognitive reserve on cognitive remediation therapy outcome in patients with schizophrenia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013; 21(3):218-30.
17. Gao K, Ganocy SJ, Gajwani P, Muzina DJ, Kemp DE, Calabrese JR. A review of sensitivity and tolerability of antipsychotics in patients with bipolar disorder or schizophrenia: focus on somnolence. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69(2):302-9.
18. Bennett S, Thomas AJ. Depression and dementia: cause, consequence or coincidence? *Maturitas*. 2014; 79(2): 184-90.
19. Angelucci F, Ricci V, Gelfo F, Martinotti G, Brunetti M, Sepede G et al. BDNF serum levels in subjects developing or not post-traumatic stress disorder after trauma exposure. *Brain Cogn*. 2014; 84(1):118-22.
20. Fiorentini A, Volonteri LS, Dragogna F, Rovera C, Maffini M, Mauri MC et al. Substance-induced psychoses: a critical review of the literature. *Curr Drug Abuse Rev*. 2011; 4(4):228-40.
21. Tunca Z, Ozerdem A, Ceylan D, Yalçın Y, Can G, Resmi H et al. Alterations in BDNF (brain derived neurotrophic factor) and GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor) serum levels in bipolar disorder: The role of lithium. *J Affect Disord*. 2014; 166:193-200.
22. Tan YL, Zhou DF, Cao LY, Zou YZ, Zhang XY. Decreased BDNF in serum of patients with chronic schizophrenia on long-term treatment with antipsychotics. *Neurosci Lett*. 2005; 382(1-2):27-32.
23. Lhullier AC, Moreira FP, da Silva RA, Marques MB, Bittencourt G, Pinheiro RT et al. Increased serum neurotrophin levels related to alcohol use disorder in a young population sample. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015; 39(1):30-3.
24. Engel D, Zomkowski AD, Lieberknecht V, Rodrigues AL, Gabilan NH. Chronic administration of duloxetine and mirtazapine downregulates proapoptotic proteins and upregulates neurotrophin gene expression in the hippocampus and cerebral cortex of mice. *J Psychiatr Res*. 2013; 47(6):802-8.
25. Kleine TO, Benes L, Zöfel P. Studies of the brain specificity of S100B and neuron-specific enolase (NSE) in blood serum of acute care patients. *Brain Res Bull*. 2003; 61(3):265-79.

Avaliação das Variáveis Laboratoriais de Distúrbios Minerais e Ósseo em Pacientes Submetidos à Hemodiálise

Evaluation of Laboratory Variables of Mineral and Bone Disorders in Patients Undergoing Hemodialysis

João Victor Pereira Assunção¹, Thuany Vulcão Raniéri Brito¹, Patrícia Brazão Cohen²

¹ Acadêmico – Universidade do Estado do Pará. Belém, PA, Brasil.

² Professora Doutora. – Universidade do Estado do Pará. Belém, PA, Brasil.

Resumo

Objetivo: Avaliar o perfil bioquímico laboratorial dos distúrbios minerais e ósseos (DMO) em pacientes com doença renal crônica (DRC) em hemodiálise em Belém-PA, em 2019. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, observacional, realizado no Laboratório Ruth Brazão após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, com coleta de dados referentes ao ano de 2019. Além dos marcadores já mencionados, foram coletados também idade, creatinina sérica e produto CaxP, para traçar o perfil dos pacientes. **Resultados:** 166 pacientes (55%) apresentaram níveis séricos aumentados de Cal, o qual representa fator de risco independente para desfechos adversos. Níveis de vitamina D, P e PTH também estavam alterados em 85,8%, 56% e 60,6% dos pacientes, respectivamente. O hiperparatireoidismo secundário grave e a diminuição da vitamina D contribuem para a isquemia miocárdica e elevam mortalidade. Nesse contexto, o PTH pode ter efeitos diretos e indiretos no sistema cardiovascular, e seus níveis possuem nítida associação com calcificação vascular. O produto CaxP foi o único parâmetro com maioria dos pacientes dentro da normalidade. **Conclusão:** O perfil bioquímico laboratorial dos DMO-DRC em pacientes em hemodiálise demonstrou pouca adequação aos valores recomendados pelas Diretrizes, com níveis séricos alterados de Cal, P, PTH, FA e vitamina D na maioria dos pacientes.

Palavras-chave: Insuficiência Renal Crônica; Doença Crônica; Diálise Renal

Abstract

Objective: To evaluate the biochemical laboratory profile of BMD in patients with CKD undergoing hemodialysis in Belém-PA, in 2019. **Methods:** This is a cross-sectional, retrospective, observational study carried out at the Ruth Brazão Laboratory after approval by the Ethics Committee in Research, with data from the year 2019. In addition to the markers already mentioned, age, serum creatinine and CaxP product were also collected, to build the patient's profile. **Results:** 166 patients (55%) had increased serum levels of Cal, which represents an independent risk factor for adverse outcomes. Levels of vitamin D, P and PTH were also altered in 85,8%, 56% and 60,6% of patients, respectively. Severe secondary hyperparathyroidism and decreased vitamin D contribute to myocardial ischemia and increase mortality. In this context, PTH can have direct and indirect effects on the cardiovascular system, and its levels have a clear association with vascular calcification. The CaxP product was the only parameter with most patients within the normal range. **Conclusion:** The biochemical laboratory profile of BMD-CKD in hemodialysis patients demonstrated little adequacy to the levels recommended by Guidelines, with altered serum levels of Cal, P, PTH, ALP and vitamin D in most patients.

Keywords: Renal Insufficiency Chronic; Chronic Disease; Renal Dialysis

Correspondência

João Victor Pereira Assunção

E-mail: joaovictorassuncao@live.com

Recebido em 17/03/2021

Aprovado em 14/03/2022

DOI: 10.21877/2448-3877.202202127

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é considerada uma enfermidade de elevada morbidade e mortalidade, e sua incidência e prevalência em estágio avançado têm aumentado no Brasil e em todo o mundo, sendo considerada atualmente, no cenário mundial, um dos maiores desafios à saúde pública.^(1,2) Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia, em 2017, o país apresentava uma estimativa de 126.583 pacientes em diálise. Em 2011, este número era de 91.314 e, em 2000, era de 42.695, com o número de pacientes mantidos em programas de diálise quase triplicando em menos de 20 anos.^(2,3)

A associação entre doença renal e óssea é conhecida desde o final do século XIX, porém, passou a ser mais compreendida nos últimos 40, anos quando o tratamento dialítico e o transplante renal prolongaram a sobrevida dos pacientes com DRC. Este aumento de sobrevida permitiu que se observassem as características e a evolução da doença óssea, considerada uma das complicações que mais aumentam as morbidades desses pacientes.⁽⁴⁾

Os distúrbios na homeostase do cálcio (Ca), do fósforo (P) e do paratormônio (PTH), atualmente englobados sob a nomenclatura de distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica (DMO-DRC), ocorrem precocemente nos pacientes com DRC e desempenham papel fundamental na fisiopatologia das doenças ósseas que acometem esses pacientes.^(5,6) Tais desordens do metabolismo são modificáveis e seu controle vai além da melhora da doença óssea, reduzindo complicações cardiovasculares secundárias à disfunção endotelial e miocárdica e à calcificação vascular, principais causas de morbidade e mortalidade na população com DRC em hemodiálise.⁽⁷⁾

A fosfatase alcalina (FA) é uma proteína secretada por osteoblastos e em outros tecidos do corpo, podendo ser utilizada como marcador de remodelação óssea, inclusive com melhor sensibilidade e especificidade da sua fração óssea em relação ao paratormônio, segundo alguns estudos. Também foi descrito que a análise da FA combinada ao PTH se mostrou melhor marcador para pacientes com ausência de hepatopatia e função hepática normal.⁽⁷⁾ Conjuntamente, os níveis séricos de PTH, Ca, P e FA são utilizados para orientar o tratamento da DMO-DRC.⁽⁶⁾

Com base nisso, o presente estudo se mostra crucial frente à escassez de pesquisas sobre a prevalência de DMO-DRC no Brasil, especialmente na Região Norte. Por tratar-se de um distúrbio que acomete diretamente a qualidade de vida dos

pacientes e aumenta o risco cardiovascular, acredita-se que seja importante detectar o percentual de pacientes acometidos.⁽⁸⁾ Dessa forma, a pesquisa teve como objetivo avaliar o perfil bioquímico laboratorial dos distúrbios minerais e ósseo em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise, em Belém-PA, no ano de 2019.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, observacional, realizado no Laboratório Ruth Brazão, em Belém – PA, no período de agosto de 2019 a setembro de 2020. Foram avaliados os laudos dos exames laboratoriais dos pacientes nefropatas em tratamento hemodialítico no ano de 2019. Foram incluídos todos os pacientes maiores de 18 anos nefropatas em tratamento hemodialítico, cujos laudos dos exames laboratoriais estiveram armazenados nos arquivos do Laboratório Ruth Brazão. Foram excluídos todos os pacientes que por qualquer razão (legal ou ética) não foi possível acessar os laudos dos seus exames.

No protocolo de pesquisa, foram coletados os seguintes dados: a idade, os níveis de creatinina sérica, de cálcio iônico (Caⁱ), de fosfatase alcalina (FA sérica), de 25-hidroxivitamina D (25-OH-vitamina D), de paratormônio (PTH), de fosfato sérico (P sérico) e o produto Ca total x Fósforo (para transformar o Ca em total, se multiplicará o mesmo por 8). Os dados para o preenchimento do questionário e banco de dados foram retirados dos laudos dos exames laboratoriais que estavam completos. Para fins de cálculo da taxa de filtração glomerular foi utilizada a fórmula de Cockcroft e Gault, a qual utiliza como variáveis a creatinina plasmática, o peso corporal, a idade e o gênero.

Posteriormente, os dados foram organizados em planilhas, tabelas e gráficos, e, em seguida, foi realizada a sua análise estatística.

ÉTICA

O estudo foi realizado segundo os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, respeitadas as Normas de Pesquisa envolvendo Seres Humanos (Rs. CNS 466/12) do Conselho Nacional de Saúde. Foi obtida aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado do Pará/ Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, sob Parecer de nº 3.766.231.

DISCUSSÃO

A doença renal crônica é classificada em cinco estágios, de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG), o que ajuda a guiar as intervenções terapêuticas e a monitorização de complicações. Conforme esperado, a maioria dos pacientes avaliados pelo estudo (72,85%) apresentavam-se no estágio 5 da DRC (Tabela 1), ou seja, com TFG <15 mL/min/1.73m², nível em que o tratamento prevê a inclusão da terapia de substituição renal, seja na forma de hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante renal.⁽⁹⁾

Tabela 1

Estadiamento, segundo a taxa de filtração glomerular, dos pacientes com doença renal crônica em hemodiálise, em Belém – PA, no ano de 2019.

TFG	N	%
Estágio 1	29	9,60
Estágio 2	3	0,99
Estágio 3 ^a	9	2,98
Estágio 3B	5	1,66
Estágio 4	36	11,92
Estágio 5	220	72,85

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Quanto à idade (Tabela 2), observou-se a maioria dos pacientes na faixa etária entre 30 a 59 anos (50,3%) e 60 a 79 anos (36,4%). A idade, por si só, atua como fator de risco para doença mineral óssea e ocorrência de fraturas. Associando isso à DRC, que traz consigo distúrbios metabólicos, menores níveis de atividade física e diminuição da massa muscular, percebe-se que esses pacientes estão em risco elevado para o desenvolvimento de complicações.⁽¹⁰⁾

Tabela 2

Faixas etárias dos pacientes com doença renal crônica em hemodiálise, em Belém – PA, no ano de 2019.

Faixa etária (anos)	N	%
18 a 29	31	10,3
30 a 59	152	50,3
60 a 79	110	36,4
Acima de 80	9	3

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Os níveis plasmáticos de cálcio iônico (Cal), fósforo (P) e paratormônio (PTH) são marcadores bioquímicos úteis para avaliar o risco de mortalidade na população de renais crônicos e definir a melhor abordagem terapêutica desses pacientes.

⁽⁵⁾ Com relação ao Cal (Tabela 3), 166 (55%) dos pacientes obtiveram níveis aumentados em relação ao recomendado pelas Diretrizes Brasileiras de Prática Clínica para o DMO-DRC, com mediana de 1,35 mmol/L ($p < 0,05$) (Tabela 4). Níveis séricos de Cal acima dos limites normais representam uma das desordens do DMO-DRC, correlacionadas com aumento do número de fraturas e da mortalidade, especialmente associada à doença cardiovascular. A exposição excessiva ao cálcio, seja pela dieta, medicações ou dialisado, pode ser prejudicial para todas os estágios de TFG, atuando como fator independente da presença de outros marcadores de risco, como a calcificação arterial.^(11,12)

Tabela 3

Achados laboratoriais de pacientes com doença renal crônica em hemodiálise, em Belém – PA, no ano de 2019.

Exame laboratorial	Normal n (%)	Alterado n (%)
Creatinina	25 (8,3)	277 (91,7)
Cal	136 (45)	166 (55)
PTH	119 (39,4)	183 (60,6)
Fósforo	133 (44)	169 (56)
Ca x Fósforo	215 (71,2)	87 (28,8)
25-OH-vitamina D	43 (14,2)	259 (85,8)
FA	89 (29,5)	213 (70,5)

Fonte: Protocolo de pesquisa.

Tabela 4

Valores médios, medianas e desvio padrão das concentrações séricas de Cálcio, Fósforo, Paratormônio, 25-OH-vitamina D e Cálcio x Fósforo, dos pacientes com doença renal crônica em hemodiálise, em Belém – PA, no ano de 2019.

Medidas	Cal	P	PTH	25-OH-vit D	Ca x P
Média	1,26	5,3	426,3	28	32
Mediana	1,35	4,6	538	34	44
Desvio padrão	0,17	1,05	502,5	12,1	9,8

Fonte: Protocolo de pesquisa.

A vitamina D tem papel importante na regulação do metabolismo mineral e ósseo, favorecendo a absorção intestinal de Ca e P, promovendo a mineralização óssea e inibindo a síntese e secreção de PTH. Sua deficiência está implicada na fisiopatologia do hiperparatireoidismo secundário (HPTS) e osteomalácia. No trabalho, notou-se que 259 pacientes (85,8%) possuíam níveis de 25-hidroxivitamina D abaixo dos valores de referência. Bastos et al.,⁽¹³⁾ em uma pesquisa realizada em Minas Gerais, encontraram que 75,8% dos pacientes com DRC avaliados possuíam níveis insuficientes ou deficientes de vitamina D. Estudo sobre fatores de risco para isquemia miocárdica em pacientes em hemodiálise demonstrou correlação entre HPTS grave e níveis séricos diminuídos de vitamina D com uma baixa razão de viabilidade subendocárdica, o que se traduz como maior risco cardiovascular para esses pacientes.⁽¹⁴⁾

Quanto ao fósforo sérico, verificou-se que a maioria apresentou níveis alterados acima de 4,5mg/dL (56%). A mediana de 4,60mg/dL também está acima do padrão de normalidade ($p=0,0401$). Em estudo com dados do Registro Brasileiro de Biópsias Ósseas (REBRABO), a hiperfosfatemia foi encontrada em 55% dos pacientes, valor compatível com o presente estudo.⁽¹⁵⁾ Vale ressaltar que, apesar do ponto de corte de 4,5mg/dL, em pacientes dialíticos níveis séricos de fósforo de até 5,5mg/dL são aceitáveis. A hiperfosfatemia na DRC resulta de fatores como: redução da depuração de P, ingesta excessiva e estado da remodelação óssea. Esse fato está associado com morbidade e mortalidade em pacientes renais crônicos, principalmente relacionadas aos eventos cardiovasculares.⁽¹¹⁾ Anormalidades no fósforo sérico, assim como no cálcio e no PTH, foram correlacionadas com menor sobrevida em pacientes dialíticos.⁽¹⁶⁾

Sobre o produto Ca x P, verificou-se que 71,2% dos pacientes apresentaram níveis adequados (<55). A mediana foi de $44\text{mg}^2/\text{dL}^2$, dentro do limite de normalidade. Estudo de Lehmkuhl et al.⁽⁵⁾ verificou que os valores elevados de Ca x P foram uma das características dos pacientes que vieram a óbito dentro da população estudada. Assim, o produto Ca x P está associado à progressão e à sobrevida de renais crônicos e é um fator preditivo de risco de mortalidade nesses pacientes.

Nos pacientes em diálise, a calcificação vascular está relacionada com hipercalcemia, hiperfosfatemia, Ca x P elevado, HPTS e ingestão excessiva de Ca e, portanto, associados com mortalidade cardiovascular.⁽¹¹⁾ No presente estudo, verificou-se que 60,6% dos pesquisados apresentaram níveis de PTH

fora do alvo preconizado pelas Diretrizes. A mediana (538mg/mL) encontra-se acima do padrão de normalidade ($p<0,05$).

O efeito do PTH no sistema cardiovascular não é totalmente explicado pela potencialização dos estados de hipercalcemia e hiperfosfatemia. Esse hormônio provavelmente atua na remodelação cardíaca e, portanto, sobre a morfologia e a função deste órgão, com efeitos diretos e indiretos em cardiomiócitos, células endoteliais, células musculares lisas e fibroblastos.^(2,17) A doença óssea adinâmica, que cursa com PTH baixo, também se associa nitidamente com o risco de desenvolvimento de calcificação vascular.⁽²⁾ Estudos indicam que este processo de calcificação está relacionado ao aumento da rigidez arterial, o que por sua vez eleva a pós-carga ventricular esquerda, com risco de hipertrofia de ventrículo esquerdo e menor perfusão coronariana.⁽¹⁷⁾ Participa também desse processo o fator de crescimento de fibroblasto-23 (FGF-23), produzido por células ósseas e envolvido na DMO-DRC.⁽⁶⁾

CONCLUSÃO

O perfil bioquímico laboratorial dos distúrbios minerais e ósseo em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise demonstra dificuldade na adequação aos valores de referência propostos pelas Diretrizes para DMO-DRC, com a maioria dos pacientes estudados apresentando níveis séricos alterados de cálcio iônico, fósforo, paratormônio, fosfatase alcalina e 25-hidroxivitamina D. Tais achados demonstram a dificuldade na otimização do tratamento, apesar da fisiopatologia e das alterações bioquímicas da doença serem bem abordadas na literatura.

O controle do distúrbio mineral e ósseo é fundamental para minimizar complicações, prevenir a doença cardiovascular e reduzir as taxas de mortalidade em pacientes renais crônicos. Os fatores de risco do DMO são múltiplos, aditivos e incidem precocemente na evolução da DRC. Portanto, a monitoração contínua e medidas preventivas e terapêuticas devem ser instituídas na tentativa de minimizar os danos ao sistema cardiovascular e diminuir a mortalidade dessa população.

SUPORTE FINANCEIRO

A pesquisa foi desenvolvida dentro do Programa de Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC), sendo contemplada com bolsa PIBIC/UEPA.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à equipe do Laboratório Ruth Brazão, em especial a Dra. Patrícia Brazão Cohen, pelo auxílio para a realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon JR, Martins CT. Inquérito brasileiro de diálise crônica 2016. *J Bras Nefrol*. 2017 Sep;39(3):261-6. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20170049>.
- Custódio MR, Canziani MEF, Moysés RMA, Barreto FC, Neves CL, Oliveira RB, et al. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário em pacientes com doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2013 Dec;35(4):308-22. doi: 10.5935/0101-2800.20130050.
- Thomé FS, Sesso RC, Lopes AA, Lugon JR, Martins CT. Brazilian chronic dialysis survey 2017. *J Bras Nefrol*. 2019 Jun;41(2):208-14. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0178>.
- Jorgetti V. Visão geral da doença óssea na doença renal crônica (DRC) e nova classificação. *Braz J Nephrol*. 2008;30(1 Suppl 1):4-5.
- Lehmkuhl A, Maia AJM, Machado MO. Estudo da prevalência de óbitos de pacientes com doença renal crônica associada à doença mineral óssea. *J Bras Nefrol*. 2009; 31(1):10-7.
- Custódio MR. DMO-DRC no Brasil: a distância entre a realidade e as diretrizes recomendadas [editorial]. *J Bras Nefrol*. 2018;40(1):4-5.
- Oliveira RA. Avaliação do metabolismo mineral de pacientes com doença renal crônica em diálise peritoneal: correlação entre parâmetros clínicos, bioquímicos e de histologia óssea. São Paulo. Tese [Doutorado em Ciências] – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2014.
- Tomich GM, Milhomem BM, Araújo CS, Sousa PPS, Coelho TA, Ginani GF, et al. Hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica em pacientes em diálise no Pará – Brasil. *Semina Cien Biol Saúde*. 2015;36(2):67-74.
- Ammirati AL. Chronic kidney disease. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66(Suppl 1):s03-s09. doi: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.s1.3>.
- Damasiewicz M, Nickolas TL. Rethinking bone disease in kidney disease. *JBMR Plus*. 2018 Jun;2(6):309-22. doi: 10.1002/jbm4.10117.
- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
- Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) guideline update: what's changed and why it matters. *Kidney Int*. 2017 Jul;92(1):26–36. doi: 10.1016/j.kint.2017.04.006.
- Bastos JA, Andrade LCF, Ferreira AP, Barroso EA, Daibert PC, Barreto PLS, et al. Níveis séricos de vitamina D e periodontite crônica em pacientes com doença renal crônica. *J Bras Nefrol*. 2013 Mar;35(1):20-6. doi: <https://doi.org/10.5935/01012800.20130004>.
- Silva BC, Sanjuan A, Costa-Hong V, Reis L, Gracioli F, Consolim-Colombo F, et al. Factors associated with subendocardial ischemia risk in patients on hemodialysis. *J Bras Nefrol*. 2016 Sep;38(3):320-6. doi: <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20160049>.
- Carbonara CEM, Reis LM, Quadros KRS, Roza NAV, Sano R, Carvalho AB, et al. Renal osteodystrophy and clinical outcomes: data from the brazilian registry of bone biopsies - REBRABO. *Braz J Nephrol*. 2020 Jun;42(2):138-46. doi: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2019-0045>.
- Abrita RR, Pereira BS, Fernandes NS, Abrita R, Huaira RMNH, Bastos MG, et al. Evaluation of prevalence, biochemical profile, and drugs associated with chronic kidney disease-mineral and bone disorder in 11 dialysis centers. *J Bras Nefrol*. 2018 Mar;40(1):26-34. doi: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-3527>.
- Karohl C. Risk factors associated with subendocardial ischemia in hemodialysis patients [editorial]. *J Bras Nefrol*. 2016 Sep;38(3):275-6.



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 complementar à referência como suporte do documento ou tradução de alguma expressão deve ser adicionada entre [colchetes].

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

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

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



AGENDA 2024

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).

pncq.org.br/cursos

O software e o curso **PNCQ Gestor** auxiliam seu laboratório nesse processo!

ONDE	São Paulo/SP
QUANDO	11 e 12/01
ONDE	Belo Horizonte/MG
QUANDO	25 e 26/01
ONDE	Salvador/BA
QUANDO	22 e 23/02
ONDE	Rio de Janeiro/RJ
QUANDO	07 e 08/03
ONDE	Fortaleza/CE
QUANDO	21 e 22/03

ONDE	Cuiabá/MT
QUANDO	04 e 05/04
ONDE	Uberlândia/MG
QUANDO	18 e 19/04
ONDE	Curitiba/PR
QUANDO	09 e 10/05
ONDE	Santa Maria/RS
QUANDO	23 e 24/05
ONDE	Natal/RN (pré 49º CBAC)
QUANDO	14 e 15/06

ONDE	Foz do Iguaçu/PR
QUANDO	01 e 02/08
ONDE	Campinas/SP
QUANDO	15 e 16/08
ONDE	Porto Seguro/BA
QUANDO	29 e 30/08
ONDE	Vitória/ES
QUANDO	12 e 13/09
ONDE	Florianópolis/SC
QUANDO	26 e 27/09

ONDE	João Pessoa/PB
QUANDO	03 e 04/10
ONDE	Goiânia/GO
QUANDO	17 e 18/10
ONDE	Ribeirão Preto/SP
QUANDO	07 e 08/11
ONDE	Porto Alegre/RS
QUANDO	21 e 22/11
ONDE	Joinville/SC
QUANDO	28 e 29/11

O INVESTIMENTO INCLUI:

Software
PNCQ Gestor
Versão 8.0*

CURSO
Presencial

CONSULTORIA
por e-mail

*em atendimento aos requisitos do Manual do SNA-DICQ 8ª ed. e da RDC 786:2023 da ANVISA.



INSCREVA-SE

pncq.org.br/cursos

Condições especiais para os laboratórios que já possuem o software - consulte-nos

Descontos na Acreditação inicial do SNA-DICQ



Se você se interessou,

preencha agora mesmo a ficha de pré-inscrição.

Precisamos de um número mínimo de interessados PARA CONFIRMAR A REALIZAÇÃO DO CURSO!

Não é necessário pagar nada agora!



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