

RBAC

REVISTA BRASILEIRA DE ANÁLISES CLÍNICAS

SUMÁRIO

Avaliação de clone da Hemoglobinúria Paroxística Noturna em pacientes com Anemia Aplástica.....	247
<i>Diogo Castelo Branco Alves Torres, Maria Amélia Batista Neves, Joel Henrique Teles dos Santos, Ana Elita de Brito, Rosane Costa Porto de Araújo, Cintia Gonsalves de Faria Machado</i>	
Evaluation of Paroxysmal Nocturnal Clone in patients with Aplastic Anemia	
Incidência de enterobactérias produtoras de betalactamase de espectro estendido (ESBL) em um hospital do município de Duque de Caxias - RJ.....	251
<i>Sérgio Barboza dos Santos</i>	
Incidence of beta-lactamase producing Enterobacteriaceae extended spectrum (ESBL) in a hospital in the city Duque de Caxias-RJ	
Determinação laboratorial e aplicação clínica dos parâmetros de volume plaquetário.....	257
<i>Samuel Ricardo Comar; Paulo Henrique da Silva</i>	
Laboratorial determination and clinical application of platelet volume parameters	
O peptídeo-c como indicador de resistência à insulina em pacientes HIV positivos com TARV.....	267
<i>Andréa S. Kramer; Eduardo Sprinz; Alexandre Ramos Lazzarotto</i>	
The c-peptide as indicating of insulin resistance in HIV-infected patients with haart	
Padronização e validação de metodologia para verificação de permeabilidade intestinal utilizando cromatografia gasosa.....	271
<i>Jacqueline Nakau Mendonça; Nilian Carla Silva Souza, Guilherme Vannucchi Portari, Julio Sérgio Marchini, Paula Garcia Chiarello & Alceu Afonso Jordão Júnior</i>	
Standardization and validation of methodology for verification of intestinal permeability using gas chromatography	
Infecções do Trato Urinário: análise da frequência e do perfil de sensibilidade da <i>Escherichia coli</i> como agente causador dessas infecções.....	275
<i>Ana Rosa de Oliveira Ramos Martins Amadeu, Joaquim Soares Sucupira, Rhosemberg Martins Moreira de Jesus e Mariana Lima Prata Rocha</i>	
Urinary tract infection: frequency analyse and susceptibility profile of <i>Escherichia coli</i>	
Identificação das leveduras do gênero <i>Candida</i> pelo método cromógeno CHROMagar® <i>Candida</i> obtidas de pacientes com infecção das vias urinárias.....	279
<i>Ana Paula de Col, Daiani Cristina Savi & Sideney Becker Onofre</i>	
Identification of <i>Candida</i> yeast obtained from patients with urinary tract infection by the CHROMagar® <i>Candida</i> chromogenic method	
<i>Isospora belli</i>: aspectos clínicos e diagnóstico laboratorial.....	283
<i>Diana Ana Pereira, Juliano Damin, Lenilza Mattos Lima, Raquel Wolff Uliano</i>	
<i>Isospora belli</i>: clinics aspects and laboratory diagnosis	
Taxa de Mortalidade e Morbidade por <i>Diabetes Mellitus</i>.....	287
<i>Carollina Schneider, Fernanda Mossmann, Franciele Coletti, Mariana Possas e Michele Daut</i>	
Rate of Morbidity and Mortality from <i>Diabetes Mellitus</i>	
Aspectos Epidemiológicos da Febre Clássica da Dengue, em Giruá - RS.....	289
<i>Carla Juliana Baroni; Tiago Bittencourt de Oliveira</i>	
Epidemiological Aspects of the Dengue Fever in the Giruá, RS	
Análise comparativa do perfil lipídico de homens do estado de Pernambuco em relação às III e IV diretrizes brasileiras sobre dislipidemias.....	295
<i>Bianka Santana dos Santos, Mário Ribeiro de Melo Junior, Marcelo Henrique Santos Paiva, Adenor de Almeida Pimenta Filho, Tiago Ferreira da Silva Araújo, Ewerton Gomes Florêncio, Amanda Priscila Amâncio, Carlos Renato França de Carvalho Mota, Conrado Bastos Batista, Maria Dorotéia Ferreira de Andrade Miranda, Carmem Juliana da Silva Costa, Vera Lúcia de Menezes Lima</i>	
Comparative analysis of lipid profile in men from Pernambuco State, according to III and IV Brazilian Dyslipidemias Guidelines	
Análise soropidemiológica da toxoplasmose em universitários.....	299
<i>Yamamoto, Yoshimi Imoto; Mourad, Amouni Mohmoud; Prescendo, Fabiana Rubino; Ribeiro, Kleber da Silva; Oliveira, Caroline Barbosa & Garcia, Rômulo Santiago de Lima</i>	
Seroepidemiological survey of <i>Toxoplasma gondii</i> infection among students of a university	
Desvendando a psoríase.....	303
<i>Ana Paula Rodrigues, Raquel Maria Teixeira</i>	
Revealing the psoriasis	
Prevalência e perfil de resistência de micro-organismos em infecções do trato urinário diagnosticados em pacientes ambulatoriais em Santa Maria, Rio Grande do Sul.....	311
<i>Roberto Christ Vianna Santos, Djelnes Roni Klein & Marta Duarte</i>	
Prevalence and resistance profile of micro-organisms in urinary tract infections diagnosed in patients clinics in Santa Maria, Rio Grande do Sul	
Triagem por exames clínicos de idosos residentes no asilo Santo Antônio no município de Cruz Alta - RS.....	315
<i>BERNARDI, Anie Schiavo; FRIEDRICH, Lenara Wastowski; RIZZI, Caroline</i>	
Screening for clinical tests of elderly residents in asylum in town of Santo Antonio Cruz High - RS	

4

VOLUME 41

2009



Prezados colegas,

Chegamos ao final de mais um glorioso ano para a Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, para a área laboratorial e para os que aproveitaram este ano para o seu desenvolvimento profissional junto conosco. Em 2009, a SBAC deu início a uma série de projetos voltados para a melhoria da qualidade laboratorial. Fizemos isso em duas frentes importantes: ampliação das nossas instalações e difusão do conhecimento seja na área técnica, científica ou em gestão de laboratórios.

Quanto a melhoria da qualidade, investimos mais de 6 milhões de reais na construção de uma nova sede para o PNCQ, Programa Nacional de Controle de Qualidade, provedor de ensaios de proficiência para laboratórios clínicos e banco de sangue, patrocinado pela SBAC.

Uma nova sede, maior e mais estruturada, com equipamentos de ponta e em plena condição de atender a crescente evolução do mercado e do próprio PNCQ, que conta hoje com mais de 3400 laboratórios participantes. Hoje, posso lhes assegurar, que o nosso PNCQ figura entre os maiores e mais modernos centros de proficiência laboratorial do mundo. Mas não paramos nisso.

Como sociedade científica, temos a clara preocupação em desenvolver o conhecimento individual e coletivo de nossos associados para que possam enfrentar os dias competitivos que estamos vivendo e por isso mesmo criamos em 2008 um projeto que culminou na criação do mais atualizado e importante centro de formação especializada na área laboratorial: O Centro de Pós-Graduação da nossa Sociedade, o CPG SBAC.

A criação deste pólo de excelência de ensino, que hoje ocupa a antiga sede do PNCQ, atinge a primeira finalidade de nossos objetivos desde que assumi a presidência da SBAC que é o de desenvolver os profissionais da área laboratorial através da elevação de seu grau de conhecimento. E estamos conseguindo fazer isso com turmas sendo trabalhadas tanto no Rio de Janeiro quanto com outras pelo Brasil.

Também investimos maciçamente na difusão do conhecimento à distância. Criamos em janeiro deste ano, o Programa de ensino a distância mais desenvolvido tecnologicamente em nossa área: o Programa SBAC E-Learning já desenvolveu cursos pela internet, todos disponibilizados a um baixo custo para os participantes, que já foram assistidos por mais de 16000 pessoas desde a sua criação. Um recorde na área educacional.

E para concluir, continuamos investindo maciçamente em nossos congressos tornando-os melhores a cada edição. Com palestrantes de ponta, seja na vanguarda do conhecimento ou na formação deste com conhecimentos claros e com expositores que realmente possam oferecer vantagens comerciais aos nossos participantes, temos transformado o Congresso Brasileiro de Análises Clínicas em uma importante referência mercadológica, técnica e científica em nosso país.

Tivemos em 2009, um importante desafio que foi o 36º CBAC em Porto Alegre, exatamente por ser o primeiro grande congresso da SBAC logo após o IFCC WordLab 2008, ocorrido em Fortaleza no ano passado e que se tornou um marco na história mundial quando a referência é congresso na área da saúde. Mas, com muito empenho e esforço, conseguimos surpreender e fazer um congresso ainda melhor e que não deixou absolutamente nada a desejar.

Realizamos ainda dois outros congressos regionais, um em Vila Velha, no Espírito Santo, e outro em Recife, em Pernambuco, ambos com o sucesso já esperado por todos. Além disso, realizamos e participamos de uma série de pequenos eventos, como cursos, jornadas e simpósios em várias capitais, com a participação de nossos assessores científicos. Ou seja, não paramos um momento sequer apenas para fazer com que, junto com cada um dos nossos associados, possamos construir e consolidar um futuro melhor para a área laboratorial brasileira.

No momento, estamos preparando o 37º Congresso Brasileiro de Análises Clínicas, que se realizará no período de 16 a 20 de maio de 2010 na cidade de Goiânia, minha terra natal, que os acolherá com muito carinho e hospitalidade.

Espero ver vocês todos por lá.

Um Feliz Natal e um 2010 radiante.

Ulisses Tuma,
Presidente da SBAC

Diretor Responsável

Prof. Mateus Mandu de Souza

Vice-Diretor

Prof. João Ciribelli Guimarães

Este periódico é órgão oficial da SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANÁLISES CLÍNICAS – SBAC, e destinado à divulgação de trabalhos científicos, observações pessoais, informações de interesse geral em defesa da classe dos que militam no ramo das análises clínicas, constituindo elo de união dos profissionais e fonte de estímulo na aquisição de conhecimentos que melhor os capacitem no desempenho da profissão, em benefício da comunidade.

Assinatura Anual: R\$ 140,00
Exterior US\$ 80,00

Indexada no LILACS – www.bireme.br
http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online
Portão periódicos – www.periodicos.capes.gov.br
Classificação CAPES: Nacional B - Engenharias III e IV, Interdisciplinar, Odontologia, Ciências Biológicas III, Medicina I, II e III, Medicina Veterinária e Saúde Coletiva
www.capes.gov.br - http://qualis.capes.gov.br/webqualis/ConsultaPeriodicos.faces

Tiragem: 5500 exemplares

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

Citologia – Dra. Rita Maria Amparo Bacelar Palhano (MA), Dr. Celso Rubens Loques Mendonça (RJ), Dr. André Valpassos Pacifici Guimarães (RJ) Dr. Carlos Eduardo Queiroz Lima (PE), Dra. Rita Goreti Amaral (GO), Dr. Alexandre Sherley Casimiro Onofre (SE), Dra. Silvia Helena Rabelo Guimarães (GO)

Controle de Qualidade – Dr. José Abol Corrêa (RJ), Dr. Luís Fernando Barcelos (RS)

Endocrinologia – Dr. Carlos Alberto Camargo (SP), Dra. Ana Maria Menezes (SP)

Toxicologia – Dra. Regina Helena Queiroz (SP), Dra. Maria da Graça Almeida (RN)

Microbiologia – Dr. Antônio Márcio Lopes (MG), Dr. João Ciribelli Guimarães (RJ), Dr. Estevão José Colnago (RJ), Dr. Amauri Simonetti (RS), Dra. Cassia Maria Zoccoli (SC), Dra. Carmen Paz Oplustil (SP), Dra. Raissa Mayer R. Catão (PB)

Imunologia – Dr. Mateus Mandu de Souza (RJ), Dr. Paulo Jaconi Saraiva (RS), Dr. Antônio Walter Ferreira (SP), Dra. Adelaide José Vaz (SP), Dra. Sílvia Fernandes R. da Silva (CE)

Parasitologia – Dr. Antônio Pedro Soares (MG), Dr. Geraldo Atilio De Carli (RS), Dr. Jerolino Lopes Aquino (MT)

Micologia – Dr. Paulo Murillo Neufeld (RJ), Dra. Maria José Gianini (SP), Dra. Regina Célia Candido (SP)

Biologia Molecular – Dr. Mario Hiroyuki Hirata (SP), Dr. Rosário Dominguez Crespo Hirata (SP), Dr. Marcello Ávilla Mascarenhas (RS), Dra. Kelly Melo (SP), Dra. Maria Elizabeth Menezes (SC), Dra. Maristela Ocampos (SC)

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

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ANÁLISES CLÍNICAS®

FILIAÇÃO

IFCC - INTERNATIONAL FEDERATION OF CLINICAL CHEMISTRY AND LABORATORY MEDICINE
COLABIOCLI - CONFEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA
ABNT - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS
CLSI - CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE
AMN - ASOCIACION MERCOSUR DE NORMALIZACION
ONA - ORGANIZAÇÃO NACIONAL DE ACREDITAÇÃO

Rua Vicente Licínio, 99 • Tel.: (0XX21) 2187-0800 • Fax: (0XX21) 2187-0805
Rio de Janeiro • RJ • 20270-902
Home page: www.sbac.org.br • e-mail: geral@sbac.org.br

Diretoria Presidente

Dr. Ulisses Tuma (GO)

Vice-Presidente

Dr. Irineu Keiserman Grinberg (RS)

Secretária Geral

Drª Elvira Maria Loureiro Colnago (RJ)

Secretário

Dr. Jerolino Lopes Aquino (MT)

Tesoureiro

Dr. Estevão José Colnago (RJ)

Tesoureiro Adjunto

Dr. Francisco Edison Pacifici Guimarães (RJ)

MEMBROS DO CONSELHO FISCAL

Titulares: Prof. João Ciribelli Guimarães (RJ), Dra. Geruza Maria Caldas Maia (RN), Dr. Francisco Einstein do Nascimento (CE)

Suplente: Dr. Luiz Arno Lauer (RS), Dr. José Ronaldo Cardoso (MG) e Dr. Marcelo Pilonetto (PR)

COMISSÃO DE NORMAS E HABILITAÇÃO

Coordenação: Dr. Celso Rubens L. Mendonça (RJ)

Membros: Dr. Estevão José Colnago (RJ), Prof. João Ciribelli Guimarães (RJ), Dr. Luiz Fernando Barcelos (RS), Prof. Mateus Mandu de Souza (RJ), Dr. Nadilson da Silva Cunha (RJ), Dr. Willy Carlos Jung (SC), Dra. Elvira Maria Loureiro Colnago (RJ)

DIRETORA DE CURSOS

Dra. Elvira Maria Loureiro Colnago (RJ)

REPRESENTANTES:

IFCC: Prof. João Ciribelli Guimarães (RJ), Dr. Ulisses Tuma (GO)

COLABIOCLI: Dr. Ulisses Tuma (GO), Dr. José Abol Corrêa (RJ)

AMN - Asociacion Mercosur de Normalización:

Dr. Irineu Keiserman Grinberg (RS), Dr. José Abol Corrêa (RJ), Dr. Luiz Fernando Barcelos (RS) e Dr. Mateus Mandu de Souza (RJ)

ONA – Organização Nacional de Acreditação:

Dr. José Abol Corrêa (RJ)

Governamental: Dr. Ulisses Tuma (GO), Dr. José Abol Corrêa (RJ), Dr. Irineu Keiserman Grinberg (RS)

PROGRAMA NACIONAL DE CONTROLE DA QUALIDADE

Coordenação:

Dr. José Abol Corrêa (RJ)
Assessores: Dr. André Valpassos Pacifici Guimarães (RJ), Dr. Celso Rubens Loques Mendonça (RJ), Dra. Elvira Maria Loureiro Colnago (RJ), Dr. Estevão José Colnago (RJ), Dr. Francisco Edison Pacifici Guimarães (RJ), Prof. João Ciribelli Guimarães (RJ), Dr. Marcos Kneip Fleury (RJ), Dra. Maria Isabel Figueiras Neufeld (RJ), Prof. Mateus Mandu de Souza (RJ), Dr. Nadilson da Silva Cunha (RJ), Dr. Paulo Murillo Neufeld (RJ), Dra. Thais Lisboa Machado (RJ), Dr. Robson Ferreira Ferraz Santos (RJ), Dr. Guilherme dos Santos e Santos (RJ), Dra. Maria Elizabeth Menezes (SC), Dra. Maristela Ocampos (SC)

COMISSÃO DE CONGRESSOS

Membros: Dr. Álvaro Largura (PR), Prof. Carlos Adalberto de Camargo Sannazzaro (SP), Dr. José Abol Corrêa (RJ), Dr. Tarcísio de Oliveira Moura (PE), Dr. Ulisses Tuma (GO), Dr. Elias José Cury Júnior (GO), Dra. Maria Ordália Ferro Barbosa (GO)

INFORMATIVO DA SBAC

Membros: Dr. Antônio Jaguaribe Neto (RJ), Dr. Estevão José Colnago (RJ), Prof. João Ciribelli Guimarães (RJ), Dr. José Abol Corrêa (RJ), Prof. Raimundo Diogo Machado (RJ), Dr. Willy Carlos Jung (SC)

CONSELHO DELIBERATIVO

Membros Natos: Prof. Ediláudio Luna de Carvalho (PB), Dr. Evanyr Seabra Nogueira (RJ), Prof. João Ciribelli Guimarães (RJ), Dr. José Abol Corrêa (RJ), Prof. Mateus Mandu de Souza (RJ), Dr. Nadilson da Silva Cunha (RJ), Dr. Ney Haushahn (RJ), Dr. Willy Carlos Jung (SC), Dr. Francisco Edison Pacifici Guimarães (RJ) Dr. Humberto Marques Tiburcio (MG)

REGIONAIS DA SOCIEDADE

Bahia: Presidente: Dr. Mário Martinelli Júnior - Vice-Presidente: Dr. Petrônio Primo Coelho - Secretário: Dr. Anderson Lobo Alvim - Tesoureiro: Dr. Luiz Roberto de Carvalho; **Ceará:** Presidente: Dr. Francisco Einstein do Nascimento - Vice Presidente: Dra. Maria Guilhermina J. Rodrigues - Secretária Geral: Dra. Maria do Socorro Nogueira Sousa - Secretário Adjunto: Dr. José Antonio Perez Silveira - Tesouraria: Geral: Dra. Zirlane Castelo Branco Coelho; **Distrito Federal:** Presidente: Dr. Antônio Alves de Sousa - Vice-Presidente: Dr. Paulo Roberto Sabino Júnior - Secretário: Dr. José Persival Rico - Tesoureiro: Dr. Hélio José de Araújo; **Goiás:** Presidente: Dr. Elias José Cury Júnior - Vice-Presidente: Dr. Ulisses Tuma - Secretária: Dra. Cristina Lobo Batista de A. Bastos - Tesoureira: Dra. Maria Ordália Ferro Barbosa; **Minas Gerais:** Presidente: Dr. José Ronaldo Cardoso - Vice-Presidente: Dr. José Alair Couto - Secretário: Dr. Vicente Odaíl de Souza Espindola - Tesoureiro: Dr. Glaucio de Paulo B. Silveira; **Paraná:** Presidente: Dr. Paulo Roberto Hatschbach - Vice-Presidente: Dr. Oscar Pereira Júnior - Secretário: Dr. Samuel Ricardo Comar - Tesoureiro: Dra. Mauren Iser A. de Oliveira; **Pernambuco:** Presidente: Dr. Jurandi David da Silva - Vice-Presidente: Dr. José Araújo de Carvalho - Vice-Presidente - 1º. secretária - Dra. Lourdes Cleide Morais de Souza - 1º. Tesoureiro - Dr. Cupertino Avelino da Silva; **Rio Grande do Norte:** Presidente: Dra. Lenira da Silva Costa - Vice Presidente: Dra. Andréa Luciana Araújo da Cunha Fernandes - Secretária Geral: Dra. Maria Josineide Silva Cesário - Secretária: Dra. Maria Josineide da Silva Cesário - Tesoureira: Dra. Geruza Maria Caldas Maia - Tesoureira Adjunta: Dra. Maria da Conceição S. Fernandes; **Rio Grande do Sul:** Presidente: Dr. Luiz Arno Lauer - Vice-Presidente: Dr. Antônio do Amaral Batista - Conselho Fiscal: Drª. Carmem Pilla e Vera Santa Fê - Suplentes: Drª. Alzira Resende do Carmo Aquino e Dr. Marcelo Ávilla Mascarenhas - Tesoureiro: Dr. Diogo André Pilger; **Santa Catarina:** Presidente: Dr. Caio Roberto Salvino - Vice-Presidente: Dra. Janeth Medeiros - Secretário: Dr. Alessandro Conrado de Oliveira Silveira - Tesoureiro: Dr. Célio Rogério Ramos Filho.

DELEGADOS DA SOCIEDADE

Alagoas: Dr. José Pereira Mendes Júnior; **Amazonas:** Dr. João Avelino Neto, Dra. Karla Regina Lopes Elias; **Espírito Santo:** Dr. Henrique Tommasi Netto; **Maranhão:** Dra. Rita Maria do A. B. Palhano; **Mato Grosso:** Dr. Jerolino Lopes Aquino; **Mato Grosso do Sul:** Dr. João Batista da Costa Neto; **Pará:** Dr. Sérgio Luiz Vasconcelos do Vale; **Paraíba:** Dra. Tereza Cristina Davi Marques; **Piauí:** Dr. Glouberg Nobrega dos Santos; **Rondônia/Acre:** Dra. Alba Lucia Cordeiro Alves; **São Paulo:** Dr. Gabriel de Souza Lima Oliveira; **Sergipe:** Dra. Maria da Conceição L. Oliveira; **Tocantins:** Dr. Francisco Wellington Macedo.

Avaliação de clone da Hemoglobinúria Paroxística Noturna em pacientes com Anemia Aplástica

Evaluation of Paroxysmal Nocturnal Clone in patients with Aplastic Anemia

Diogo Castelo Branco Alves Torres¹; Maria Amélia Batista Neves¹; Joel Henrique Teles dos Santos¹; Ana Elita de Brito¹; Rosane Costa Porto de Araújo¹ & Cíntia Gonsalves de Faria Machado^{1,2}

RESUMO - A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN), resulta de mutação somática no gene PIG-A e compromete a ancoragem na membrana dos antígenos protetores da lise, CD55 e CD59. A Anemia Aplástica (AA) caracteriza-se por medula óssea hipocelular e pancitopenia periférica, cerca de 20 a 25% dos pacientes com AA possuem clone HPN ao diagnóstico. Este trabalho avaliou a presença de clone HPN na AA, utilizando a Citometria de Fluxo (CMF) e associando a severidade da aplasia com o tamanho do clone. Foram estudados 22 pacientes com AA e os critérios de Camitta definiram a severidade da aplasia. Os antígenos CD55 e CD59 foram quantificados em granulócitos de pacientes e doadores sadios e os resultados avaliados por porcentagem e Intensidade Média de Fluorescência (IMF). Considerou-se portador de clone HPN paciente com deficiência $\geq 10\%$. Cinco pacientes apresentaram clone HPN $\geq 10\%$, com mediana de deficiência para o CD55 de 29,2% e para o CD59 de 24,9%. Por IMF, a mediana para o CD55 foi de 7,3, e para o CD59, 14,9. A relação entre AA severa e clone HPN foi de 3:1. A CMF comprovou ser padrão ouro para detecção de clone HPN. Percentualmente, a expressão dos dois antígenos não evidenciou diferença significativa, mas com a IMF, que é mais sensível, observou-se maior deficiência do CD55. A relação inversa entre severidade da aplasia e presença de clone significativo reforça o conceito de resistência de células HPN à agressão linfocitotóxica presente na AA.

PALAVRAS-CHAVE - HPN; Anemia Aplástica; Citometria de Fluxo.

SUMMARY - Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH), results from a somatic mutation of the PIG-A gene and undertakes the anchoring of the membrane proteins protectors of lysis, as CD55 and CD59. Aplastic Anemia (AA) is characterized by hypocellular bone marrow and pancytopenia, around 20 to 25% of the patients with AA have PNH clone at the diagnosis. This study evaluate the presence of PNH clone in AA, using Flow Cytometry (FC) and associating the severity of AA with the clone size. Twenty two patients with AA were studied and the Camitta's criteria defined the AA severity. The proteins CD55 and CD59 were quantified from patients and healthy donors's granulocytes and the results were evaluated by percentage and Mean Fluorescence Intensity (MFI). Were considered carrier of a significant PNH clone patients who showed a clone $\geq 10\%$. Five patients showed PNH clone $\geq 10\%$, with mean of deficiency for CD55 of 29,2% and to the CD59 of 24,9%. By MFI, the mean to the CD55 was 7,3 and to the CD59, 14,9. The relationship between severe AA and PNH clone was 3:1. FC was proved to be the gold standard to the detection of PNH clone. By percentage, both proteins expression didn't showed a significative difference, but with the MFI, was observed greater deficiency of CD55. The reverse relation between the severity of AA and the presence of PNH clone reinforces the concept of PNH cells resistance to the lymphocytotoxic aggression in the AA.

KEYWORDS - PNH; Aplastic Anemia; Flow Cytometry.

INTRODUÇÃO

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma alteração da célula tronco hematopoética resultante de uma mutação somática no gene PIG-A, localizado no cromossomo X. Esse gene está envolvido na síntese do glicosilfosfatidil-inositol (GPI), âncora de vários antígenos de membrana, como as proteínas CD55 (Fator Acelerador da Degradação das Convertases do Complemento ou DAF) e CD59 (Inibidor da Lise de Membrana ou MIRL) que são reguladoras do Sistema Complemento (SC). Nas células HPN, a síntese do GPI é deficiente e, como consequência, as múltiplas proteínas poderão não se expressar na superfície celular, tornando-a excepcionalmente susceptível ao efeito lítico exercido pelo SC¹⁻⁴. Este aumento da susceptibilidade dos eritrócitos à lise pelo SC origina os sintomas clínicos clássicos na HPN, que seriam a hemólise noturna e hemoglobinúria matinal⁵. A fisiopatologia dos outros sinais clínicos como a falência medular e fenômenos trombóticos, ainda não foram completamente elucidados⁶. A apresentação da HPN é atualmente classificada em HPN clássica, HPN subclínica e HPN associada a uma alteração medular, como a Anemia Aplástica (AA) e Síndromes Mielodisplásicas⁷. A prova mais sensível e mais específica para o diagnóstico de HPN é a determinação por Citometria de Fluxo (CMF) da ausência ou diminuição das proteínas ligadas ao GPI nos eritrócitos, leucócitos ou plaquetas. A utilização da CMF

tem vantagens sobre os outros métodos clássicos, pois analisa o defeito molecular nos leucócitos e plaquetas (não só nos eritrócitos), quantifica o número de células GPI-deficientes em proporção, avalia a evolução da doença baseada na quantificação de células HPN e detecta clones deficientes em doentes com Anemia Aplástica (AA)^{2,8-9}. Na AA, o clone HPN é melhor detectado através da imunofenotipagem de granulócitos e monócitos, uma vez que os pacientes são constantemente submetidos a regimes transfusionais. A AA, por sua vez, é um distúrbio caracterizado por pancitopenia associada à medula óssea hipocelular, sem evidência de infiltração neoplásica ou mieloproliferativa e sem aumento da reticulina^{8,10}.

Aproximadamente 20 a 25% dos pacientes com AA têm evidências de clone HPN ao diagnóstico, detectado através da Citometria de Fluxo¹¹⁻¹². É sugerido que alguns pacientes podem desenvolver sintomas clínicos de HPN no curso da AA, mas os fatores que determinam esse desenvolvimento ainda são pouco conhecidos. Há controvérsias quanto ao valor de cut-off usado para diagnóstico do clone HPN pela CMF, costumando-se registrar como significativos valores iguais ou superiores a 10% para granulócitos e iguais ou superiores a 5% em hemácias. Alguns investigadores acreditam que, usando uma metodologia apropriada, como a CMF de alta sensibilidade, até mesmo mínimos clones HPN podem ser identificados, com provável valor prognóstico¹³. Desta forma, estudos indicam que deve ser realizada a

Recebido em 14/02/2008

Aprovado em 24/07/2009

¹Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco – Hemope

²Universidade de Pernambuco - UPE

quantificação do clone HPN em todos os pacientes com AA no momento do diagnóstico e uma vez ao ano⁷.

Utilizando a CMF, além de obter o resultado bimodal, classificando as células em positivas ou negativas, pode-se também adotar uma análise semi-quantitativa, avaliando a densidade de antígeno que cada célula apresenta em sua superfície, sendo esse dado apresentado através da Intensidade Média de Fluorescência, IMF. A IMF é a razão entre a média de fluorescência do antígeno pesquisado e a média de fluorescência do isotipo controle.

Com base nesses conhecimentos, desenvolveu-se na Fundação Hemope um trabalho prospectivo com o objetivo de avaliar a presença de clone HPN em pacientes com AA, quantificando a deficiência através de duas ferramentas de análise, porcentagem e IMF, e por fim, associando a severidade da aplasia com o tamanho do clone.

MATERIAL E MÉTODOS

A amostragem consistiu em 22 pacientes de ambos os sexos portadores de AA tendo sido aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (Parecer N^o. 015/05).

O diagnóstico da AA foi estabelecido por biópsia da medula óssea e avaliação do sangue periférico seguindo os critérios do *International Study of Aplastic Anaemia and Aggranulocytosis*¹⁴.

Para a quantificação do clone HPN através da CMF, foram coletados 5 mL de sangue periférico dos pacientes e doadores saudáveis em tubo para hemograma do tipo "vacutainer" contendo EDTA, sendo coletado um doador para cada paciente estudado. Os anticorpos monoclonais empregados foram o anti-CD55 e anti-CD59, respectivamente clone IA10 e clone p282 (H19) da BD Pharmingen, sendo o primeiro conjugado com o fluorocromo Isotiocianato de Fluoresceína (FITC) e o segundo conjugado com o fluorocromo Ficoeritrina (PE).

Para a análise de granulócitos, utilizou-se 100 µL de sangue periférico diluído com 95 µL de Solução Tamponada com Fosfato (PBS). A esta diluição adicionou-se 5 µL de cada anticorpo específico (gamma 1 FITC/gamma 1 PE para controle negativo, anti-CD55 FITC ou anti-CD59 PE nos tubos de controle normal e nos tubos de amostra dos pacientes). Após o período de incubação de 30 minutos à temperatura ambiente e no escuro, os eritrócitos foram lisados por 10 minutos (FACS Lysing Solution) na proporção de 1:10 com água destilada. Após a lise os tubos foram levados à centrifugação a 700 xg por 2 minutos; depois da primeira centrifugação, as células foram lavadas com 1 mL de PBS, centrifugando-se a 700 xg por 2 minutos e, finalmente, 1 mL de PBS foi adicionado para ressuspensão celular. As células foram posteriormente processadas no citômetro de fluxo FACSCalibur (Becton-Dickinson, BD, San Jose, C.A) através do software CellQuest (Becton-Dickinson, BD), inicialmente avaliadas em um gráfico de dispersão de pontos (*dot plot*) em relação ao seu tamanho, FSC (*Forward Scatter*) e complexidade citoplasmática, SSC (*Side Scatter*), delimitando uma região denominada R1 com as células de interesse (granulócitos) (Fig. 1-A). Foram adquiridos 10.000 eventos para cada amostra, considerando as expressões de cada antígeno separadamente.

Para a análise percentual, foram construídos histogramas para cada antígeno pesquisado, sendo identificadas duas regiões, a região M1, onde se localizam os eventos negativos para o determinado antígeno e a região M2, onde os eventos positivos são exibidos. (Fig. 1-B)

Para a realização do cálculo da IMF, foi construído um his-

tograma de expressão do isotipo controle sobreposto ao histograma de expressão do antígeno estudado. A IMF foi obtida através da razão entre a média de fluorescência das células marcadas com os antígenos pesquisados e a média do isotipo controle. O emprego da IMF permite medir a densidade de antígenos na superfície celular e neste estudo foi empregada também para avaliar se há diferença de intensidade entre os antígenos pesquisados. (Fig. 1-C)

A severidade da aplasia foi classificada em moderada ou severa de acordo com os critérios propostos por Camitta¹⁵. Para o diagnóstico de AA severa (AAS), além de medula óssea hipocelular, sem evidência de anormalidade cariotípica ou displasia morfológica, os pacientes têm que preencher dois dos três critérios no sangue periférico: Contagem Absoluta de Neutrófilos (CAN) < 500/mm³; Reticulócito Corrigido <1%; e contagem de plaquetas <20.000/mm³.

RESULTADOS

A distribuição da pesquisa de clone HPN entre os 22 pacientes revelou que 12 tinham HPN subclínicos, com clones menores que 10%; 5 apresentavam clone significativo ≥10% e 5 não exibiam clone, conforme mostra a figura 2.

Os 12 pacientes com HPN subclínico exibiram mediana de 0,6% para o CD55 e 3% para o CD59, expressos no quadro 1.

Casos	Clone HPN (%)	
	CD55 (Mediana: 0,6%)	CD59 (Mediana: 3%)
1	0,06	0,21
4	0,18	1,03
5	0,21	1,13
7	0,39	1,55
9	0,53	2,5
10	0,56	2,99
16	0,66	3,12
17	0,68	3,66
18	1,04	3,67
20	1,49	4,6
21	2,45	7,06
22	4	8,15

Quadro 1: Percentagem de clone HPN nos 12 pacientes que apresentaram clones subclínicos.

Os 5 casos com deficiência significativa exibiram mediana de deficiência para o antígeno CD55 de 29,2% (± 15,6%) e para o CD59 de 24,9% (± 8,2%), conforme apresentado na figura 3.

Utilizando a IMF, a mediana de expressão dos antígenos foi de 7,3 (± 2,3) para o CD55, e 14,9 (± 8,2) para o CD59 (Fig. 4).

Dentre os 22 pacientes com AA, 9 apresentaram AAS e entre estes, 3 exibiram clone HPN significativo (Fig. 5).

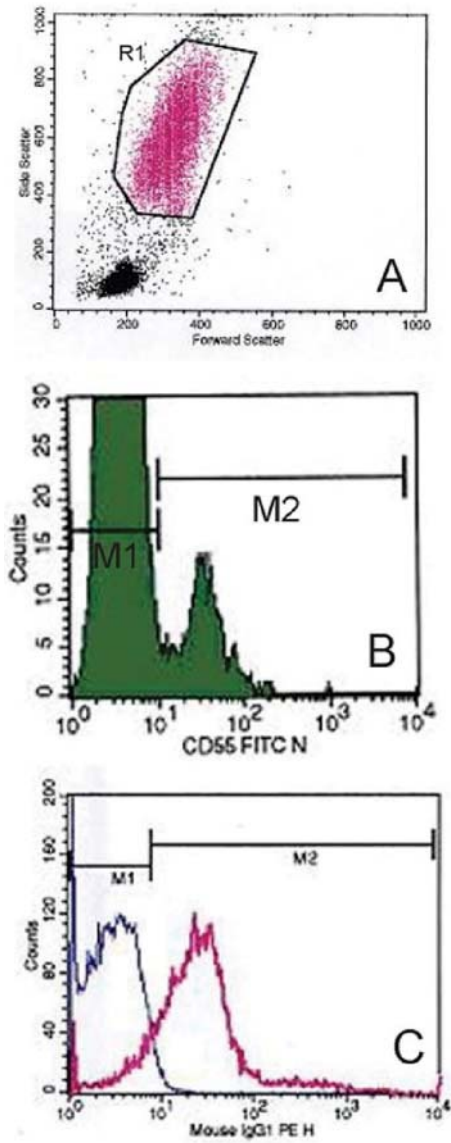


Figura 1: Esquema ilustrando aquisição e análise por CMF. A: Aquisição da região R1, para seleção de granulócitos. B: Análise por histograma, exibindo deficiência do CD55 para granulócitos. C: Análise por IMF, em rosa a expressão do antígeno CD55 e em azul do isotipo controle.

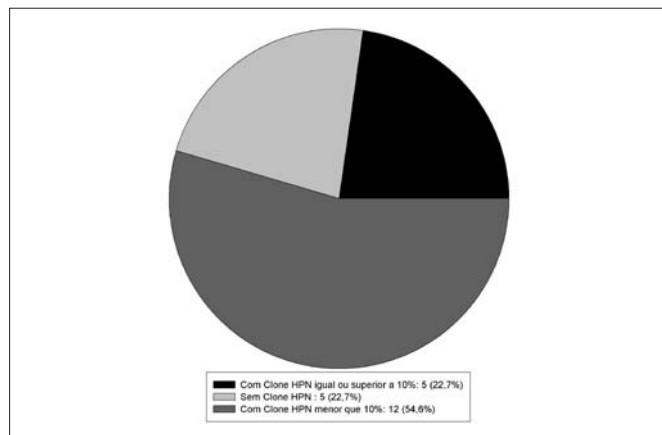


Figura 2: Distribuição do clone HPN entre os 22 pacientes com AA.

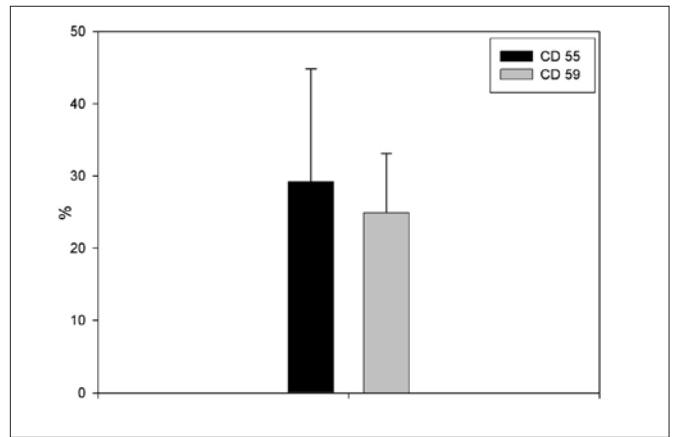


Figura 3: Percentagem de clone HPN nos 5 pacientes com deficiência significativa.

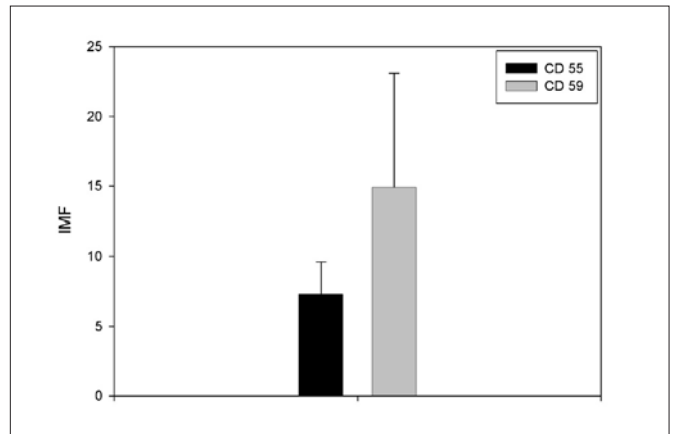


Figura 4: Resultados em IMF da expressão dos antígenos CD55 e CD59 nos 5 pacientes com deficiência significativa.

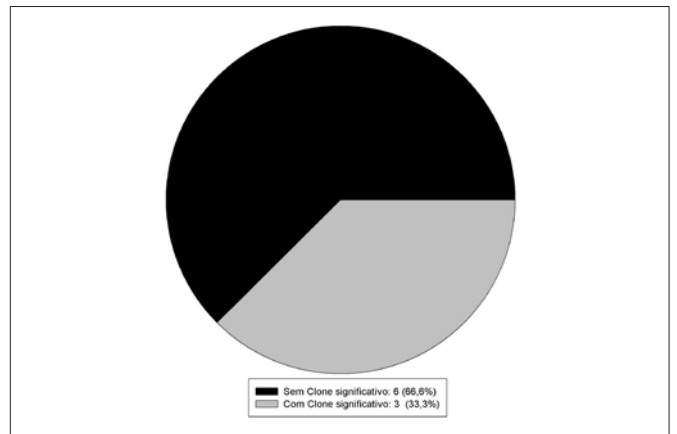


Figura dispensável 5: Frequência de clone HPN significativo entre os 9 pacientes com AAS.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Este trabalho confirmou o uso da CMF como padrão ouro para identificação de clone HPN, demonstrando a presença de clone significativo ($\geq 10\%$) em 5 pacientes (22,7%), o que condiz com a literatura¹¹⁻¹². Além disso, detectaram-se clones $<10\%$ em 12 pacientes

(54,5%), mas como se utilizou apenas a CMF convencional, que é muito sensível na detecção de clones maiores, mas não exibe a mesma performance na detecção de pequenos clones, que podem ser confundidos com artefatos, optou-se por não interpretar estes achados.

De fato, o grupo de estudos em HPN, *International PNH Interest Group*, indica que clones entre 1 e 10% são categorizados como HPN subclínicos, mas devem ser avaliados por CMF de alta sensibilidade que consiste no uso de vários marcadores para refinar a escolha da população celular de interesse. A CMF de alta sensibilidade assegura que a população estudada é real e exclui a possibilidade de se analisar artefatos⁷.

Tradicionalmente, o CD55 e CD59 são comumente utilizados no diagnóstico de HPN. No entanto, a aplicação de outros anticorpos monoclonais para outros antígenos ligados ao GPI aumenta o poder de detecção, sendo discutido na literatura o uso de múltiplos marcadores como o CD14; CD16; CD24 para melhor delimitar diferentes populações celulares. Olteanu concluiu que a combinação de CD55/CD16 é a mais sensível para detectar deficiência em granulócitos¹⁶.

No presente estudo, não se fez uso de múltiplos marcadores, mas analisando-se a expressão do CD55 e do CD59 nos granulócitos através do cálculo da porcentagem, observou-se que não havia uma diferença significativa, sendo o CD55 discretamente mais deficiente que o CD59 (respectivamente 29,2% e 24,9%).

No entanto, utilizando a IMF como ferramenta de análise essa diferença ficou mais marcante evidenciando-se maior deficiência do CD55 (7,3 ± 2,3) que do CD59 (14,9 ± 8,2), o que já havia sido descrito previamente na literatura³.

Hevessy³, afirma que habitualmente para se avaliar a severidade da deficiência utiliza-se o cálculo percentual, no entanto esse dado não revela a expressão heterogênea dos antígenos ancorados pelo GPI quando comparado com uma população normal e assim recomenda o uso de novo parâmetro, a IMF, que expressa a média de densidade do antígeno quando comparada a expressão do controle negativo, portanto, uma ferramenta mais sensível.

Por fim, também se avaliou a relação entre severidade da aplasia e tamanho do clone. Nove pacientes apresentavam Anemia Aplástica Severa (AAS) dentre os quais apenas três exibiam clone ≥10%, o que era já esperado, pois a literatura afirma que pacientes com HPN, mas sem citopenia, mostram porcentagens mais altas de clone HPN comparados aos pacientes com a síndrome AA/HPN¹⁷.

Este fato sugere que pacientes que apresentam AAS, caracterizados por citopenias graves, possuem menor probabilidade de apresentar clone HPN significativo uma vez que as células HPN parecem ser resistentes aos danos mediados por linfócitos T citotóxicos e *natural killers* (NK) envolvidos na fisiopatogênese da AA^{5,18}.

REFERÊNCIAS

1. BESA, E.D & WOERMANN, U. Paroxysmal Nocturnal hemoglobinuria. Disponível em: <http://www.emedicine.com/med/topic2696.htm>. Acesso em 11/07/07
2. ARAÚJO, C. J.; SOARES, F.V.M.; ROCHA, F.D.; SILVA, H. F.; NOGUEIRA, J.O.L.; CORREIA, J.W.; GUIMARÃES M.P.G. Hemoglobinúria Paroxística Noturna: relato de dois casos. Rev Bras Hematol Hemoter, 24, n°4:1-7, 2002.
3. HEVESSY, Z.; NAGY, B.; KISS, F.; KISS, A.; KAPPELMAYER, J. - Mean fluorescence intensity rate is a useful marker in the detection of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones. Clin Chem Lab Med., 43(9): 919-923, 2005.
4. MÁRQUEZ, J. D. & CARVALHO, C. Hemoglobinúria Paroxística Noturna. Rev Méd Transf, 8: 21-26, 2001.
5. NAKAKUMA, H. - Mechanism of intravascular hemolysis in paroxysmal noc-

turnal hemoglobinuria (PNH). Am J Hematol, 53: 22-9, 1996.

6. YOUNG, N. S. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current issues in pathophysiology and treatment. Curr Hematol Rep, 4: 103-9, 2005.
7. PARKER, C.; OMINE, M.; RICHARDS, S.; NISHIMURA, J.; BESSLER, M.; WARE, R.; HILLMEN, P.; LUZZATTO, L.; YOUNG, N.; KINOSHITA, T.; ROSSE, W.; SOCIÉ, G. - Diagnosis and management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Blood, 106 (12): 3699-3709, 2005.
8. ZAGO, M.A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. - Hematologia: Fundamentos e Práticas. 1 ed. São Paulo, Atheneu, 2004, 1081p.
9. MODESTO, T. M.; NEVES, M. A. B.; BRITO, A. E.; ARAÚJO, R. C. P.; SANTOS, N. F. G.; VALGUEIRO, M. C.; MACHADO, C. F. G. - Importância e vantagem da citometria de fluxo frente aos testes de triagem no diagnóstico da hemoglobinúria paroxística noturna. Rev. bras. hematol. hemoter., 28 (4): 275-279, 2006.
10. YOUNG, NEAL S. - Clinical Hematology, 1. ed. Elsevier, 2006.
11. DUNN, D. E., TANAWATTANACHAROEN, P., BOCCUNI, P., NAGAKURS, S., GREEN, S. W., KIRBY, M. R., KUMAR, M. S., ROSENFELD, S. & YOUNG, N.S. - Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria cells in patients with bone marrow failure syndromes. Annals of Internal Medicine, 131, 401-408, 1999.
12. SOCIE, G., ROSENFELD, S., FRICKHOFEN, N., GLUCKMAN, E. & TICHELLI, A. - Late clonal diseases of treated aplastic anaemia. Seminars in Hematology, 37, 91-101, 2000.
13. MACIEJEWSKI, J.P. & RISITANO, A.M. - Aplastic Anemia: Management of Adult Patients. Hematology, Volume!! 110-116, 2005.
14. SHAPIRO, S. - The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia: a first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. J. Am. Med. Assoc., 256,1749-1757, 1986.
15. CAMITTA, B.; O'REILLY, R.J.; SENSENBRENNER, L.; RAPPEPORT, J.; CHAMPLIN, R.; DONEY, K.; AUGUST, C.; HOFFMANN, R.G.; KIRKPATRICK, D.; STUART, R.; SANTOS, G.; PARKMAN, R.; GALE, R.P.; STORB, R.; NATHAN, D. - Antithoracic duct lymphocyte globular therapy of severe aplastic anemia. Blood, 62(4), 883-8, 1983.
16. OLTEANU, H.; KARANDIKAR, N.J.; MCKENNA, R.W.; XU, Y. - Differential Usefulness of Various Markers in the Flow Cytometric Detection of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in Blood and Bone Marrow. Am. J. Clin. Pathol., 126(5): 781-788, 2006.
17. MACIEJEWSKI, J.P.; RIVERA, C.; KOOK, H.; DUNN, D.; YOUNG, N.S. - Relationship between bone marrow failure syndromes and the presence of glycoposphatidyl inositol-anchored protein-deficient clones. British Journal of Haematology, 115: 1015-1022, 2001.
18. MARSH, J.C.; ELEBUTE, M.O. - Stem cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and aplastic anemia: increasing evidence for overlap of haemopoietic defect. Transfus Med, 13: 377-86, 2003.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Dr. Diogo Castelo Branco Alves Torres
Hemope - Rua Joaquim Nabuco, 171
CEP. 52011-000 - Recife - PE

Incidência de Enterobactérias produtoras de Betalactamase de Espectro Estendido (ESBL) em um Hospital do Município de Duque de Caxias –RJ*

Incidence of beta-lactamase producing Enterobacteriaceae extended spectrum (ESBL) in a hospital in the city Duque de Caxias-RJ

Sérgio Barboza dos Santos

RESUMO - A resistência bacteriana é considerada o maior desafio a ser enfrentado pela medicina nos dias atuais. A produção de enzimas denominadas betalactamase de espectro estendido (ESBL), principalmente pelas bactérias Gram negativas, está se tornando um grande problema mundial de saúde pública hospitalar. É também considerado o mais importante mecanismo de resistência que, em função do declínio clínico do paciente infectado, pode ser capaz de levar a morte.

Neste trabalho, apresenta-se o perfil de suscetibilidade das três bactérias mais isoladas no antibiograma, em 92 amostras testadas, no laboratório de microbiologia de um hospital da rede estadual de saúde do Rio de Janeiro, cujos resultados apresentaram uma crescente preocupação na incidência, mostrando a atenção permanente a ser dada a este tipo de micro-organismo encontrado em nossos hospitais.

PALAVRAS-CHAVE - Enterobactérias, resistência bacteriana, betalactamases, ESBL

SUMMARY - Bacterial resistance is considered the biggest challenge to be faced by medicine nowadays. The production of enzymes called extended spectrum betalactamase (ESBL), mainly by Gram negative bacteria, is going to become a worldwide big problem of hospital public health. It's also considered the most important resistance mechanism, which, according to clinical decline of infected patient, can be able to take away death.

In this work, we present the susceptibility profile of three most isolated bacteria to antibiogram in 92 samples tested on microbiology laboratory of a Rio de Janeiro state healthy hospital, whose results present an increasing preoccupation on incidence, showing the permanent attention to be given to this type of microorganism finding in our hospitals.

KEYWORDS - Enterobacteria, bacterial resistance, betalactamases, ESBL

INTRODUÇÃO

A resistência das bactérias aos antimicrobianos pode ser considerada um dos mais graves problemas mundiais em nossos hospitais. Por diferentes mecanismos, os micro-organismos adquirem a capacidade de sobrepujar o arsenal terapêutico usado no controle das doenças infecciosas aplicado contra eles. Com isso, o paciente acometido pode ser levado à piora clínica, com conseqüente óbito.^{12,17,31}

A produção de enzimas inativadoras, o principal mecanismo utilizado pelas bactérias Gram negativas, tem sido objeto recente de intensas preocupações pelos profissionais envolvidos. A principal delas denomina-se betalactamase de espectro estendido, atuando na hidrólise do anel beta lactâmico central dos antimicrobianos pertencentes a este grupo, impedindo a formação integral da parede celular bacteriana. A separação em duas partes leva à formação de um complexo ácido inerte, desprovido de atividade biológica funcional.^{6,17,21,38}

Esta característica ocorre por intermédio de genes codificadores específicos encontrados em plasmídeos que, posteriormente, são disseminados a outros integrantes da mesma espécie através do processo de conjugação. Atualmente, esta resistência pode ser transmitida também entre gêneros diferentes de enterobactérias.^{32,36}

O aumento da detecção deste mecanismo de resistência bacteriana confere ao Laboratório de Microbiologia uma crucial importância, no que diz respeito a precisão diagnóstica e ao relato imediato ao médico assistente, evitando a ocorrência da utilização de terapia ineficiente no tratamento da infecção alvo, principalmente quanto ao uso de cefalosporinas.²⁹

HISTÓRICO

A primeira descrição da ocorrência de uma bactéria produtora de ESBL aconteceu na Grécia, em 1965, em uma hemocultura de *E. coli* recuperada de uma paciente cujo nome era Temoniera. Por este motivo, esta pioneira enzima foi denominada TEM-1, conferindo resistência a poucos grupos primários de antimicrobianos. Ao mesmo tempo, outra enzima, SHV-1 ("sulphydril variable") foi recuperada de uma hemocultura positiva de *K. pneumoniae*. De composição semelhante à anterior, apresenta o mesmo espectro de ação.^{6,33,38} Entretanto, em 1983, foi isolada uma enzima mutante (SHV-2) a partir de uma hemocultura positiva para *K. ozaanae*, sendo encontrada posteriormente na Alemanha, França e EUA. Neste mesmo ano, na Alemanha, foi isolada uma enzima que conferia características diferentes das anteriores. Em uma cultura positiva de *K. pneumoniae* foi mostrada a resistência às cefalosporinas de amplo espectro ou terceira geração. Devido a este fato, esta família peculiar de enzimas recebeu o nome de "extended spectrum beta lactamases", ou ESBL.^{17,18,33}

Existem outras famílias de betalactamases de espectro estendido que merecem atenção tanto quanto as anteriores. A enzima OXA, encontrada em *P. aeruginosa* e em algumas enterobactérias, confere resistência à cefalotina, ampicilina e oxacilina. A enzima CTX-M (1990) foi isolada primeiramente em *E. coli*, sendo difundida posteriormente para *S. typhimurium*, conferindo ação contra cefalosporinas de primeira e terceira gerações. Outra enzima, PER-1 (1988), isolada em uma hemocultura positiva para *P. aeruginosa* na Turquia, confere resistência à ceftazidima e aos monobactâmicos.

Recebido em 02/06/2008

Aprovado em 17/08/2009

Biólogo pela FEFACEL (1986) e UNIGRANRIO (1996); Especialista em Microbiologia (FTESM – 1992); Especialista em Bacteriologia (UFRJ – 1994); Especialista em Análises Clínicas (FSIT – 2001); Especialista em Microbiologia e Parasitologia Aplicadas (UFF – 2007); Biólogo da Secretaria Estadual de Saúde – RJ e do Setor de DST (UFF)

*Trabalho de conclusão do Curso de Especialização em Microbiologia e Parasitologia Aplicadas, Universidade Federal Fluminense, 2007.

micos. Uma variável PER-2 foi isolada recentemente em uma hemocultura positiva para *S. typhimurium* na Argentina. A enzima VEB foi encontrada em uma hemocultura positiva para *E. coli*, no Vietnã, com posterior detecção em *P. aeruginosa* na Tailândia. No México, uma nova enzima (TLA) foi isolada em uma hemocultura positiva de *E. coli*. Finalmente, a enzima GES, oriunda da Guiana Francesa, foi isolada em uma hemocultura positiva para *P. mirabilis*.^{6, 35}

CLASSIFICAÇÃO

Existem duas classificações que representam a ordenação das enzimas de espectro estendido: a primeira foi proposta por Ambler, em 1980, levando em consideração a estrutura molecular por comparação e igualdade na seqüência de aminoácidos. Foi dividida em quatro grupos (A,B,C e D), sendo todas as enzimas de espectro estendido alocadas no grupo A, ou serinobetactamases. A segunda classificação, mais abrangente e completa, foi idealizada por Bush e colaboradores. Baseavam-se não só nas características estruturais propostas por Ambler, como também a aspectos bioquímicos (tipo de substrato alvo, peso molecular, ponto isoelétrico e sensibilidade ou não ao ácido clavulânico), redistribuindo os quatro grupos anteriormente propostos em 1, 2, 3 e 4, sendo o grupo 2 subdividido em seis subgrupos (a, b, c, d, e, f), apresentando as ESBL no grupo 2, subgrupo b.^{2,7,11}

EPIDEMIOLOGIA

As bactérias possuem diversos mecanismos de resistência contra a ação de antimicrobianos. De todos, o principal é a inativação enzimática através principalmente da produção de betalactamases. Contribui para um possível agravamento do paciente, a presença concomitante de fatores de risco poderá levar o paciente a morte, tais como hospitalização prolongada, estada longa em UTIs, uso de cateteres, presença de doenças severas, cirurgias e tratamento prévio com antibióticos de amplo espectro de ação. A idade pode ser considerada um fator importante, devido ao debilitado estado imunológico, em especial nos seus extremos.^{4,6,14,37}

As taxas mundiais concentram-se na faixa entre 5 a 72%, variando de local e da amostragem. O número de variáveis também sofreu um aumento considerado ao longo do tempo, saltando de 170 em 2000 para mais de 460 em 2007, a maioria derivadas das famílias clássicas TEM e SHV. Nos dias atuais, já se encontra a presença destes perigosos micro-organismos fora do ambiente hospitalar, o que torna mais preocupante ainda o rastreio deste grupo especial de bactérias.^{4,5,8,11,12,13,17,19,21,23,25,27,29,30,31,32,35,36,37,38,42}

As bactérias produtoras de ESBL são cosmopolitas, com relatos diversos não só em todas as partes do mundo, como também apresentando inúmeros trabalhos relativos em nosso país.

MICROBIOLOGIA

Todos os integrantes da família *Enterobacteriaceae* podem ser considerados potenciais indutores de ESBL. Entretanto, em todos os trabalhos utilizados na elaboração deste artigo, apenas algumas bactérias são relatadas como produtoras efetivas, com isolamento principalmente em *Klebsiella sp.*, *E. coli*, *Proteus sp.*, *Providencia sp.* e *Enterobacter sp.*^{9,14,33,42} A totalidade dos autores consultados é unânime ao afirmar que a bactéria *Klebsiella sp.* é a maior produtora de ESBL, com uma faixa situada entre 20 a 70% de todos os isolados. O tratamento contra este grupo de organismos é bastante

restrito em função da produção da enzima inativadora. Entre os antibióticos beta lactâmicos, não devemos administrar no paciente os seguintes: penicilinas e derivados (exceto os associados aos inibidores da enzima) e as cefalosporinas, exceto as cefamicinas. Entre os aminoglicosídeos, a amicacina apresenta a melhor resposta terapêutica, mas somente como opção complementar. Os antibióticos até o momento verdadeiramente eficazes contra as bactérias ESBL são os carbapenêmicos, em especial o ertapenem, em função da posologia (dose única diária), tempo de tratamento (no máximo 10 dias) e presença de baixos efeitos colaterais, além da sua utilização em diversas doenças (infecções intra-abdominais, pele, urinárias, pneumonias e doenças inflamatórias pélvicas). Entretanto, não é recomendável sua utilização em pacientes com idade inferior a 18 anos.^{15,16,22,23,24,26,28,34,35,40,41,43,44}

Em termos de detecção, existem dois testes utilizados pelos laboratórios de microbiologia na procura de bactérias produtoras de ESBL. Os primeiros são chamados de triagem, onde a presença de certas características pressupõe ser um produtor da enzima. O antibiograma tradicional (acrescido de critérios padronizados), o teste de macrodilução em caldo e os métodos de automação são os mais usados na rotina laboratorial. Os outros são os chamados testes confirmatórios, e baseiam-se na utilização de uma substância denominada inibidor de betalactamase (ácido clavulânico em especial), que promoverá o aparecimento de uma zona de sinergismo ("ghost zone") entre o inibidor central e os outros antibióticos dispostos em volta. O teste de disco aproximação, ou duplo disco ou método da cruz é o mais usado na rotina em função do baixo custo, conforme mostrado na FIGURA 1.^{10,25,33}

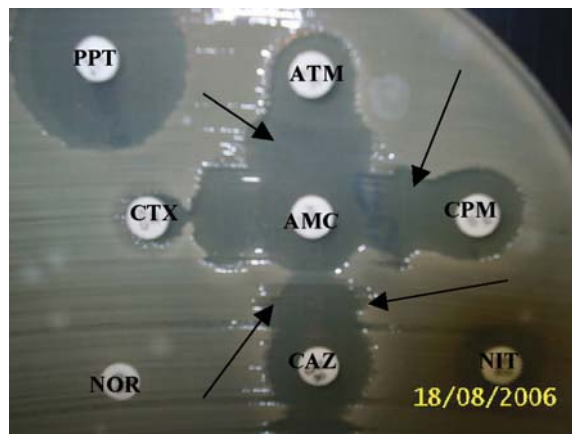


FIGURA 1: Teste confirmatório em placa demonstrando o sinergismo no método de disco aproximação (setas).¹

FONTE: Laboratório de Microbiologia (HEAPN).

1 PPT (Piperacilina-tazobactam), NIT (Nitrofurantoina), NOR (Norfloxacino), ATM (Aztreonam), AMC (Amoxicilina-ácido clavulânico), CAZ (Ceftazidima), CTX (Cefotaxima), CPM (Cefepime). NOTA: Cefepime é uma cefalosporina de quarta geração e vem sendo usada atualmente nos testes confirmatórios, que vem apresentando resistência efetiva contra este antibiótico. 8,27. Outros testes utilizados são os métodos de disco combinado, E-test, diluição em caldo, tridimensional (3D-test), o uso de aparelhos de automação e as técnicas moleculares.^{20,31,33}

MATERIAL E MÉTODOS

No período de janeiro a dezembro de 2006, 787 amostras bacterianas oriundas de diversos setores foram isoladas no Laboratório de Microbiologia do Hospital Adão Pereira Nunes (HEAPN), popularmente conhecido como Saracuruna, vinculado a Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro. Todas as amostras foram submetidas a crescimento, isolamento e identificação segundo normas estabelecidas por critérios padronizados.^{10,33} O teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA) utilizou

a técnica de Kirby e Bauer ³, que consiste no método de difusão em disco. Após incubação por 24 horas, efetuamos a leitura dos halos encontrados nos microrganismos testados, utilizando controle de qualidade interno visando ratificar, de forma comparativa, os resultados dos ensaios encontrados. Todos os procedimentos acima descritos foram realizados em capela de segurança biológica número 2, encontrada nas dependências do setor.

Os ensaios que apresentavam suspeita de a bactéria em teste vir a ser produtora de ESBL eram submetidos ao teste confirmatório de duplo disco, preconizado na unidade.

RESULTADOS

Das 787 amostras submetidas ao teste no Laboratório de Microbiologia do HEAPN, 124 (15,76 %) apresentaram positividade ao teste confirmatório, caracterizando estas amostras como produtoras de ESBL, enquanto que as outras 663 (84,24%) foram consideradas negativas. Das 92 amostras utilizadas efetivamente para a apresentação dos dados contidos neste trabalho, enquanto 32 pesquisas em "swab retal" realizadas, independente da positividade ou não encontrada, serviram apenas a verificação de colonização ou não, a título de cultura de vigilância, não sendo necessária a realização de TSA.

De todos os materiais biológicos enviados ao Laboratório de Microbiologia para análise, o único que não apresentou crescimento de bactérias ESBL foi o líquido cefalorraquidiano (LCR). O que apresentou maior isolamento foi a urina, com 46 amostras no total, o que caracteriza estas bactérias como excelentes uropatógenos.

Nem todas as enterobactérias foram isoladas ao longo do ano, porém as mais isoladas em todos os laboratórios foram também encontradas neste trabalho. Quando não produtora da enzima, a *E. coli* figura como a mais isolada bactéria, com *Klebsiella sp.* em segundo lugar, seguido por *Proteus sp.* Entretanto, quando a bactéria passa a ser produtora de ESBL, ocorre uma inversão nos dois primeiros lugares, ou seja, a *Klebsiella sp.* aparece na liderança, seguida por *E. coli*, mantendo o *Proteus sp.* na mesma posição anterior. Outros integrantes do grupo foram isolados, não apresentando, entretanto, positividade ao teste confirmatório.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

As bactérias multiresistentes, em especial as produtoras de betalactamases de espectro ampliado, estão nos dias de hoje postadas entre os maiores problemas mundiais encontrados na saúde pública, em especial no ambiente hospitalar. A utilização cada vez maior de antimicrobianos betalactâmicos tem influenciado o incremento destas cepas. Sendo o principal mecanismo envolvido na resistência bacteriana aos antimicrobianos, pode levar o paciente acometido ao óbito. ¹⁷

O principal fator de risco envolvido com o surgimento de bactérias ESBL em nossas unidades nosocomiais é a permanência, por longos períodos, em unidades de tratamento intensivo (UTI), devido não somente ao precário estado imunológico mostrado pelo paciente, como também muitas das vezes pela promoção da disseminação do agente infeccioso por parte do corpo clínico. Neste trabalho, 74 (59,68%) amostras originaram-se deste setor, seja adulto, pediátrico ou neo-natal, mostrando ser este local uma fonte potencial de infecção, sempre elevada, destes organismos. ^{1,8,37,39}

A taxa de infecção encontrada em diferentes partes do globo varia muito principalmente em função da amostragem utilizada. No mundo, a faixa fica situada entre 18% e 70%,

ao passo que em nosso país esta faixa fica compreendida entre 6% e 54%. A taxa encontrada neste trabalho (15,76%) está abaixo da média mundial, mas dentro da faixa nacional. ^{4,13,18,19,25,27,29,30,31,32,37}

No HEAPN, por tratar-se de uma unidade de referência regional, de média complexidade e de urgência, diversos antimicrobianos são administrados nas mais diferentes patologias, no combate aos microrganismos agressores. Todavia, nas unidades de terapia intensiva, devemos levar alguns aspectos em consideração. ^{5,27}

Em relação as cefalosporinas, independente da análise encontrada no TSA, não devemos relatar, sendo a bactéria portadora de ESBL, a sensibilidade, visto que a observância de um relato no laudo por parte do médico poderá levar a administração incorreta de antibioticoterapia, levando com isso a uma grave falência terapêutica. A exceção fica por conta das cefamicinas, que ainda apresentam uma boa resposta terapêutica contra ESBL. Entretanto, este trabalho verificou um aumento preocupante da incidência de resistência em *Klebsiella sp.* a este antibiótico, conforme mostrado na FIGURA 2. A mesma preocupação foi demonstrada em outros artigos publicados. ^{12,25,29}

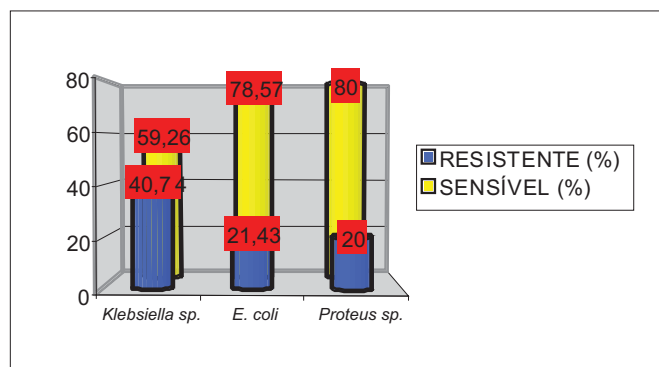


FIGURA 2: Perfil de suscetibilidade a cefoxitina encontrado nas bactérias ESBL positivas, por microorganismo, isoladas no Hospital Estadual Adão Pereira Nunes no ano de 2006.
 FONTE: Laboratório de Microbiologia – HEAPN.

No que diz respeito à ciprofloxacina, uma quinolona muito utilizada em hospitais, em especial nos casos de peritonite e em UTI, não se deve preocupar, pois os resultados encontrados estão em acordo com os relatos da literatura. ²⁷

O mesmo critério pode ser aplicado no caso das penicilinas associadas aos inibidores enzimáticos. Todas apresentaram padrão de sensibilidade superior a 80% nas amostras testadas, com melhor resposta ao ácido clavulânico. ⁴²

Determinados autores sugerem que o tratamento empírico a ser utilizado em um paciente acometido por bactéria produtora de ESBL seja por intermédio da administração de carbapenêmicos, em especial o ertapenem. Devido ao fato de ser considerado um fraco indutor de resistência bacteriana, torna-se uma alternativa promissora e eficaz contra as agressões provocadas por micro-organismos produtores de betalactamase de espectro ampliado, especialmente em função da dose terapêutica diária única e por apresentar baixos efeitos colaterais que os outros carbapenêmicos. ^{23,35} Mesmo sendo um consenso mundial de que os antimicrobianos realmente eficazes contra este tipo de patógeno sejam os pertencentes a este grupo, não é prudente perder esta exclusiva arma no imenso arsenal terapêutico hospitalar. O perigo futuro repousa no fato de as bactérias produzirem enzimas específicas contra este grupo de antibióticos – as carbapenemases – se continuarmos com a administração indiscriminada e irresponsável desta droga.

PREVENÇÃO E CONTROLE

Determinadas medidas, simples e fáceis de serem implantadas, podem servir para a efetiva diminuição dos índices de infecção provocados pelas bactérias ESBL, tais como o tratamento racional e adequado, a adoção de condições higiênicas pelos profissionais e principalmente o isolamento imediato do paciente portador. Uma higiene insatisfatória pode levar o paciente a ser contaminado pela pessoa que está ao seu lado para ajudar.^{5,8,21,38}

Apesar das medidas, já existem relatos do isolamento de ESBL fora do ambiente hospitalar como asilos, clínicas de reabilitação e nos serviços ambulatoriais.¹¹

AGRADECIMENTOS

A empresa Merck, Sharp & Dhome pela gentil doação dos discos de ertapenem usados no teste de sensibilidade e a direção do Hospital Estadual Adão Pereira Nunes pela utilização dos dados do Laboratório de Microbiologia.

REFERÊNCIAS

- 1 - ABARCA, G. & HERRERA, M.L. Betalactamasas: su importancia en la clínica y su detección en el laboratorio. *Revista Médica del Hospital Nacional de Niños*. San Jose: vol. 36, n. 1-2, p. 77-104, 2002.
- 2 - AMBLER, R.P. The structure of beta lactamases. *Philos Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Science*. London: vol. 16, n. 289, p. 321-331, may 1980.
- 3 - BAUER, A.W.; KIRBY, W.M.; SHERRIS, J.C. & TURCK, M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *American Journal of Clinical Pathology*. USA: vol. 45, n. 4, p. 493-496, apr 1966.
- 4 - BELLÍSIMO-RODRIGUES, F.; GOMES, A.C.F.; PASSOS, A.D.C.; ACHCAR, J.A.; PERDONÁ, G.S.C. & MARTINEZ, R. Clinical outcome and risk factors related to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella* spp. infection among hospitalized patients. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. Rio de Janeiro: vol. 101, n. 4, p. 415-421, jun 2006.
- 5 - BORER, A.; GILAD, J.; MENASHE, G.; PELED, N. RIESENBERG, K. & SCHLAEFFER, F. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* strains in community-acquired bacteremia in southern Israel. *Med. Sci. Monit. Beer-Sheva*: vol. 8, n. 1, p. 44-47, 2002. Disponível em: <http://www.medscimonit.com/>. Acesso em 22 dezembro 2006.
- 6 - BRADFORD, P. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clinical Microbiology Reviews*. American Society for Microbiology: vol. 14, n. 4, p. 933-951, oct 2001.
- 7 - BUSH, K.; JACOBY, G.A. & MEDEIROS, A.A. A function classification scheme for betalactamasas and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, USA: vol. 39, p. 1211-1233, 1995.
- 8 - CASSETARI, V.C.; SILVEIRA, I.R.; BALSAMO, A.C. & FRANCO, F. Surto em berçário por *Klebsiella pneumoniae* produtora de beta-lactamase de espectro estendido atribuído à colonização de profissional de saúde portador de oncomicosose. *Jornal de Pediatria*. Rio de Janeiro: vol. 82, n. 4, p. 313-316, 2006.
- 9 - CLAYES, G.; DE BAERE, T.; WAUTERS, G.; VANDECAUDELAERE, P.; VERSCHRAEGEN, G.; MUYLEAERT, A. & VANECHOUTTE, M. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Enterobacter aerogenes* phenotypically misidentified as *Klebsiella pneumoniae* or *K. terrigena*. *BMC Microbiology*. United Kingdom: vol. 4, n. 49, 2004. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com..> Acesso em 30 novembro 2006.
- 10 - CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Document M100-S15 (15th supplement), Wayne: vol. 25, n. 1, 2005.
- 11 - DALMARCO, E.M.; BLATT, S.L. & CORDOVA, C.M.M. Identificação laboratorial de beta-lactamasas de espectro estendido (ESBLs) – revisão. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. Rio de Janeiro: vol. 38, n. 3, p. 171-177, 2006.

- 12 - d'AZEVEDO, P.A.; GONÇALVES, A.L.; MUSSKOPF, M.I.; RAMOS, C.G. & DIAS, C.A. G. Laboratory tests in the detection of extended spectrum beta-lactamase production: National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) screening test, the E-test, the double disk confirmatory test, and cefoxitin susceptibility testing. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. Salvador: vol. 8, n. 5, p. 372-377, out 2004.
- 13 - DEL PELOSO, P.F.; LEITE, C.C.F.; SILVA, H.P. & FILHO, H.M.T. Importância da utilização de metodologias para a detecção de ESBL em espécies de *Enterobactérias*. *Revista NewsLab*. Rio de Janeiro: edição 61, p. 118-128, 2003.
- 14 - FREITAS, A.L.P.; MACHADO, D.P.; SOARES, F.S.C. & BARTH, A.L. Extended-spectrum beta-lactamases in *Klebsiella* spp and *Escherichia coli* obtained in a Brazilian teaching hospital: detection, prevalence and molecular typing. *Brazilian Journal of Microbiology*. São Paulo: vol. 34, p. 344-348, 2003.
- 15 - GOLDSTEIN, E.J.C. & SNYDINAN, D.R. Intra-abdominal infections: review of the bacteriology, antimicrobial susceptibility and the role of ertapenem in their therapy, 53 (supplement S 2): ii29-ii36, 2004.
- 16 - HAMMOND, M. L. Ertapenem, a group 1 carbapenem with distinct antibacterial and pharmacological properties, 53 (supplement S 2): ii7-ii9, 2004.
- 17 - HERRERA, M.L. & DUARTE, M.L. Primeros aislamientos de *Enterobacter cloacae* y *Klebsiella pneumoniae* productores de beta-lactamasa de efecto expandido (ESBL) en Costa Rica. *Revista Médica del Hospital Nacional de Niños*. San Jose: vol. 33, n. 1-2, p. 43-47, 1998.
- 18 - HERRERA, M.L.; MOYA, T.; VARGAS, A.; CAMPOS, M. & MARIN, J.P. Cepas productoras de beta lactamasa de efecto expandido en el Hospital Nacional de Niños. *Revista Médica del Hospital Nacional de Niños*. San Jose: vol. 37, n. 1-2, p. 19-27, 2002.
- 19 - KIM, Y.; PAI, H.; LEE, H.; PARK, S.; CHOI, E.; KIM, J.; KIM, J. & KIM, E. Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. American Society for Microbiology: vol. 46, n. 5, p. 1481-1491, may 2002.
- 20 - LEVINSON, W. Review of medical microbiology and immunology. 9th edition, Baltimore: McGraw Hill, 2006, 659 p.
- 21 - MACEDO, M.L.A.P.; CARTAXO, R.S.; ALMEIDA, T.C.C.; SOUZA, L.B.S.; SANTANA, W.J. & COUTINHO, H.D.M. Mecanismos de resistência e detecção das beta-lactamasas. *Revista UNOPAR Científica: ciências biológicas e da saúde*. Londrina: vol. 7, n. 1, p. 59-63, out 2005.
- 22 - MAZUSKI, J.E.; SAWYER, R.G.; NATHENS, A.B.; DIPIRO, J.T.; SCHEIN, M.; KUDSK, K.A. & YOWLER, C. The surgical infection society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: an executive summary. Vol. 3(3): 161-173, Mary Ann Liebert, inc., 2002.
- 23 - MENEZES, E.A.; ALVES, E.G.B.; CUNHA, F.A.; ÂNGELO, R.F.; SALVIANO, M.N.C. & OLIVEIRA, I.R.N. Avaliação do ertapenem frente a bacilos Gram negativos produtores da enzima beta lactamase de espectro estendido (ESBL). *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. Rio de Janeiro: vol. 39, n. 3, p.189-191, 2007.
- 24 - MERCK, SHARP & DOHME. Invanz (ertapenem sódico, MSD). Monografia do produto, 2004.
- 25 - MOTTA, R.N.; OLIVEIRA, M.M.; MAGALHÃES, P.S.F.; DIAS, A.M.; ARAGÃO, L.P.; FORTI, A.C. & CARVALHO, C.B.M. Plasmid-mediated extended-spectrum beta-lactamase-producing strains of *Enterobacteriaceae* isolated from diabetes foot infections in a Brazilian diabetic center. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. Salvador: vol. 7, n. 2, p. 129-134, 2003.
- 26 - NIX, D.E.; MAJUMDAR, A.K. & DINUBILE, M.J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ertapenem: na overview for clinicians. *Jornal of antimicrobial chemotherapy*, 53 (supplement S 2): ii23-ii28, 2004.
- 27 - NOGUEIRA, K.S.; HIGUTI, I.H.; NASCIMENTO, A.J.; TERRASAWA, L.B.; OLIVEIRA, S.; MATOS, A.P.; SOUZA, H.A.P.H.M.; COGO, L.L. & COSTA, L.M.D. Occurrence of extended-spectrum beta-lactamases in *Enterobacteriaceae* isolated from hospitalized patients in Curitiba, southern Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, Curitiba: vol. 10, n. 6, p. 390-395, 2006.
- 28 - ORTIZ-RUIZ, G.; VETTER, N.; ISAACS, R.; CARIDES, A.; WOODS, G.L. & FRIEDLAND, I. Ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of communi-

- ty-acquired pneumonia in adults: combined analysis of two multicentre randomized, double-blind studies. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 53 (supplement S 2): ii59-ii66, 2004.
- 29 - PATERSON, D.L.; KO, W.; GOTTBORG, A.V.; CASELLAS, J.M.; MULA-ZI-MOGLU, L.; KLUGMAN, K.P.; BONOMO, R.A.; RICE, L.B.; McCORMACK, J.G. & YU, V.L. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *Journal of Clinical Microbiology*. American Society for Microbiology. USA: vol. 39, n. 6, p. 2206-2212, jun 2001.
- 30 - PEÑA, C.; PUJOL, M.; ARDANUY, C.; RICART, A.; PALLARES, R.; LIÑARES, J.; ARIZA, J. & GUDIOL, F. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum beta-lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. American Society for Microbiology. USA: vol. 42, n. 1, p. 53-58, jan 1998.
- 31 - PEREIRA, A.S.; FILHO, J.R.C.; TOGNIM, M.C.B. & SADER, H.S. Avaliação da acurácia de testes laboratoriais para detecção de amostras de *Klebsiella pneumoniae* produtora de betalactamase de espectro estendido. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. Rio de Janeiro: vol. 39, n. 4, p. 301-308, 2003.
- 32 - PONTUAL, J.P.S.; FALBO, A.R. & GOUVEIA, J.S. Estudo etiológico da diarreia em crianças hospitalizadas no Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira, IMIP, em Recife, Pernambuco. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*. Recife: vol. 6 (suplemento 1), p. 511-517, mai 2006.
- 33 - ROSSI, F. & ANDREAZZI, D.B. Resistência bacteriana – interpretando o antibiograma. São Paulo: Atheneu Editora, 2005, 118 p.
- 34 - SOLOMKIN, J.; TEPLER, H.; GRAHAM, D.R.; GESSER, R.M.; MEIBOHM, A.R.; ROY, S. & WOODS, G.L. Treatment of polymicrobial infectious: post analysis of three trials comparing ertapenem and piperacillin-tazobactam. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 53 (supplement S 2): ii51-ii57, 2004.
- 35 - SANTOS, S.B.; SILVA, F.L.G.; ROMEU, S.S.; COELHO, G.R.T. & OLIVEIRA, S.G. Teste "in vitro" com ertapenem dentro de um hospital público do Rio de Janeiro. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. Rio de Janeiro: vol. 39, n. 1, p. 51-53, 2007.
- 36 - SILVA, C.H.P.M. Elaboration and evaluation of a new screening medium for detection and presumptive identification of extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms (ESBL). *Brazilian Journal of Microbiology*. São Paulo: vol. 31, p. 271-274, 2000.
- 37 - SILVA, N.; OLIVEIRA, M.; BANDEIRA, A.C. & BRITES, C. Risk factors for infection by extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Salvador, Brazil. *Brazilian Journal of Infections Diseases*. Salvador: vol. 10, n. 3, p. 191-193, jun 2006.
- 38 - SOUSA JÚNIOR, M.A.; FERREIRA, E.S. & CONCEIÇÃO, G.C. Betalactamases de espectro ampliado: um importante mecanismo de resistência e sua detecção no laboratório clínico. *Revista Newslab*. São Paulo: edição 63, p. 152-174, 2004.
- 39 - TANKIHWALE, S.S.; JALGAONKAR, S.V.; AHAMAD, S. & HASSANI, U. Evaluation of extended spectrum beta lactamase in urinary isolates. *Indian J. Med. Res. Nagpur*: vol. 120, p. 553-556, dec 2004.
- 40 - TEPLER, H.; GESSER, R.M.; FRIEDLAND, I.A.; WOODS, G.L.; MEIBOHM, A.; HERMAN, G.; MISTRY, G. & ISAACS, R. Safety and tolerability of ertapenem. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 53 (supplement S 2): ii 75-ii81, 2004.
- 41 - TICE, A.D. Ertapenem: a new opportunity for outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 53 (supplement S 2): ii 83-ii86, 2004.
- 42 - TUMBARELLO, M.; CITTON, R.; SPANU, T.; SANGUINETTI, M.; ROMANO, L.; FADDA, G. & CAUDA, R. ESBL-producing multidrug-resistant *Providencia stuartii* infections in a university hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. British Society for Antimicrobial Chemotherapy. UK: vol. 53, p. 277-282, 2004.
- 43 - WELLS, W.G.; WOODS, G.L.; JIANG, Q. & GESSER, R.M. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 53 (supplement S 2): ii 67-ii74, 2004.
- 44 - WEXLER, H.M. In vitro activity of ertapenem: review of recent studies. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 53 (supplement S 2): ii 11-ii21, 2004.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Dr. Sergio Barbosa dos Santos
Rua Dr. Thouzet, 600/301 Bl. 12
CEP. 25650-061 - Quitandinha - Petrópolis - RJ



Com o
SBAC E-Learning
é assim:

Qualquer local
é a sua sala de aula!

www.sbac.org.br

Você tem muitos motivos para fazer sua pós-graduação com a SBAC



- ☑ Há mais de 40 anos, a SBAC defende os interesses dos laboratórios clínicos e dos profissionais atuantes na área laboratorial, por isso, sabe o que é mais importante na hora de você se atualizar.
- ☑ Realiza anualmente o Congresso Brasileiro de Análises Clínicas, que em 2010 estará em sua 37ª edição, além de vários eventos regionais, sempre com os melhores professores da área laboratorial.
- ☑ Possui um dos mais altos índices de reconhecimento pelos profissionais atuantes na área laboratorial, seja no Brasil ou no Exterior.
- ☑ Patrocina diversos programas de interesse dos laboratórios, todos voltados para a melhoria da competência técnica dos profissionais, como o Programa Nacional de Controle de Qualidade, PNCQ, o DICQ Sistema Nacional de Acreditação e a Revista Brasileira de Análises Clínicas, RBAC.
- ☑ O CPG disponibiliza várias opções na área específica de laboratórios para o seu aprimoramento.

Muito mais do que um curso ...

... uma referência!



Centro de Pós-Graduação da
Sociedade Brasileira de Análises Clínicas

INFORMAÇÕES E INSCRIÇÕES:

Sociedade Brasileira de Análises Clínicas
Rua Vicente Licínio,99 Tijuca Rio de Janeiro - RJ
CEP: 20.270-902

Fone: 21 2187 - 0800

Fax: 21 2187 - 0805

E-mail: cpg@sbac.org.br

CPG - SBAC. Quem sabe o que quer... faz!

Determinação laboratorial e aplicação clínica dos parâmetros de volume plaquetário

Laboratorial determination and clinical application of platelet volume parameters

Samuel Ricardo Comar¹ & Paulo Henrique da Silva²

RESUMO - Os analisadores hematológicos desenvolvidos a partir da década de 70 disponibilizaram parâmetros de volume plaquetário como o volume plaquetário médio, a amplitude de distribuição do tamanho das plaquetas e o plaquetócrito. Desde que estes parâmetros tornaram-se disponíveis, vários estudos para definir sua utilidade e significado foram realizados e apesar do volume crescente de literaturas que sugerem que a determinação destes parâmetros pode ser útil no diagnóstico e tratamento de doenças hematológicas, além de outros estados patológicos, sua utilização, por parte de profissionais de saúde, tem sido pequena. A baixa utilização destes índices na prática médica pode ter explicação na dificuldade para se fazer avaliações críticas dos estudos clínicos, visto que requer familiaridade com as possíveis mudanças do volume plaquetário, provocadas por artefatos, os quais ocorrem no processamento das amostras nos laboratórios de análises clínicas e na falta de conhecimentos da variação fisiológica do tamanho das plaquetas. Torna-se necessária uma revisão de literatura a fim de agregar conhecimentos para se entender os mecanismos patofisiológicos das alterações de volume plaquetário para auxiliar os profissionais de saúde na interpretação e na aplicação clínica e laboratorial destes parâmetros.

PALAVRAS-CHAVE - volume plaquetário médio, plaquetócrito, parâmetros de volume plaquetário.

SUMMARY - The hematology analysers developed from the decade of 70, provided platelet volume parameters as the mean platelet volume, the platelet distribution width and the plateletcrit. Since these parameters had become available, some studies to define its utility and significance had been carried through, and although the increasing number of literatures that suggest the determination of these parameters can be useful in the diagnosis and treatment of hematologic disease beyond other pathological states, its use, on the part of health professionals, has been small. The low use of these indices in the practical doctor can have explanation in the difficulty to become critical evaluations of the clinical studies, since it requires familiarity with the possible changes of the platelet volume, provoked for devices, which occur in the processing of the samples in the clinical laboratories and the lack of knowledge of the physiological variation of the platelet size. A literature revision becomes necessary in order to add knowledge to understand the pathophysiological mechanisms of the alterations of platelet volume to assist the health professionals in the interpretation and in the clinical and laboratorial application of these parameters.

KEYWORDS - mean platelet volume, plateletcrit, platelet volume parameters.

INTRODUÇÃO

Os parâmetros de volume plaquetário (PVP) começaram a ser disponibilizados por contadores hematológicos no começo da década de setenta. Estão incluídos o volume plaquetário médio (VPM), o índice de amplitude de distribuição do tamanho das plaquetas (PDW), do inglês *platelet distribution width* e o plaquetócrito (PCT). Desde que estes parâmetros tornaram-se disponíveis, vários estudos foram realizados para definir seu significado e utilidade e apesar de numerosos trabalhos proporem que a determinação destes parâmetros pode ser útil no diagnóstico e tratamento de doenças hematológicas e outros estados clínicos, tem sido pequena a sua utilização por parte de profissionais de saúde. A baixa utilização destes parâmetros na prática médica pode ter explicação na dificuldade para se fazer avaliações críticas dos estudos clínicos, visto que requer familiaridade com as possíveis mudanças no volume plaquetário, provocadas por artefatos, os quais podem ocorrer no processamento das amostras nos laboratórios de análises clínicas e na falta de conhecimentos da variação normal do tamanho das plaquetas.

Com a chegada da automação, muitas extensões sanguíneas não são examinadas ou são rapidamente observadas para verificar concordância com a contagem automatizada. Quando a contagem de plaquetas está abaixo ou acima dos valores de referência, uma avaliação plaquetária em lâmina deve ser realizada, com o propósito de ratificar as contagens fornecidas pelos analisadores. Também é importante investigar mudanças morfológicas das mesmas, isto é, presença de microplaquetas, macroplaquetas, plaquetas gigantes,

anisocitose plaquetária e degranulação de plaquetas.

Os PVP são avaliados através de valores relativos e absolutos e possibilitam uma ampla apreciação das características das plaquetas e quando se combina estes parâmetros juntamente com a observação das plaquetas em lâmina, adquirem-se subsídios relevantes para se fazer o diagnóstico de patologias que envolvem as plaquetas.

A HETEROGENEIDADE DO VOLUME PLAQUETÁRIO

Primeiramente, as plaquetas são definidas como sendo fragmentos do citoplasma dos megacariócitos, medindo aproximadamente 2 µm de diâmetro, com um volume de aproximadamente 8 (fL) (PAULUS, 1975). São heterogêneas em relação ao volume, densidade, tempo de vida e funções metabólicas (PENINGTON *et al.*, 1976; CORASH *et al.* 1977; KARPATKIN, 1978).

Em uma população normal ocorre uma variação significativa da contagem de plaquetas e uma considerável heterogeneidade no tamanho plaquetário. O'BRIEN (1974) foi um dos primeiros autores a descrever uma relação inversa entre volume plaquetário e número de plaquetas. Estes achados foram confirmados por outros autores (GILES, 1981; BESSMAN *et al.*, 1985).

Isto tem levado a um conceito de que o organismo regula a massa plaquetária produzida, que é o produto entre VPM e contagem de plaquetas e não apenas a contagem destas. A massa plaquetária também é conhecida como PCT.

Dentro dos limites normais da contagem de plaquetas, o PCT permanece relativamente constante e é somente

Recebido em 17/06/2008

Aprovado em 20/09/2009

¹Farmacêutico bioquímico da seção de hematologia do Hospital de Clínicas – UFPR, Mestre em Ciências Farmacêuticas – UFPR, aluno do Curso de Especialização em Hematologia Laboratorial da SBAC, regional Paraná.

²Professor de Hematologia da UFPR, coordenador do curso de Especialização em Hematologia Laboratorial da SBAC, regional Paraná.

quando a contagem excede $450 \times 10^3/\mu\text{L}$ que ocorrem reduções no tamanho da plaqueta para manutenção de um plaquetócrito normal, porém, se ocorrer um grande aumento do número de plaquetas, a massa plaquetária não consegue se manter normal. A regulação da massa total de plaquetas exerce, portanto, um papel central na determinação do VPM e no desenvolvimento da heterogeneidade plaquetária (THOMPSON; JAKUBOWISKI, 1988).

Três fatores já foram postulados como determinantes do volume plaquetário, sendo eles, os processos dependentes do tempo de vida das plaquetas, a heterogeneidade e maturidade da população de megacariócitos da medula óssea e o seqüestro periférico das plaquetas pelo baço (JACKSON; CARTER, 1993).

Pensava-se inicialmente que o tamanho das plaquetas era dependente da idade das mesmas, sendo plaquetas jovens maiores e mais escuras e as mais velhas, menores e mais claras (THOMPSON; JAKUBOWISKI, 1988).

PENNINGTON *et al.* (1976) sugeriu que a relação entre idade das plaquetas e seu tamanho não era muito clara e que tanto as de tamanho maior como as menores são produzidas em velocidades similares e que passam por pequenas mudanças no tamanho no decorrer de seu tempo de vida.

A heterogeneidade existente no tamanho plaquetário influencia a função das plaquetas. Plaquetas maiores são mais ativas que as menores e mostram aumento na capacidade hemostática *in vitro* (THOMPSON *et al.*, 1983b).

Plaquetas jovens são mais ativas que as velhas e uma possível explicação para a diminuição da função com a idade seria uma progressiva perda de glicoproteínas da superfície plaquetária necessárias para agregação e ativação (JACKSON; CARTER, 1993).

Alguns autores sugerem que o tamanho plaquetário pode ser devido à maturidade do megacariócito. Isto pode ser confirmado pela heterogeneidade que é observada em microscopia eletrônica em estudos de desenvolvimento de zonas de demarcação de plaquetas em que a fragmentação do citoplasma dos megacariócitos não é uniforme. Em uma hematopoiese normal, o número de plaquetas é determinado pelo número de megacariócitos e a ploidia dos mesmos é diretamente correlacionada com o VPM (BESSMAN, 1984). Esta relação é observada em diferentes estados patológicos, sendo que em pacientes com hipoplasia medular ou trombocitose reativa (VPM baixo) observa-se uma redução da ploidia dos megacariócitos e em pacientes com destruição plaquetária por mecanismo imunológico (VPM alto) observa-se maior ploidia dos megacariócitos (CORASH *et al.*, 1987; JACKSON; CARTER, 1993).

Estudos têm mostrado que aproximadamente 30% do *pool* de plaquetas circulantes é seqüestrado pelo baço e que as plaquetas esplênicas tendem a serem maiores que as circulantes (CHAMBERLAIN *et al.*, 1990). As plaquetas esplênicas podem ser liberadas na circulação após exercício físico ou administração de adrenalina, contribuindo para um aumento no VPM (LANDE *et al.*, 1985; PEATFIELD *et al.*, 1985).

A esplenectomia leva ao aumento da heterogeneidade plaquetária na circulação com aumento do número de macroplaquetas e do VPM (O'GRADY *et al.*, 1985).

BEHNKE (1995) demonstrou que plaquetas humanas e de ratos que não possuíam uma enzima chamada p-nitrofenilfosfatase, reagiam mais rapidamente que as plaquetas em que esta enzima estava presente, sugerindo uma implicação desta enzima com a ativação plaquetária.

DETERMINAÇÃO DOS PARÂMETROS DE VOLUME PLAQUETÁRIO PELOS ANALISADORES HEMATOLÓGICOS

Muitas metodologias têm sido empregadas para determinar o tamanho das plaquetas, dentre elas, destacam-se aquelas que medem o diâmetro, a superfície e o volume plaquetário (ROWAN, 1986).

O volume é rotineiramente determinado em analisadores hematológicos que utilizam tanto o princípio da impedância elétrica ou de dispersão ou absorção da luz, no método óptico. No princípio da impedância, desenvolvido pela Coulter®, as células presentes em uma suspensão são contadas assim que elas passam através de uma pequena abertura, pois tal passagem gera um pulso elétrico que é proporcional em intensidade ao volume da célula.

Em contraste, no princípio óptico desenvolvido pela Technicon®, utiliza-se um sistema com base em um sinal *laser*, o qual é disperso quando em contato com certos tipos celulares. A medição da luz dispersa permite quantificar e determinar o tamanho dos eritrócitos e das plaquetas (JACKSON; CARTER, 1993).

Como exemplos de contadores hematológicos que utilizam a impedância como princípio de contagem, destacam-se os equipamentos Coulter Counter modelos S-Plus, MAX-M™, STKS™ e Gen S™, Roche Diagnostics® modelos Sysmex XT 2000i e XE 2100D, Abbott Diagnostics®, contadores da linha Cell-Dyn. Já contadores como o Technicon® H-6000 e Bayer® Advia 120 utilizam o princípio óptico para contagem de plaquetas (ROWAN, 1986; OLIVEIRA, 2007).

Em qualquer contador automático, todas as partículas detectadas dentro de limites de tamanhos pré-definidos, são contadas como plaquetas ou como eritrócitos pequenos ou fragmentados, podendo levar a contagens espúrias. Os limites para contagem de plaquetas, utilizados em muitos equipamentos, variam de 2 a 20 fL. Plaquetas de tamanho superior ou inferior a estes limites não são contadas, gerando contagens erradas (DOW, 1994).

De posse dos dados relativos ao tamanho plaquetário, é gerado um histograma, que é uma curva de distribuição da frequência dos volumes encontrados. Trata-se de uma curva de Gauss com distribuição do tipo *log normal*, que é utilizada para determinar o volume médio das plaquetas assim como a amplitude de distribuição dos volumes plaquetários. O histograma de volume plaquetário é normalmente do tipo *right skewed* e variações desta forma são anormais (JACKSON; CARTER, 1993; DOW, 1994).

O PDW é similar em conceito ao RDW (red cell distribution width), indica a heterogeneidade dos volumes plaquetários e varia em função do desvio padrão do logarítmico dos volumes plaquetários. Um PDW elevado indica aumento da heterogeneidade do volume plaquetário enquanto que um PDW baixo é observado em uma população homogênea de plaquetas (JACKSON; CARTER, 1993).

Em contadores Technicon®, o PDW é expresso como sendo o coeficiente de variação dos volumes, enquanto que em contadores Coulter®, o PDW equivale ao desvio padrão geométrico multiplicado por uma constante. Em contadores hematológicos da linha Sysmex, da Roche Diagnostics®, o PDW é obtido no nível de 20% de frequência do histograma plaquetário e é expresso em fL. Nestes contadores ainda é fornecido o P-LCR (Platelet Large Cell Ratio), que demonstra a proporção de plaquetas com volu-

me a partir de 12 fL até o limite superior, em relação a contagem total de plaquetas, sendo útil na detecção de macroplaquetas e plaquetas gigantes.

O PCT é calculado como o produto entre o VPM e a contagem de plaquetas e tem sido proposto como sendo o indicador da massa das plaquetas (LIPPI *et al.*, 1985). Nos contadores da linha Sysmex, o PCT é determinado através do número de plaquetas que passam por um orifício, com volume e tempo pré-definidos, método conhecido como empilhamento virtual. Já o VPM é calculado através do quociente entre PCT e a contagem de plaquetas.

No método da impedância, as plaquetas são suspensas em um meio condutor de eletricidade, assim que as plaquetas, as quais se comportam como isolante elétrico, passam através da abertura, mudam a condutância entre os eletrodos, produzindo um pulso de curta duração e com magnitude proporcional ao tamanho. Entretanto, a forma das plaquetas pode causar uma "sombra" elétrica no campo elétrico, a qual pode ser maior que o volume geométrico da célula, produzindo volumes plaquetários maiores (TROWBRIDGE *et al.*, 1985; LIPPI *et al.*, 1987; BESSMAN, 1989).

Nos sistemas óticos, a luz é desviada pelos processos de difração e refração. A quantidade e o ângulo de desvios da luz depende do comprimento de onda da luz incidente, da forma, do tamanho das células e do índice de refração relativo das células no meio em que se encontram suspensas. Quando as plaquetas se incham, seu índice de refração aproxima-se gradualmente daquele do meio em que se encontram, fazendo com que ocorra diminuição do desvio da luz (TROWBRIDGE *et al.*, 1985; LIPPI *et al.*, 1987; BESSMAN, 1989).

Assim, embora o volume geométrico das plaquetas medido por impedância possa aumentar com o tempo e o volume por métodos óticos diminuir, ambos são influenciados por constituintes citoplasmáticos das plaquetas, pelo tamanho e forma. Porém, nenhuma tecnologia se preocupa com artefatos em relação ao volume plaquetário provocados por doenças específicas do citoplasma das plaquetas (TROWBRIDGE *et al.*, 1985; LIPPI *et al.*, 1987; BESSMAN, 1989).

VALORES DE REFERÊNCIA DOS PARÂMETROS DE VOLUME PLAQUETÁRIO

Existe uma relação não linear inversa entre o VPM e a contagem de plaquetas, enquanto que a heterogeneidade plaquetária tem uma relação não linear direta com o VPM. Alguns autores têm proposto que o VPM não tem apenas um simples intervalo de referência, mas vários, os quais são altos em contagens baixas e diminuem progressivamente conforme a contagem de plaquetas aumenta. O intervalo de referência do PDW varia conforme o VPM (O'BRIEN, 1974; GILES, 1981; BESSMAN *et al.*, 1981; BESSMAN *et al.*, 1982; SASSIER, 1985; GRAHAM *et al.*, 1987). Alguns estudos feitos para determinar os valores de referência do VPM não consideraram a variação da contagem de plaquetas (BESSMAN *et al.*, 1982).

Em virtude de existir diferentes maneiras de se expressar o PDW, cuidados devem ser tomados quando se comparar contadores diferentes. Os sistemas Coulter® e Sysmex demonstram um aumento no PDW conforme aumenta o VPM, em pacientes normais. Em contraste, sistemas que expressam o PDW como um coeficiente de variação, mostram uma aparente relação inversa, em pacientes normais. Estas diferenças podem ser ilustradas pela comparação de

intervalos de referência para instrumentos Sysmex e Technicon®. Alguns valores de referência publicados para VPM e PDW para aparelhos Sysmex (princípio da impedância) são 8 a 13 fL e 9 a 14 fL, respectivamente. Já os valores correspondentes para contadores Technicon® (sistema óptico), são 7,4 a 11,2 fL e 44 a 56% (MARTIN *et al.*, 1991).

Estudos avaliando a determinação do volume plaquetário por essas duas metodologias têm mostrado diferenças no VPM de mais de 40% entre os dois sistemas analíticos (TROWBRIDGE *et al.*, 1985; MCSHINE *et al.*, 1990).

Os parâmetros plaquetários são estáveis ao longo da vida de pessoas normais e não são influenciados pela menstruação em mulheres. Em virtude da complexidade dos efeitos dos anticoagulantes sobre os parâmetros e outras variáveis pré-analíticas, cada laboratório deveria estabelecer seus próprios intervalos de referência.

Intervalos de referência para VPM e PDW foram estabelecidos para população de recém-natos. A relação entre VPM e idade gestacional é incerta, embora o VPM tende a ser maior em recém natos com período normal de gravidez que prematuros, mas a diferença não é sempre estatisticamente significativa (PATRICK *et al.*, 1987; PATRICK; LAZARCHICK, 1990; KIPPER; SIEGER, 1982).

O VPM, que é calculado da curva log normal, mede o tamanho médio das plaquetas, mas pode não refletir o aumento da variação do tamanho plaquetário observado microscopicamente. O PDW é um bom indicador da heterogeneidade plaquetária observada na extensão sanguínea. Um PDW elevado indica aumento da heterogeneidade do volume plaquetário enquanto que um PDW baixo é observado em uma população homogênea de plaquetas (JACKSON; CARTER, 1993).

EFEITOS DOS ANTICOAGULANTES NA DETERMINAÇÃO DO VOLUME PLAQUETÁRIO

O EDTA, que é o anticoagulante mais comumente utilizado para contagens celulares, altera a morfologia plaquetária, mudando a forma elíptica nativa, para a forma de esferas com pseudópodes, detectadas na microscopia eletrônica de varredura (TROWBRIDGE *et al.*, 1985). Esta mudança ocorre imediatamente após a exposição ao anticoagulante.

O EDTA promove um aumento da concentração intracelular de AMP cíclico e altera a permeabilidade da membrana citoplasmática, induzindo intumescência progressiva e diminuição da densidade óptica. Como conseqüência, o VPM aumenta em função do tempo de coleta quando determinado por impedância e diminui quando determinado por método óptico. O aumento do VPM induzido pelo EDTA é tempo dependente. Muitos pesquisadores relataram mudanças máximas no volume plaquetário dentro das primeiras duas horas após a coleta e alguns encontraram um aumento progressivo no volume por mais de trinta e nove horas (REARDON *et al.*, 1985; TROWBRIDGE *et al.*, 1985). Diferentes pesquisadores têm relatado uma variação de 2 a 50% no VPM quando o EDTA é usado como anticoagulante (GILES, 1981; LEVIN; BESSMAN, 1983; THEATTE *et al.*, 1984; THOMPSON *et al.*, 1983a; TROWBRIDGE *et al.*, 1985).

De uma forma geral, o VPM aumenta mais de 30% dentro dos primeiros 5 minutos de exposição ao EDTA e então aumenta mais 10 a 15% nas 2 horas subseqüentes (JACKSON; CARTER, 1993).

Outros anticoagulantes exercer efeitos diferentes sobre o VPM. Amostras colhidas em citrato de sódio apresentam VPM menor que as colhidas em EDTA, em parte devido à manutenção da morfologia normal das plaquetas (THOMPSON *et al.*, 1983; TONG *et al.*, 1987; MCSHINE *et al.*, 1990). Acrescenta-se ainda que o VPM não varia significativamente em função do tempo, quando a amostra é colhida em citrato de sódio. THEATTE *et al.* (1984) demonstrou uma mudança no VPM menor que 3% em um período de 3 horas a 37^o C, mas um aumento de 20% com amostras armazenadas a temperatura ambiente.

O melhor anticoagulante para determinar o volume plaquetário parece ser a combinação de EDTA dissódico e ácido citrato dextrose (ACD), os quais inibem a ativação plaquetária e mantém as plaquetas em sua forma normal. Os VPM obtidos são, portanto, mais estáveis em função do tempo de coleta, mas não variam conforme a temperatura de armazenamento. Infelizmente, esta combinação de anticoagulantes ainda não é utilizada rotineiramente e sua utilidade clínica é, portanto, limitada (THOMPSON *et al.*, 1983a; JACKSON; CARTER, 1993).

WYNN *et al.* (1995) estudou os efeitos do tempo de coleta e anticoagulante empregado sobre o VPM usando um aparelho Technicon H1 e demonstrou que, nas condições em que foi realizado o trabalho, diferentemente de outros autores citados anteriormente, não houve alterações com significativas na interpretação dos resultados.

CONSIDERAÇÕES SOBRE A DETERMINAÇÃO LABORATORIAL DOS PARÂMETROS DE VOLUME PLAQUETÁRIO

Como a metodologia tem um impacto significativo sobre a determinação do VPM, é imperativo que o anticoagulante utilizado, o tempo decorrido da coleta até a análise, a temperatura de armazenamento e a tecnologia empregada sejam especificadas nos resultados de parâmetros de volume plaquetário. Quando estas variáveis laboratoriais são padronizadas, estudos têm mostrado que o VPM é muito constante em função do tempo em pacientes individuais, com um coeficiente de variação de menos de 4% (SIEBERS *et al.*, 1989). Valores fora dos limites normais são indicativos de distúrbios da tromboopoiese, se métodos não padronizados são empregados, a significância das alterações no VPM são questionáveis e qualquer relação com estados patológicos pode ser obscura (JACKSON; CARTER, 1993).

PARÂMETROS PLAQUETÁRIOS E ESTADOS PATOLÓGICOS

Apesar de existirem muitos problemas relacionados à metodologia empregada na determinação dos parâmetros de volume plaquetário, estes têm sido estudados em várias doenças hematológicas e não hematológicas. Muitas literaturas descrevem a utilidade clínica destes parâmetros em diferenciar trombocitopenias hiperdestrutivas de hipoproliferativas, determinar a probabilidade de um paciente com trombocitose desenvolver uma doença mieloproliferativa e antever o desenvolvimento de pré-eclampsia e doença hipertensiva em gestantes. A relação do tamanho das plaquetas e sua função e o papel intrínseco das plaquetas na formação do trombo, tem gerado um interesse na relação entre VPM e doença cardiovascular (JACKSON; CARTER, 1993).

Trombocitopenias

Em pacientes trombocitopênicos, o VPM elevado pode denotar um aumento da destruição das plaquetas devido, por exemplo, a sepsis, preeclâmpsia ou púrpura trombocitopênica trombótica, enquanto que um VPM baixo pode denotar produção hipoplástica de plaquetas ou hiperesplenismo (NELSON; KEHL, 1981).

Uma avaliação seriada do VPM de pacientes com trombocitopenia é útil para predizer se a queda da contagem de plaquetas é devida a hiperprodução ou hiperdestruição. Com hipoprodução, o VPM diminui, enquanto que na hiperprodução, como consequência de destruição plaquetária periférica, o VPM tende a aumentar (ODELL *et al.*, 1976; KRISTENSEN *et al.*, 1992).

Mudanças na ploidia dos megacariócitos precedem mudanças no tamanho das plaquetas por dois dias, portanto, o VPM é útil somente a partir do terceiro dia da trombocitopenia (ODELL *et al.*, 1976; KRISTENSEN *et al.*, 1992). A análise do volume plaquetário é útil no diagnóstico diferencial precoce da púrpura trombocitopênica idiopática aguda, púrpura trombocitopênica idiopática crônica e anemia aplástica (TOMITA *et al.*, 1980).

A supressão da medula óssea por agentes quimioterápicos é refletida em um VPM baixo ou normal tendendo para o limite inferior em face à profunda trombocitopenia (KARNAD; POSKITT, 1985). Assim que a produção de plaquetas é recuperada após a quimioterapia ou septicemia, o VPM aumenta antes mesmo de aumentos significativos na contagem de plaquetas (THOMPSON; JAKUBOWSKI, 1988). Nestes pacientes, o VPM pode ser utilizado para determinar o limiar de volume plaquetário, acima do qual sangramentos não ocorram e transfusões de concentrados de plaquetas não sejam necessárias, mesmo com contagem de plaquetas abaixo de $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ (ELDOR *et al.*, 1982). Entretanto, pacientes com trombocitopenia e VPM baixo, como ocorre na síndrome de Wiskott-Aldrich, têm episódios hemorrágicos severos (THOMPSON; JAKUBOWSKI, 1988). Observa-se um número elevado de pacientes com contagem de plaquetas baixa e VPM elevado, mas são frequentemente diagnosticados erroneamente como tendo trombocitopenia autoimune. Incluídas neste grupo estão a anomalia de May-Hegglin, a síndrome de Fechtner e a síndrome de Sebastian. O VPM nestas condições é frequentemente subestimado visto que muitas plaquetas gigantes podem estar acima do limiar superior de detecção (GREINACHER *et al.*, 1990; DOW, 1994). A síndrome de Bernard-Soulier é uma doença transmitida de forma autossômica recessiva. Pacientes com esta síndrome apresentam plaquetas gigantes, tempo de sangramento prolongado e uma trombocitopenia de leve a moderada (MHAWECH; SALEEM, 2000). A síndrome de Wiskott-Aldrich apresenta microcitose plaquetária e trombocitopenia (NAJEAN; LECOMPTE, 1990; LAU *et al.*, 1992). Outras doenças genéticas estão associadas com trombocitopenia e plaquetas gigantes como, por exemplo, síndrome de Chediak-Higashi, síndrome de Epsteins, variantes da doença de Von Willebrand e síndrome das plaquetas cinzentas (DOW, 1994).

Trombocitoses

Pacientes com trombocitose mieloproliferativa têm um PDW aumentado quando comparado com trombocitose reativa. Pacientes com trombocitose reativa tem VPM consideravelmente menor que aqueles com trombocitose mie-

loproliferativa ou indivíduos normais. Um PDW normal em pacientes com contagem de plaquetas maior que 500 x 10³/μL sugere trombocitose reativa. VPM baixo acompanhado por contagem de plaquetas normal, alta ou baixa, é associado com doenças que causam danos na medula óssea, como por exemplo, quimioterapia citotóxica e supressão da medula devido à septicemia (ROPER *et al.*, 1977; VAN DER LELIE; VON DEM BORNE, 1986; DUDLEY *et al.*, 1989; DOW, 1994; OSSELAER *et al.*, 1997).

Outras doenças

Um VPM elevado sem trombocitopenia pode ser observado na leucemia mielóide crônica e talassemia heterozigota. As leucemias mielóides agudas e crônicas geralmente estão associadas com VPM e PDW elevados. A análise da distribuição do volume plaquetário é útil na detecção da presença de doença mieloproliferativa (ROPER *et al.*, 1977; BESSMAN, 1984).

O VPM está diminuído na insuficiência renal crônica a pode contribuir para síndrome hemolítico-urêmica. Pacientes com leucemia linfocítica crônica geralmente têm VPM e PDW normais. Pacientes com anemia megaloblástica possuem plaquetas pequenas com aumento da heterogeneidade plaquetária (BESSMAN *et al.*, 1982; MICHALAK *et al.*, 1991).

TOZKOPARAN *et al.* (2007) quantificaram o VPM, o PDW e o PCT em pacientes com tuberculose pulmonar ativa e em pacientes normais e demonstraram que estes três parâmetros plaquetários aumentaram nos pacientes tuberculosos.

Volume plaquetário, aterosclerose e infarto do miocárdio

O desenvolvimento da aterosclerose é um processo complexo envolvendo interações entre plaquetas, lipídeos, citocinas e o endotélio vascular. As plaquetas e fatores de crescimento derivados de plaquetas são componentes importantes na formação da placa aterosclerótica (D'ERASMO *et al.*, 1990).

As plaquetas maiores e mais densas são mais reativas que as de tamanho menor. Em pacientes que sofrem de infarto agudo do miocárdio, o VPM está elevado (KILIÇLIÇAMUR *et al.*, 2005). Tem sido demonstrado que o fumo aumenta o VPM em idosos com fatores de risco para aterosclerose (KARIO *et al.*, 1992).

Duas hipóteses tem sido sugeridas para explicar o aumento do VPM, a primeira seria um aumento na produção de plaquetas grandes e hipergranulares pela medula óssea e a segunda, um aumento do consumo de plaquetas no local do infarto. Apesar do VPM estar aumentado, ocorre uma redução de macroplaquetas no momento do infarto, sugerindo consumo de plaquetas maiores e hemostaticamente mais ativas (ERNE *et al.*, 1988; JACKSON; CARTER, 1993). O tamanho das plaquetas é um marcador importante de morte por infarto do miocárdio em homens (BURR *et al.*, 1992). Aumentos anormais no PDW e diminuição na contagem de plaquetas pode ser uma característica de estados pré trombóticos em doenças das coronárias (VON RUECKER *et al.*, 1989).

Há também trabalhos sugerindo que o VPM aumenta antes do infarto do miocárdio (MARTIN *et al.*, 1983; KISHK *et al.*, 1985). Pacientes com suspeita de desenvolver um infarto do miocárdio devem realizar análises seriadas dos parâmetros de volume plaquetário, assim como enzimas, troponina T, tro-

ponina I e outros marcadores. A informação fornecida por estes parâmetros é de grande utilidade (DOW, 1994).

GROTTO; NORONHA (2004) demonstraram que o P-LCR aumentou significativamente em pacientes com hipercolesterolemia e/ou hipertrigliceridemia quando comparados com grupos controles normais, sugerindo que plaquetas com diâmetro aumentado são mais reativas e podem contribuir para eventos vaso-oclusivos em pacientes com dislipidemias. Este trabalho ainda sugeriu que o P-LCR pode ser usado como um indicador de fator de risco para eventos tromboembólicos isquêmicos.

Septicemia

Nos quadros de septicemia é comum ocorrer trombocitopenia e esta tem sido atribuída ao aumento da destruição imunológica, à existência de coagulação intravascular disseminada e supressão da medula óssea. Trabalhos demonstram que um VPM elevado em pacientes com septicemia correlaciona com aumento da destruição periférica das plaquetas, o que provoca aumento da trombopoiese. Em contrapartida, septicemia severa é frequentemente associada com VPM baixo e supressão da trombopoiese (BESSMAN; GARDNER, 1983; JACKSON; CARTER, 1993).

Em recém-natos, um aumento do VPM e PDW tem sido associado com bacteremia e um valor normal de ambos os parâmetros foi preditivo de ausência de infecção (ZUCKER-FRANKLIN; KARPATKIN, 1977; PATRICK; LAZAR-CHICK, 1990; O'CONNOR *et al.*, 1992).

Vírus da imunodeficiência humana

A trombocitopenia observada em pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) é caracterizada pela diminuição inapropriada do VPM, sugerindo que a diminuição da contagem de plaquetas possa ser atribuída a um prejuízo na síntese e maturação de megacariócitos, em resultado a destruição periférica acentuada. Os megacariócitos estão diminuídos em 40% das medulas ósseas de pacientes trombocitopênicos portadores do HIV, sendo que a infecção dos megacariócitos pelo HIV tem sido observada (KOENIG *et al.*, 1991; MONTÉ *et al.*, 1992).

A Habilidade do HIV em infectar células tronco hematopoiéticas é controversa, mas a diminuição da diferenciação na linhagem megacariocítica é evidente em pacientes trombocitopênicos com HIV. Estas observações suportam a hipótese de que a função medular prejudicada é parcialmente responsável pela trombocitopenia observada nestes pacientes (MONTE *et al.*, 1992; ZAULI *et al.*, 1992, JACKSON; CARTER, 1993).

Diabetes mellitus

Embora alguns estudos demonstrem que o VPM é normal em diabéticos, outros mostram um aumento do VPM nestes pacientes. Diabéticos também mostram um aumento na expressão de Glicoproteína Ib e IIb/IIIa, sendo que o aumento da Glicoproteína Ib mostra uma correlação direta significativa com o aumento do VPM. Alterações na produção de plaquetas e aumento de glicoproteínas funcionais podem contribuir para o aumento da coagulabilidade observada em diabéticos (GARG *et al.*, 1972; RAO *et al.*, 1984; TSCHÖPE *et al.*, 1989; TSCHOEPE *et al.*, 1990; JACKSON; CARTER, 1993; DOW, 1994).

Doenças da tireóide

O VPM está aumentado no hipertireoidismo e volta ao nor-

mal após o término ou controle da doença. De modo inverso, no hipotireoidismo a contagem de plaquetas está aumentada e o VPM diminuído.

Um aumento no VPM não pode ser considerado como um fator específico do hipertireoidismo, mas é um achado comum nesta patologia da tireóide (VAN DOORMAAL *et al.*, 1987; FORD *et al.*, 1988; HAUBENSTOCK *et al.*, 1988; MARONGIU *et al.*, 1990; PANZER *et al.*, 1990).

Volume plaquetário na gravidez

Hipertensão durante a gravidez é um problema comum e pode ser uma manifestação de processos patológicos como hipertensão essencial, doença renal crônica e preeclâmpsia. A determinação do volume plaquetário pode ser útil para identificar mulheres com risco de desenvolver preeclâmpsia (AHMED *et al.*, 1993).

Um aumento do tamanho plaquetário pode predizer se a paciente pode progredir para doença severa antes de apresentar sinais clínicos. AHMED *et al.* (1993) demonstraram que um VPM igual ou maior que 11 fL, na vigésima oitava semana de gestação, foi associado com alto risco de incidência de preeclâmpsia.

Estudos comparativos do volume plaquetário em grávidas normais e preeclâmplicas demonstraram que o VPM permanece constante em grávidas normais e aumenta nas pacientes com preeclâmpsia (GILES, 1981).

O VPM aumenta pelo menos uma semana antes da hipertensão se tornar clinicamente aparente. Não há mudança na contagem de plaquetas nesta fase (WALKER *et al.*, 1989).

VPM em concentrados de plaquetas

A qualidade dos concentrados de plaquetas é acessada por uma variedade de testes. Dentre estes, pode-se incluir o VPM, a contagem de plaquetas e a contagem de leucócitos (SINGH *et al.*, 2003). A avaliação da função plaquetária apresenta dificuldades devido à natureza laboriosa dos procedimentos técnicos e por causa de lesões devido ao armazenamento das plaquetas. Durante a estocagem, a função plaquetária diminui gradualmente assim que a forma das plaquetas muda de discóide para esférica (BROZOVIC *et al.*, 1992). A mudança da forma está associada com o aumento no volume plaquetário e diminuição da agregação e adesão. Sub-populações de plaquetas tem volumes e densidades diferentes, assim como viabilidade *in vivo*. O VPM tem sido utilizado para estudar a separação de sub-populações de plaquetas do sangue total e para determinar a extensão das lesões plaquetárias em concentrados de plaquetas (MCSHINE *et al.*, 1991). A determinação do VPM tem sido também utilizada em parte para demonstrar que a incubação das plaquetas a 37^o C ao invés de 22^o C não tem efeitos benéficos sobre a eficiência da transfusão em voluntários normais (DE VRIES *et al.*, 1992).

CONCLUSÕES

Avanços tecnológicos têm fornecido resultados reprodutíveis sobre os parâmetros de volume plaquetário, mas a utilidade clínica destes dados ainda tem sido debatida. Um dos maiores impedimentos para aplicar clinicamente estes parâmetros tem sido a falta de padronização nos laboratórios. Embora esteja claro que os parâmetros de volume plaquetário são dependentes de uma série de variáveis laboratoriais,

incluindo a metodologia de determinação empregada, o anticoagulante usado e o tempo e temperatura de armazenamento da amostra, não existe nenhum procedimento de padronização para determinação destes parâmetros.

Caso aumente a utilização destes parâmetros pelos profissionais de saúde, é imperativo que haja maior interação por parte destes profissionais com o laboratório clínico no intuito de padronizar os procedimentos para determinação dos parâmetros de volume plaquetário. Para se ter ampla utilidade clínica e uma correta interpretação destas informações, estas determinações devem ser realizadas com amostras colhidas em EDTA e o tempo decorrido da coleta até a análise deve ser especificado.

A variação normal do volume plaquetário observada com a contagem de plaquetas é outro fator que gera confusão na interpretação do VPM e é sugerido que cada laboratório tenha seus próprios valores de referência ajustados para a contagem de plaquetas do paciente.

Apesar dos problemas com a padronização, estudos demonstram claramente que os parâmetros de volume plaquetário são muito estáveis em função do tempo em indivíduos normais. Variações significativas devem, portanto, serem consideradas patológicas e não podem ser atribuídas a variações fisiológicas em função do tempo.

Os parâmetros de volume plaquetário são úteis na distinção entre tipos de trombocitopenia, seja por hipoprodução ou por hiperdestruição. Eles devem ser importante no monitoramento da hipertensão induzida pela gravidez, que é uma entidade caracterizada pelo aumento no consumo de plaquetas. Eles também têm um papel importante função na distinção entre trombocitose reativa e trombocitose mieloproliferativa.

Os parâmetros de volume plaquetário devem ser sempre utilizados em conjunto a fim de aumentar a sensibilidade em detectar estados patológicos relacionados.

Os parâmetros de volume plaquetário não são parâmetros diagnósticos críticos se comparados com contagem de leucócitos ou dosagem de hemoglobina, por exemplo, mas são adjuvantes extremamente úteis aos parâmetros mais tradicionais.

Deseja-se que esta revisão leve ao aumento da aplicação dos parâmetros de volume plaquetário, salientando-se que eles são gerados pelos analisadores hematológicos sem custo adicional.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Yoshio Hashimoto e a todos os alunos do curso de especialização em hematologia laboratorial da SBAC, regional Paraná.

REFERÊNCIAS

- 1 - AHMED, Y.; VAN IDDEKINGE, B. PAUL, C.; SULLIVAN, H. F.; ELDER, M. G. Retrospective analysis of platelet numbers and volumes in normal pregnancy and in pre-eclampsia. *British journal of obstetrics and gynaecology*, London, v. 100, n. 3, p. 216-220, 1993.
- 2 - BEHNKE, O. Blood platelet heterogeneity: a functional hierarchy in the platelet population. *British journal of haematology*, Oxford, v. 91, n. 4, p. 991-999, 1995.
- 3 - BESSMAN, J. D. Determination of platelet volume and number. *Methods in enzymology*, New York, v. 169, p. 164-172, 1989.
- 4 - BESSMAN, J. D.; GARDNER, F. H. Platelet size in thrombocytopenia due to sepsis. *Surgery, gynecology & obstetrics*, Chicago, v. 156, n. 2, p. 177-180, 1983.

- 5 - BESSMAN, J. D.; GILMER, P. R.; GARDNER, F. H. Use of mean platelet volume improves detection of platelet disorders. *Blood cells*, Belfast, v. 11, n. 1, p. 127-135, 1985.
- 6 - BESSMAN, J. D. The relation of megakaryocyte ploidy to platelet volume. *American journal of hematology*, New York, v. 16, n. 2, p. 161-170, 1984.
- 7 - BESSMAN, J. D.; WILLIAMS, L. J.; GILMER, P. R. Platelet size in health and hematologic disease. *American journal of clinical pathology*, Philadelphia, v. 78, n. 2, p. 150-153, 1982.
- 8 - BESSMAN, J. D.; WILLIAMS, L. J.; GILMER, P. R. The inverse relation of platelet size and count in normal subjects, and an artifact of other particles. *American journal of clinical pathology*, Philadelphia, v. 76, n. 3, p. 289-293, 1981.
- 9 - BROZOVIC, B.; SEGATCHIAN, M. J.; MCSHINE, R. L. The use of mean platelet volume for evaluation of quality of platelet concentrates. *Blood coagulation & fibrinolysis*, London, v. 3, n. 5, p. 629-631, 1992.
- 10 - BURR, M. L.; HOLLIDAY, R. M.; FEHILY, A. M.; WHITEHEAD, P. J. Haematological prognostic indices after myocardial infarction: evidence from the diet and reinfarction trial (DART). *European heart journal*, London, v. 13, n. 2, p. 166-170, 1992.
- 11 - CHAMBERLAIN, K. G.; TONG, M.; PENINGTON, D. G. Properties of the exchangeable splenic platelets released into the circulation during exercise-induced thrombocytosis. *American journal of hematology*, New York, v. 34, n. 3, p. 161-168, 1990.
- 12 - CORASH, L.; CHEN, H. Y.; LEVIN, J.; BAKER, G.; LU, H.; MOK, Y. Regulation of thrombopoiesis: Effects of the degree of thrombocytopenia on megakaryocyte ploidy and platelet volume. *Blood*, New York, v. 70, n. 1, p. 177-185, 1987.
- 13 - CORASH, L.; TAN, H.; GRALNICK, H. R. Heterogeneity of human whole blood platelet subpopulations. I. Relationship between buoyant density, cell volume, and ultrastructure. *Blood*, New York, v. 49, n. 1, p. 71-87, 1977.
- 14 - D'ERASMO, E.; ALIBERTI, G.; CELI, F. S.; ROMAGNOLI, E.; VECCI, E.; MAZZUOLI, G. F. Platelet count, mean platelet volume and their relation to prognosis in cerebral infarction. *Journal of internal medicine*, Oxford, v. 227, p. 11-14, 1990.
- 15 - DE VRIES, R. A.; GERRITSEN, J. G.; DE BRUIN, M.; MARX, J. J.; HART, H. C.; VAN DE WIEL, A. Relevance of pretransfusion incubation of platelet at 37 degrees C. *Blood*, New York, v. 80, n. 6, p. 1599-1602, 1992.
- 16 - DOW, R. B. The clinical and laboratory utility of platelet volume parameters. *Australian journal of medical science*, Milton, v. 15, p. 1-8, 1994.
- 17 - DUDLEY, J. M.; MESSINEZY, S.; ERIDANI, L.; LARIE, A.; NUNAN, T. O.; SAWYER, B.; SAVIDGE, G. F.; PEARSON, T. C. Primary thrombocytopenia: diagnostic criteria and a simple scoring system for positive diagnosis. *British journal of haematology*, Oxford, v. 71, n. 3, p. 331-335, 1989.
- 18 - ELDOR, A.; AVITZOUR, M.; OR, R.; HANNA, R.; PENCHAS, S. Prediction of haemorrhagic diathesis in thrombocytopenia by mean platelet volume. *British medical journal*, London, v. 285, n. 6339, p. 397-400, 1982.
- 19 - ERNE, P.; WARDLE, J.; SANDERS, K.; LEWIS, S. M.; MASERI, A. Mean platelet volume and size distribution and their sensitivity to agonists in patients with coronary artery disease and congestive heart failure. *Thrombosis and haemostasis*, Stuttgart, v. 59, n. 2, p. 259-263, 1988.
- 20 - FORD, H. C.; TOOMATH, R. J.; CARTER, J. M.; DELAHUNT, J. W. FAGERSTROM, J. N. Mean platelet volume is increased in hyperthyroidism. *American journal of hematology*, New York, v. 27, n. 3, p. 190-193, 1988.
- 21 - GARG, S. K.; LACKNER, H.; KARPATKIN, S. The increase percentage of megathrombocytes in various clinical disorders. *Annals of internal medicine*, Philadelphia, v. 77, n. 3, p. 361-369, 1972.
- 22 - GILES, C. The platelet count and mean platelet volume. *British journal of haematology*, Oxford, v. 48, p. 31-37, 1981.
- 23 - GRAHAM, S.; TRAUB, B.; MINK, I. B. Automated platelet-sizing parameters on a normal population. *American journal of clinical pathology*, Philadelphia, v. 87, n. 3, p. 365-369, 1987.
- 24 - GREINACHER, A.; MUELLER-ECKHARDT, C. Hereditary types of thrombocytopenia with giant platelets and inclusion bodies in the leukocytes. *Blut*, Berlin, v. 60, n. 2, p. 53-60, 1990.
- 25 - GROTTO, H. Z.; NORONHA, J. F. Platelet cell ratio (P-LCR) in patients with dyslipidemia. *Clinical and laboratory haematology*, Oxford, v. 26, n. 5, p. 347-349, 2004.
- 26 - HAUBENSTOCK, A.; PANZER, S.; VIERHAPPER, H. Reversal of hyperthyroidism to euthyroidism leads to increased numbers of small-sized platelets. *Thrombosis and haemostasis*, Stuttgart, v. 60, n. 2, p. 346-347, 1988.
- 27 - JACKSON, S. R.; CARTER, J. M. Platelet volume: Laboratory measurement and clinical application. *Blood reviews*, Edinburgh, v. 7, n. 2, p. 104-113, 1993.
- 28 - KARIO, K.; MATSUO, T.; NALAO, K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clinical and laboratory haematology*, Oxford, v. 14, n. 4, p. 281-287, 1992.
- 29 - KARPATKIN, S. Heterogeneity of human platelets. VI. Correlation of platelet function with platelet volume. *Blood*, New York, v. 51, n. 2, p. 307-316, 1978.
- 30 - KARNAD, A.; POSKITT, T. R. The automated complete blood cell count. Use of the red blood cell volume distribution width and mean platelet volume in evaluating anemia and thrombocytopenia. *Archives of internal medicine*, Chicago, v. 145, n. 7, p. 1270-1272, 1985.
- 31 - KILIÇLI-ÇAMUR, N.; DEMIRTUNÇ, R.; KONURALP, C.; ESKISER, A.; BASARAM, Y. Could mean platelet volume be a predictive marker for acute myocardial infarction. *Medical science monitor*, v. 11, n. 8, p. 387-392, 2005.
- 32 - KIPPER, S. L.; SIEGER, L. Whole blood platelet volumes in newborn infants. *Journal of pediatrics*, Saint Louis, v. 101, n. 5, p. 763-765, 1982.
- 33 - KISHK, Y. T.; TROWBRIDGE, E. A.; MARTIN, J. F. Platelet volume subpopulations in acute myocardial infarction: an investigation of their homogeneity for smoking, infarct size and site. *Clinical science*, London, v. 68, n. 4, p. 419-425, 1985.
- 34 - KOENIG, C.; SIDHU, G. S.; SCHOENTAG, R. A. The platelet volume-number relationship in patients infected with the human immunodeficiency virus. *American journal of clinical pathology*, Philadelphia, v. 96, n. 4, p. 500-503, 1991.
- 35 - KRISTENSEN, S. D.; BATH, P. M.; GLADWIN, A. M.; MARTIN, J. F. The relationship between increased platelet count and megakaryocyte size in bronchial carcinoma. *British journal of haematology*, Oxford, v. 81, n. 2, p. 247-251, 1992.
- 36 - LANDE, K.; GJESDAL, K.; FONSTELIEN, E.; KJELDSSEN, S. E.; EIDE, I. Effects of adrenaline infusion on platelet number, volume and release reaction. *Thrombosis and haemostasis*, Stuttgart, v. 54, n. 2, p. 450-453, 1985.
- LAU, Y. L.; JONES, B. M.; LOW, L. C.; WONG, S. N.; LEUNG, N. K. Defective B-cell and regulatory T-cell function in Wiskott-Aldrich syndrome. *European journal of pediatrics*, Berlin, v. 151, n. 9, p. 680-683, 1992.
- 37 - LEVIN, J.; BESSMAN, J. D. The inverse relation between platelet volume and platelet number. *Journal of laboratory and clinical medicine*, Saint Louis, v. 101, n. 2, p. 295-307, 1983.
- 38 - LIPPI, U.; CAPPELLETTI, P.; SCHINELLA, M.; SIGNORI, D. Mean platelet volumes: Facts or artifacts? *American journal of clinical pathology*, Philadelphia, v. 84, n. 1, p. 111-113, 1985.
- 39 - LIPPI, U.; SCHINELLA, M.; MODENA, N.; NICOLI, M. Unpredictable effects of K3 EDTA on mean platelet volume. *American journal of clinical pathology*, Philadelphia, v. 87, n. 3, p. 391-393, 1987.
- 40 - MARONGIU, F.; CONTI, M.; MURTAS, M. L.; MAMELI, G.; SORANO, G. G.; MARTINO, E. What causes the increase in platelet mean volume in thyroid pathological conditions. *Thrombosis and haemostasis*, Stuttgart, v. 63, n. 2, p. 323-324, 1990.
- 41 - MARTIN, J. F.; BATH, P. M.; BURR, M. L. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet*, London, v. 338, n. 8780, p. 1409-1411, 1991.
- 42 - MARTIN, J. F.; PLUMB, J.; KILBEY, R. S.; KISHK, Y. T. Changes in volume and density of platelets in myocardial infarction. *British medical journal*, London, v. 287, n. 6390, p. 456-459, 1983.
- 43 - MCSHINE, R. L.; DAS, P. C.; SIBINGA, C. S.; BROZOVIC, B. Differences between the effects of EDTA and citrate anticoagulants on platelet count and mean platelet volume. *Clinical and laboratory haematology*, Oxford, v. 12, n. 3, p. 277-285, 1990.

- 44 - MCSHINE, R. L.; DAS, P. C.; SABINGA, C. T.; BROZOVIC, B. Effect of EDTA on platelet count and other platelet parameters in blood and blood components collected with CPDA-1. *Vox sanguinis*, Basel, v. 61, n. 2, p. 84-89, 1991.
- 45 - MHAWECH, P.; SALEEM, A. Inherited giant platelet disorders. Classification and literature review. *American journal of clinical pathology*, Philadelphia, v. 113, n. 2, p. 176-190, 2000.
- 46 - MICHALAK, E.; WALKOWIAK, B.; PARADOWSKI, M.; CIERNIEWSKI, C. S. The decreased circulating platelet mass and its relation to bleeding time in chronic renal failure. *Thrombosis and haemostasis*, Stuttgart, v. 65, n. 1, p. 11-14, 1991.
- 47 - MONTÉ, D.; GROUX, H.; RAHARINIVO, B.; PLOUVIER, B.; DEWULF, J.; CLAVEL, T.; GRANGETTE, C.; TORPIER, G.; AURIAULT, C.; CAPRON, A. Productive human immunodeficiency virus-1 infection of megakaryocytic cells is enhanced by tumor necrosis factor-alpha. *Blood*, New York, v. 79, n. 10, p. 2670-2679, 1992.
- 48 - NAJEAN, Y.; LECOMPTE, T. Genetic thrombocytopenia with autosomal dominant transmission: a review of 54 cases. *British journal of haematology*, Oxford, v. 74, n. 2, p. 203-208, 1990.
- 49 - NELSON, R. B.; KEHL, D. Electronically determined platelet indices in thrombocytopenic patients. *Cancer*, Philadelphia, v. 48, n. 4, p. 954-956, 1981.
- 50 - O'BRIEN, J. R. A relationship between platelet volume and platelet number. *Thrombosis et diathesis haemorrhagica*, Stuttgart, v. 31, n. 2, p. 363-365, 1974.
- 51 - O'CONNOR, T. A.; RINGER, K. M.; GADDIS, M. L. Mean platelet volume during coagulase-negative staphylococcal sepsis in neonates. *American journal of clinical pathology*, Philadelphia, v. 99, n. 1, p. 69-71, 1992.
- 52 - ODELL, T. T.; MURPHY, J. R.; JACKSON, C. W. Stimulation of megakaryocytopoiesis by acute thrombocytopenias in rats. *Blood*, New York, v. 48, n. 5, p. 765-775, 1976.
- 53 - O'GRADY, J. G.; HARDING, B.; STEVENS, F. M.; EGAN, E. L.; MAC-CARTHY, C. F. Influence of splenectomy and the functional hyposplenism of celiac disease on platelet count and volume. *Scandinavian journal of haematology*, Copenhagen, v. 34, n. 5, p. 425-428, 1985.
- 54 - OLIVEIRA, R. A. G. Hemograma: como fazer e interpretar. 1. ed. São Paulo: Livraria Médica Paulista LTDA., 2007, 505p.
- 55 - OSSELAER, J. C.; JAMARI, J.; SCHEIFE, J. M. Platelet distribution width for differential diagnosis of thrombocytosis. *Clinical chemistry*, Baltimore, v. 43, n. 6, p. 1072-1076, 1997.
- 56 - PANZER, S.; HAUBENSTOCK, A. MINAR, E. Platelets in hyperthyroidism: studies on platelet counts mean platelet volume, 111-indium-labeled platelet kinetics, and platelet-associated immunoglobulins G and M. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, Baltimore, v. 70, n. 2, p. 491-496, 1990.
- 57 - PATRICK, C. H.; LAZARCHICK, J.; STUBBS, T.; PITTART, W. B. Mean platelet volume and platelet distribution width in the neonate. *American journal of pediatric hematology/oncology*, v. 9, n. 2, p. 130-132, 1987.
- 58 - PATRICK, C. H.; LAZARCHICK, J. The effect of bacteremia on automated platelet measurements in neonates. *American journal of clinical pathology*, Philadelphia, v. 93, n. 3, p. 391-394, 1990.
- 59 - PAULUS, J. M. Platelet size in man. *Blood*, New York, v. 46, n. 3, p. 321-336, 1975.
- 60 - PEATFIELD, R. C.; GAWEL, M. J.; CLIFFORD-ROSE, F.; GUTHRIE, D. L. PEARSON, T. C. The effects of exercise on platelet numbers and size. *Medical laboratory sciences*, London, v. 42, n. 1, p. 40-43, 1985.
- 61 - PENINGTON, D. G.; LEE, N. L. Y.; ROXBURGH, A. E.; MCGREADY, J. R. Platelet density and size: The interpretation of heterogeneity. *British journal of haematology*, Oxford, v. 34, 365-376, 1976.
- 62 - RAO, A. K.; GOLDBERG, R. E.; WALSH, P. N. Platelet coagulant activities in diabetes mellitus. Evidence for relationship between platelet coagulant hyperactivity and platelet volume. *Journal of laboratory and clinical medicine*, Saint Louis, v. 103, n. 1, p. 82-92, 1984.
- 63 - REARDON, D. M.; HUTCHINSON, D.; PRESTON, F. E.; TROWBRIDGE, E. A. The routine measurement of platelet volume: a comparison of aperture-impedance and flow cytometric systems. *Clinical and laboratory haematology*, Oxford, v. 7, n. 3, p. 251-257, 1985.
- 64 - RICCI, G.; MASOTTI, M.; MAZZONI, G.; GRAZZI, G.; CASONI, I. Platelet count, mean platelet volume, and platelet dimensional width in Professional cyclists during races. *Thrombosis and haemostasis*, Stuttgart, v. 62, n. 6, p. 791-792, 1991.
- 65 - ROPER, P. R.; JOHNSTON, D.; AUSTIN, J.; AGARWAL, S. S.; DREWINKO, B. Profiles of platelet volume distributions in normal individuals and in patients with acute leukemia. *American journal of clinical pathology*, Philadelphia, v. 68, n. 4, p. 449-457, 1977.
- 66 - ROWAN, R. M. Platelet size distribution analysis: Principles techniques and potential clinical utility. *Hematology reviews*, v. 1, p. 109-144, 1986.
- 67 - SASSIER, P. The relation of platelet size and count: its importance in diagnosing platelet disorders. *American journal of clinical pathology*, Philadelphia, v. 83, n. 2, p. 275-276, 1985.
- 68 - SIEBERS, R. W.; WAKEM, P. J.; CARTER, J. M. Long-term intra-individual variation of platelet parameters. *Medical laboratory sciences*, London, v. 46, n. 1, p. 77-78, 1989.
- 69 - SINGH, H.; CHAUDHARY, R.; RAY, V. Platelet indices as quality markers of platelet concentrates during storage. *Clinical and laboratory haematology*, Oxford, v. 25, n. 5, p. 307-310, 2003.
- 70 - THEATTE, G. A.; ADRADOS, C.; EBBE, S.; BRECHER, G. Mean platelet volume: the need for a reference method. *American journal of clinical pathology*, Philadelphia, v. 81, n. 6, p. 769-772, 1984.
- 71 - THOMPSON, C. B.; DIAZ, D.; QUINN, P. G.; LAPINS, M.; KURTZ, S. R.; VALERI, C. R. The role of anticoagulation in the measurement of platelet volumes. *American journal of clinical pathology*, Philadelphia, v. 80, n. 3, p. 327-332, 1983a.
- 72 - THOMPSON, C. B.; JAKUBOWSKI, J. A.; QUINN, P. G.; DEYKIN, D.; VALERI, C. R. Platelet size as a determinant of platelet function. *Journal of laboratory and clinical medicine*, Saint Louis, v. 101, n. 2, p. 205-213, 1983b.
- 73 - THOMPSON, C. B.; JAKUBOWSKI, J. A. The pathophysiology and clinical relevance of platelet heterogeneity. *Blood*, New York, v. 72, n. 1, p. 1-8, 1988.
- 74 - TOMITA, E.; AKATSUKA, J.; KOKUBUN, Y. Differential diagnosis of various thrombocytopenias in childhood by analysis of platelet volume. *Pediatric research*, Baltimore, v. 14, n. 2, p. 133-137, 1980.
- 75 - TONG, M.; SETH, P.; PENINGTON, D. G. Proplatelets and stress platelets. *Blood*, New York, v. 69, n. 2, p. 522-528, 1987.
- 76 - TOZKOPARAN, E.; DENIZ, O.; UCAR, E.; BILGIC, H.; EKIZ, K. Changes in platelet count and indices in pulmonary tuberculosis. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, Berlin, v. 45, n. 8, p. 1009-1014, 2007.
- 77 - TROWBRIDGE, E. A.; REARDON, D. M.; HUTCHINSON, D.; PICKERING, C. The routine measurement of platelet volume: A comparison of light-scattering and aperture-impedance technologies. *Clinical physics and physiological measurement*, London, v. 6, n. 3, p. 221-238, 1985.
- 78 - TSCHÖPE, D.; LANGER, E.; SCHAUSEIL, S.; ROSEN, P.; KAUFMANN, L.; GRIES, F. A. Increased platelet volume – sign of impaired thrombopoiesis in diabetes mellitus. *Klinische wochenschrift*, Berlin, v. 67, n. 4, p. 253-259, 1989.
- 79 - TSCHOEPE, D.; ROESEN, P.; KAUFMANN, L.; SCHAUSEIL, S.; KETREL, B.; OSTERMAN, H.; GRECO, F. A. Evidence for abnormal platelet glycoprotein expression in diabetes mellitus. *European journal of clinical investigation*, Oxford, v. 20, n. 2, p. 166-170, 1990.
- 80 - VAN DER LELIE, J.; VON DEM BORNE, A. E. Platelet volume analysis for differential diagnosis of thrombocytosis. *Journal of clinical pathology*, London, v. 39, n. 2, p. 129-133, 1986.
- 81 - VAN DOORMAAL, J. J.; VAN DER MEER, J.; OOSTEN, H. R.; HALIE, M. R. DOORENBOS, H. Hypothyroidism leads to more small sized platelets in the circulation. *Thrombosis and haemostasis*, Stuttgart, v. 58, n. 4, p. 964-965, 1987.
- 82 - VON RUECKER, A.; HUFNAGEL, P.; DICKERHOFF, R.; MURDAY, H.; BIDLINGMAIER, F. Qualitative and quantitative changes in platelets after

coronary-artery bypass surgery may help identify thrombotic complications and infections. *Klinische wochenschrift*, Berlin, v. 67, n. 20, p. 1042-1047, 1989.

83 - WALKER, J. J.; CAMERON, A. D.; BJORNSSON, S.; SINGER, C. R.; FRASER, C. Can platelet volume predict progressive hypertensive disease in pregnancy? *American journal of obstetrics and gynecology*, Saint Louis, v. 161, n. 3, p. 676-679, 1989.

84 - WYNN, R. F.; DAVIES, S. V.; WILLIAMS, K.; TREVETT, D. G. The effects of time from venepuncture and choice of anticoagulant on mean platelet volume estimations. *Clinical and laboratory haematology*, Oxford, v. 17, n. 2, p. 173-176, 1995.

85 - ZAULI, G.; RE, M. C.; DAVIS, B.; SEN, L.; VISANI, G.; GUGLIOTTA, L.; FURLINI, G.; LA PLACA, M. Impaired in vitro growth of purified (CD 34+) hematopoietic progenitors in human immunodeficiency virus-1 seropositive

thrombocytopenic individuals. *Blood*, New York, v. 79, n. 10, p. 2680-2687, 1992.

86 - ZUCKER-FRANKLIN, D.; KARPATKIN, S. Red cell and platelet fragmentation in idiopathic autoimmune thrombocytopenic purpura. *New England journal of medicine*, Waltham, v. 297, n. 10, p. 517 - 523, 1977

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Dr. Samuel Ricardo Comar

Rua dep. Mario Barros, 790/31

CEP. 80530-280 - Curitiba - PR

E-mail: samuel.ricardo@terra.com.br

Credibilidade e Confiança.

PNCQ

33 anos contribuindo para o desenvolvimento
dos laboratórios clínicos de todo o Brasil.

Diagnosticos precisos para os médicos

Credibilidade para seu laboratório

Confiança para a sociedade

Participe!

www.pncq.org.br
pncq@pncq.org.br

(21)2569-6867



**Programa
Nacional de
Controle de
Qualidade**

PNCQ

PRÊMIO PNCQ

REGULAMENTO



I - DO PRÊMIO

- 1) O Prêmio PNCQ é promovido pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, com o patrocínio do Programa Nacional de Controle de Qualidade - PNCQ;
- 2) O Prêmio será no valor correspondente a R\$ 5.000,00 (cinco mil reais), além de diploma alusivo;
- 3) O Prêmio será entregue na solenidade programada pela SBAC nos Congressos Brasileiros de Análises Clínicas - CBAC.

II - DOS OBJETIVOS

O "Prêmio PNCQ" tem por objetivos;

- 1) Estimular o desenvolvimento de pesquisas na área de Controle de Qualidade no País; e
- 2) Premiar o melhor trabalho sobre controle de qualidade inscrito e apresentado na sessão de Temas Livres dos CBAC, com vistas a melhoria técnica do Laboratório Clínico.

III - DA PARTICIPAÇÃO

- 1) Poderão concorrer ao Prêmio, todos os trabalhos inscritos e apresentados na sessão de Temas Livres dos Congressos Brasileiros de Análises Clínicas;
- 2) Para concorrer ao Prêmio, os autores deverão remeter à Secretaria da SBAC, até 30 dias antes do Congresso, 05 (cinco) cópias em papel do trabalho original completo e uma cópia em disquete ou CD (linguagem Word for Windows), atendendo às normas de publicação da Revista Brasileira de Análises Clínicas, contendo: introdução (com objetivo definido do trabalho) material e métodos, resultados, discussão, conclusão, bibliografia, resumo em português, summary em inglês, palavras chaves (uniterms) e keywords (uniterms).
- 3) Os trabalhos concorrentes deverão ser escritos em português e ser originais, ainda não publicados nem comprometidos para publicação em qualquer Revista Científica da Especialidade;
- 4) O trabalho premiado será obrigatoriamente publicado na íntegra, com exclusividade, na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
- 5) Os demais trabalhos selecionados pela Comissão Julgadora para concorrer ao Prêmio PNCQ, poderão ser publicados na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
- 6) O não atendimento aos itens 1 à 3 desqualifica o trabalho e/ou o recebimento do Prêmio.

IV - DA COMISSÃO JULGADORA

- 1) A Comissão Julgadora será composta de pelo menos 05 (cinco) membros nomeados pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, sendo um o Presidente;
- 2) A composição da Comissão Julgadora será divulgada pela SBAC nos Programas oficiais dos CBAC;
- 3) A Comissão Julgadora selecionará os 03 (três) melhores trabalhos apresentados, outorgando a um deles o Prêmio PNCQ, e aos outros 02 (dois), será outorgado um diploma de Menção Honrosa;
- 4) A decisão da Comissão Julgadora é soberana e irrecurável.

V - DISPOSIÇÕES GERAIS

- 1) O Prêmio PNCQ é indivisível e será conferido a apenas um trabalho, ficando a inteiro critério dos autores seu eventual rateio;
- 2) O Trabalho concorrente ao Prêmio PNCQ obrigatoriamente, deve ser apresentado em sessão de Temas Livres por um dos autores regularmente inscrito no Congresso;
- 3) Caso a Comissão Julgadora dos Prêmios decidir não premiar nenhum dos trabalhos apresentados para concorrer ao prêmio em virtude de não atingir os objetivos de prêmios, o valor deste será revertido para pagamento dos anúncios da empresa promotora publicados na RBAC, no SBAC Jornal e divulgados no site da SBAC.
- 4) Os casos omissos serão resolvidos pela Diretoria da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, ouvida a Comissão Julgadora.

Rio de Janeiro, 30 de dezembro de 2004.

Dr. Ulisses Tuma
Presidente

Informações:

Sociedade Brasileira de Análises Clínicas
Prêmio PNCQ

Rua Vicente Licínio, 95 • Tijuca • 20270-902 • Rio de Janeiro • RJ

O peptídeo-C como indicador de resistência à insulina em pacientes HIV positivos com TARV

The C-peptide as indicating of insulin resistance in HIV-infected patients with HAART

Andréa S. Kramer¹; Eduardo Sprinz² & Alexandre Ramos Lazzarotto³

RESUMO - Verificar a viabilidade do peptídeo-C como marcador de resistência à insulina em pacientes HIV positivos com TARV. Métodos: Foram avaliados 10 homens HIV positivos, em uso de TARV, no mínimo, há seis meses, sem dislipidemia e *diabetes mellitus*. As amostras foram coletadas em dois momentos: em jejum, para glicemia e dosagem de peptídeo-C e após duas horas da ingestão de 75g de glicose para o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e peptídeo-C. Este foi quantificado através do imunoensaio enzimático do tipo sanduíche e a glicemia pelo método da glicose oxidase. Resultados: Nove pacientes apresentaram valores de glicemia em jejum normais e após a sobrecarga de glicose, apenas um apresentou valor alterado ($p=0,02$). Não houve diferença significativa entre os valores de glicemia em jejum e após 2 horas nos pacientes que utilizavam inibidores de protease ($n=6$; $p=0,116$) e sem este tipo de medicação ($n=4$; $p=0,06$). As dosagens de peptídeo-C em jejum e após 2 horas apresentaram diferença significativa com $p<0,05$. Dos 6 pacientes que utilizavam uma associação de fármacos, incluindo os inibidores de protease, 5 apresentaram valores de peptídeo-C em jejum e após 2 horas alterados ($p=0,02$). Conclusão: No grupo estudado, o peptídeo-C pode ser utilizado para resistência à insulina, pois à medida que os níveis sanguíneos de glicose estão alterados é necessária a produção de insulina para a manutenção da normoglicemia.

PALAVRAS-CHAVE - Peptídeo-C, Resistência à insulina, TARV, HIV/AIDS, Diabetes

SUMMARY - Objective: Verify the viability of C-peptide as marker of resistance to the insulin in positive patients HIV with TARV. Methods: It was evaluated 10 HIV-infected men, in use of HAART at least for 6 months, without dyslipidemia and diabetes mellitus. The samples had been collected at two moments: in fasting, for glycemia and C-peptide dosage and after two hours of the ingestion of 75g of glucose for the oral glucose tolerance test (OGTT) and C-peptide. This was quantified through the enzymatic immunoassay of the type sandwich and the glycemia for the method of the glucose oxidase. Results: Nine patients showed normal values of fasting glycemia and after the glucose overload, only one showed changed value ($p=0,02$). It didn't had significant difference between the values of fasting glycemia and after 2 hours in the patients who used protease inhibitors ($n=6$; $p=0,116$) and without this type of medication ($n=4$; $p=0,06$). The dosages of C-peptide in fasting and after 2 hours showed significant difference with $p<0,05$. Of the 6 patients who used HAART, including the protease inhibitors, 5 showed values of C-peptide in fasting and after 2 hours modified ($p=0,02$). Conclusions: in the studied group, C-peptide can be used for insulin resistance, because therefore to the measure that the serum glucose levels are modified it is necessary the production of insulin for the maintenance of the normoglycemia.

KEYWORDS - C-peptide, Insulin Resistance, HAART, HIV/AIDS, Diabetes

INTRODUÇÃO

A partir do desenvolvimento da Terapia Antiretroviral Potente (TARV), em 1996, as manifestações clínicas decorrentes da infecção pelo HIV tornaram-se menos frequentes, havendo uma melhoria do prognóstico e, conseqüentemente, da qualidade de vida do paciente HIV positivo [1]. A sua utilização é individualizada, seguindo critérios como eficácia, durabilidade e tolerabilidade [2-4].

O principal objetivo no desenvolvimento desta Terapia é a inibição da replicação viral [5] para retardar a progressão da imunodeficiência e restaurar a imunidade [6]. Infelizmente, a resistência viral, a toxicidade dos fármacos e a necessidade de elevada adesão ao tratamento permanecem como as principais dificuldades ao sucesso da TARV [7-9].

A TARV tem sido associada a efeitos adversos, como, por exemplo, dislipidemia, diminuição da tolerância à glicose, resistência à insulina e *diabetes mellitus* [10], os quais se constituem em fatores de risco para doença cardiovascular [11]. Estes efeitos têm sido relatados principalmente com o uso de inibidores de protease, sendo que 60% dos pacientes tratados desenvolvem algum tipo de alteração lipídica ou na homeostase da glicose [10, 12-14].

Entre os usuários de inibidores de protease tem-se observado uma maior ocorrência de resistência à insulina sem o desenvolvimento de *diabetes mellitus* [11] e relata-se uma

prevalência de 8-10% de diabetes em pacientes que fazem uso desta classe de fármaco [9, 15]. O uso de indinavir (inibidor de protease) em indivíduos saudáveis, durante quatro semanas, aumentou os níveis de glicose e reduziu a sensibilidade à insulina em 20% [16].

A resistência à insulina caracteriza-se clinicamente pelo aumento compensatório nos níveis de insulina e peptídeo-C, produzidos pelo pâncreas, para suplantar a sua dificuldade de ação nos tecidos periféricos, como por exemplo, músculo esquelético, tecido adiposo e fígado, com o objetivo de manter os níveis glicêmicos dentro da faixa normal, ocorrendo assim a resposta biológica normal do organismo [17-19]. Esta resposta inclui a entrada facilitada de glicose para as células musculares e adipócitos e a supressão da produção endógena de glicose pelo fígado, ou seja, gliconeogênese [20].

Existem hipóteses que visam elucidar o mecanismo da indução de resistência à insulina pelos inibidores de protease como: inibição da diferenciação de pré-adipócito em adipócito e indução da apoptose do adipócito maduro, inibição da atividade dos transportadores de glicose (GLUT1 e GLUT4) na membrana plasmática e sinalização da insulina prejudicada [12]. Conforme Murata [21], os inibidores de protease diminuem seletiva e potencialmente a atividade do transportador de glicose GLUT4 sem afetar os eventos sinalizadores da insulina ou a translocação dele. Como o transporte de glicose é uma das fases limitantes para a

Recebido em 14/05/2008

Aprovado em 19/08/2009

*Trabalho realizado no Ambulatório de HIV/AIDS do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e no Laboratório de Biomedicina do Centro Universitário Feevale - Biomédica

²Infectologista do Ambulatório de HIV/AIDS do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS

³Professor do Instituto da Saúde do Centro Universitário Feevale - Novo Hamburgo/RS

sua eliminação, o efeito inibitório dos inibidores de protease no GLUT4 causa a resistência à insulina em pacientes HIV positivos que utilizam esta classe de fármacos.

O peptídeo-C tem sido utilizado como um marcador de função das células β -pancreáticas [14], porém, há uma carência de estudos sobre a sua utilização como indicador de resistência à insulina. Sendo assim, torna-se necessário a realização de pesquisas que contemplem a viabilidade do peptídeo-C neste contexto e, portanto, o objetivo deste estudo foi verificar se o peptídeo-C pode ser um marcador de resistência à insulina em pacientes HIV positivos com TARV.

MATERIAIS E MÉTODOS

Após o estudo ter sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA, selecionou-se consecutivamente 10 pacientes do Ambulatório de HIV/AIDS do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Rio Grande do Sul, Brasil. Os pacientes foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão: sexo masculino, com idade a partir de 18 anos e que não apresentassem *diabetes mellitus* e dislipidemias, disponibilidade para participar das coletas sanguíneas, tempo mínimo de seis meses de utilização da TARV, conforme o Ministério da Saúde [7], e que assinassem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os critérios de perda dos participantes estavam relacionados com a presença do quadro clínico de *diabetes mellitus* durante as dosagens, alguma intercorrência durante as coletas sanguíneas e um período de repouso menor que duas horas.

PROTOCOLO

O protocolo iniciou com a realização da entrevista com os participantes abordando o período de diagnóstico, o estágio da infecção, o tipo de medicação antirretroviral, e o tempo de uso da mesma e a presença de algum familiar com *diabetes mellitus*.

Após a entrevista, foram operacionalizadas as coletas sanguíneas em tubos contendo EDTA e fluoreto de sódio (inibidor da glicólise), para dosagem da glicose em jejum e de 2 horas, e tubos de sorologia para dosagem de peptídeo-C em jejum e de 2 horas. Posteriormente, foi fornecida uma solução contendo 75 g de glicose anidra, diluída em 300 mL de água, a qual foi ingerida pelos participantes em um tempo menor que cinco minutos. Finalizado o período de duas horas da ingestão desta solução, as amostras foram coletadas para dosagens de glicose e peptídeo-C.

As amostras foram transportadas no gelo até o Instituto de Pesquisas Biomédicas do Laboratório Central do Estado do Rio Grande do Sul – IPB-Lacen, centrifugadas por 15 minutos à 3000 rpm e, no mesmo dia, armazenadas a -20°C até o dia das dosagens no Laboratório de Biomedicina do Centro Universitário Feevale. Para determinação da glicemia, utilizou-se o método da glicose oxidase (Labtest, Brasil), onde uma reação oxidativa do peróxido de hidrogênio, sob a ação da peroxidase, forma uma substância cromógena e cuja intensidade da cor é proporcional à concentração de glicose na amostra.

Para dosagem de peptídeo-C o método utilizado foi o imunoenensaio enzimático do tipo sanduíche, onde as amostras foram incubadas em placas contendo um anticorpo anti-peptídeo-C e, após adição do soro, foi inserido outro anticorpo anti-peptídeo-C. Transcorrido o período de incubação e o processo de lavagem, acrescentou-se uma solução cro-

mógena e posteriormente a solução de parada da reação. A leitura do teste foi realizada a 450 nm em aparelho específico para leitura de Elisa, conforme recomendação do fabricante (*Diagnostic Systems Laboratories Inc., Texas*). Os dados referentes às variáveis CD4, CD8, relação CD4/CD8 e carga viral foram obtidos do prontuário dos pacientes.

A análise estatística foi desenvolvida utilizando-se o programa estatístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) for Windows, versão 14.0. Para comparar as dosagens de glicose e peptídeo-C entre os tempos 0 e 2 horas utilizou-se o teste não-paramétrico T de Wilcoxon com o $p < 0,05$.

RESULTADOS

As características gerais dos participantes do estudo estão descritas na Tabela 1.

A média e o desvio padrão da contagem de CD4 para os dez pacientes foi de $476 \pm 166,6$ células/mm³, quando utilizavam inibidores de protease (n=6) era de $558,8 \pm 105,8$ células/mm³ e sem esta classe de fármaco (n=4) $351,2 \pm 173,6$ células/mm³. Do total de participantes, um utilizava somente inibidores análogos da transcriptase reversa, 3 pacientes faziam uso de inibidores análogos e não análogos da transcriptase reversa, 5 combinavam os inibidores análogos da transcriptase reversa com inibidores de protease e apenas um paciente fazia uso dos três tipos de classes de fármacos. O tempo médio de duração da terapia foi de $58,5 \pm 36,8$ meses (variação entre 9-120 meses). As interações medicamentosas utilizadas pelos pacientes estão descritas na Tabela 2.

Os resultados das dosagens bioquímicas de glicose em jejum e duas horas após a ingestão da solução de glicose anidra para cada paciente estão descritos na figura 1. A média e o desvio padrão da concentração de glicose em jejum foram de $67,8 \pm 15,9$ mg/dL, enquanto para a concentração de glicose após 2 horas $97,9 \pm 29,9$ mg/dL. Para análise estatística, utilizou-se o teste T de Wilcoxon, o qual tem como pressuposto fazer o ranqueamento (diferenças intrapares), obtendo-se uma média de *rank* para glicose no tempo 0 e 2 horas de 5,5. Considerando os valores de glicemia em jejum normais e após a sobrecarga de glicose, apenas um paciente apresentou valor alterado. Houve diferença significativa (figura 1) entre os valores do tempo 0 e 2 horas com $p < 0,05$ ($p = 0,02$). Não houve diferença significativa entre os valores de glicemia em jejum e após 2 horas nos pacientes que utilizavam inibidores de protease ($p = 0,116$) e sem este tipo de medicação ($p = 0,06$).

As dosagens de peptídeo-C em jejum e após 2 horas apresentaram diferença significativa com $p < 0,05$ ($p = 0,00$). Os valores do peptídeo-C em jejum e 2 horas após a ingestão da solução de glicose anidra para cada paciente estão descritos na figura 2. A média do *rank* para o peptídeo-C foi de 5,5. A média e o desvio padrão da concentração de peptídeo-C em jejum foram de $1,8 \pm 1,3$ ng/mL, enquanto para a concentração de peptídeo-C após 2 horas $6,7 \pm 3,7$ ng/mL. Dos seis pacientes que utilizavam uma associação de fármacos, incluindo os inibidores de protease, cinco apresentaram valores de peptídeo-C em jejum e após 2 horas alterados ($p = 0,02$, média do *rank* = 3,5).

TABELA I
Características gerais dos participantes (n=10)

Idade [média (variação)]	38 (33-43)
Tempo médio de infecção pelo HIV (anos)	8
História familiar de diabetes	
Não	5
Sim	5
Carga Viral	
<50 cópias/mL	10
Contagem de CD4 (células/mm³)	
<200	1
201-500	4
>500	5
CD8 (células/mm³)	
>600	1
601-999	5
>1000	4
Relação CD4/CD8 (média)	0,5

TABELA II
Interações medicamentosas utilizadas pelos pacientes da pesquisa (n=10)

Interação medicamentosa	Frequência
Zidovudina + Lamivudina	1
Didanosina+Lopinavir+Ritonavir+Nevirapina	1
Zidovudina+Lamivudina+Ritonavir+Indinavir	2
Zidovudina+Lamivudina+Lopinavir+Ritonavir	1
Zidovudina+Lamivudina+Nelfinavir	1
Zidovudina+Lamivudina+Efavirenz	1
Abacavir+Lamivudina+Efavirenz	1
Lamivudina+Estavudina+Nelfinavir	1
Zidovudina+Lamivudina+Efavirenz	1

Zidovudina + Lamivudina = Biovir®, Lopinavir + Ritonavir = Kaletra®

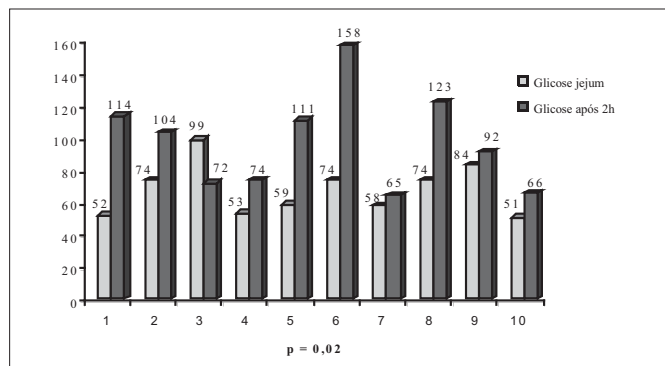


Figura 1: Resultado das dosagens de glicemia (mg/dL) antes e após 2 horas da ingestão da solução anidra de glicose

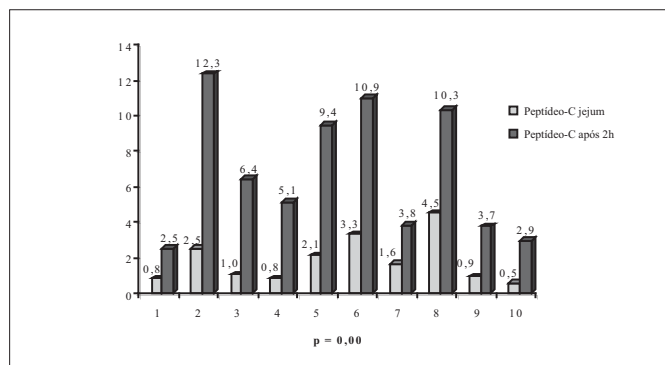


Figura 2: Resultado das dosagens de Peptídeo-C (ng/mL) antes e após 2 horas da ingestão da solução anidra de glicose

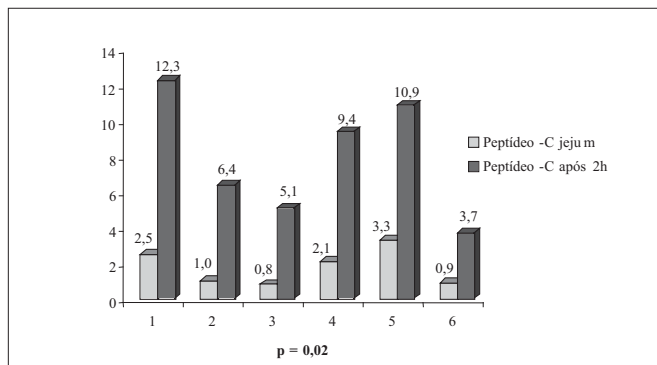


Figura 3: Resultado das dosagens de Peptídeo-C (ng/mL) antes e após 2 horas dos pacientes que utilizavam inibidores de protease

DISCUSSÃO

Para o diagnóstico de intolerância à glicose e glicemia de jejum alterada, utilizou-se o critério da *American Diabetes Association* [22], o qual define que a glicose no plasma em jejum (*fasting plasma glucose* – FPG) como <100mg/dL, glicose em jejum alterada (*impaired fasting glucose* – IFG) como FPG > 100, porém, <126 mg/dL e diabetes quando a FPG >126mg/dL, glicemia de duas horas >200mg/dL ou glicemia casual >200mg/dL com sintomas clínicos aparentes. Este estudo, realizado com homens HIV positivos em uso de TARV, encontrou apenas um paciente com intolerância à glicose e 4 apresentaram valores hiperglicêmicos após a sobrecarga de glicose, o que corrobora os resultados de Feinglos [23] sobre o estado de hiperglicemia nestes pacientes. Feinglos [23] avaliou clínica e laboratorialmente durante cinco anos, 221 pacientes para determinar a incidência de alterações nos níveis lipídicos e de glicose sanguínea antes e após o tratamento com inibidores de protease, totalizando 5% dos participantes com hiperglicemia durante este período.

O uso da TARV apresenta uma relevante atuação na patogênese da hiperglicemia em pacientes HIV positivos [24-26], porém, estudos têm mostrado o indinavir (inibidor de protease) como um importante causador de hiperglicemia e resistência à insulina [27] e de falha na função das células beta pancreáticas [21]. O uso deste fármaco por indivíduos hígidos causou alterações na homeostase da glicose [21, 28]. No presente trabalho, dois pacientes recebiam indinavir combinado com outro antirretroviral e, no entanto, nenhum apresentou valores de glicose e peptídeo-C alterados. Embora o indinavir seja responsável por causar diminuição da sensibilidade à insulina, neste estudo não foi analisada a ação individual dos inibidores de protease no metabolismo glicolítico.

Para avaliar a resistência à insulina foi realizado o teste oral de tolerância à glicose (TOTG), onde o aumento dos níveis circulantes de glicose faz com que a síntese de insulina seja ativada [29]. Com esta ativação, ocorre liberação de peptídeo-C na corrente sanguínea, pois este é produzido em quantidades equimolares à insulina [30-32]. Neste estudo, foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa nas variáveis resistência à insulina e peptídeo-C, pois para manter os níveis de glicose dentro da normalidade o organismo requisitou maior produção de insulina pelas células beta pancreáticas e com isso aumentou os níveis de peptídeo-C [33, 1].

O peptídeo-C tem sido utilizado como um marcador de secreção de insulina pelas células beta pancreáticas [34],

porém, os resultados deste trabalho demonstram que também pode ser considerado como um indicador de resistência à insulina. A sua utilização apresenta algumas vantagens em relação à insulina, como: não ser metabolizado pelo fígado, apresentando como consequência um tempo de meia-vida maior; não sofrer ação da enzima que degrada a insulina, liberada em amostras hemolisadas e não ter interferência de anticorpos antiinsulina [34, 35].

O grau de resistência à insulina pode ser indicado através da intolerância à glicose e da glicemia em jejum alterada. A presença de apenas um destes dois estados define o paciente como pré-diabético e, assim, há um risco aumentado de desenvolver hiperglicemia e *diabetes mellitus* [20]. O estado de resistência à insulina é um importante fator para o desenvolvimento de diabetes do tipo 2 [19] e ambas estão relacionadas com o aumento de risco cardiovascular para os pacientes HIV positivos e, conseqüentemente, com aumento no risco de óbito por infarto do miocárdio [36]. A detecção precoce destas alterações na homeostase da glicose é importante para reduzir o risco de doenças coronarianas e melhorar a qualidade de vida nestes pacientes.

CONCLUSÃO

Apesar do peptídeo-C ser considerado um marcador de secreção das células beta pancreáticas, neste trabalho observou-se que também pode ser utilizado para resistência à insulina, pois à medida que os níveis sanguíneos de glicose estão alterados é necessária a produção de insulina para a manutenção da normoglicemia. Como são produzidos em quantidades equimolares, quanto maior a necessidade de insulina maior será a liberação de peptídeo-C. Recomenda-se aumentar o número de pacientes e acrescentar um grupo com indivíduos HIV positivos sem a utilização de Terapia.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos pacientes que participaram deste estudo, o Instituto de Pesquisas Biomédicas do Laboratório Central do Estado do Rio Grande do Sul (IPB-Lacen/RS) e a todos que colaboraram para a realização desta pesquisa.

REFERÊNCIAS

- 1 Barbaro, Giuseppe. Reviewing the Cardiovascular Complications of HIV Infection After the Introduction of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Current Drug Targets – Cardiovas. & Haemat. Dis.* 2005, 5:337-343.
- 2 Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS. Disponível em <<http://www.aids.gov.br>>. Acesso em: 20 dez 2005.
- 3 Deeks, SG.; Volberding, P. Antiretroviral Therapy for HIV Infection: Promises and Problems. *JAMA* 1998, 17:1343-1344.
- 4 Yeni P, Hammer SM, Carpenter CCJ, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM, et al. Antiretroviral Treatment for Adult HIV Infection in 2002: Updated Recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2002, 288:222-235.
- 5 Cheng AK, Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, et al. Tenofovir DF, Emtricitabine, and Efavirenz vs. Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006, 354:251-260.
- 6 Lenhard J, Jain R, Furfine E, Pedneault L, White A. Metabolic complications associated with antiretroviral therapy. *Antiviral Research* 2001, 21:157-177.
- 7 Brasil. Ministério da Saúde. Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV 2006. Disponível em <<http://www.aids.gov.br>>. Acesso em 26 maio 2006.
- 8 Koopmans PP, Hofstede HJM, Burger DM. Antiretroviral therapy in HIV patients: aspects of metabolic complications and mitochondrial toxicity. *The Journal of Medicine* 2003, 61:393-403.
- 9 Carr A, Cooper D. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000, 356:1423-1430.
- 10 Pedro-Botet J, Jeric'o C, Knobel H, Montero M, Nez-Llanos JO, Guelar A, et al. (2005). Metabolic Syndrome Among HIV-Infected Patients: prevalence, characteristics, and related factors. *Diabetes Care* 2005, 28:144-149.
- 11 Valente AMM, Reis AF, Machado DM, Succu RCM, Chacra AR. Alterações Metabólicas da Síndrome Lipodistrófica do HIV. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005, 49:871-881.
- 12 Bashan N, Ben-Romano R, Rudich A, Török D, Vanounou S, Riesenberg K, et al. Agent and cell-type specificity in the induction of insulin resistance by HIV protease inhibitors. *AIDS* 2003, 17:23-32.
- 13 Bitnun A, Sochett E, Babyn P, Holowka S, Stephens D, Read S, et al. Serum lipids, glucose homeostasis and abdominal adipose tissue distribution in protease inhibitor-treated and naive HIV-infected children. *AIDS* 2003, 17:1319-1327.
- 14 Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balks HJ, Brabant G, Körner T, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999, 13:F63-F70.
- 15 Barbaro, G. Metabolic and Cardiovascular Complications of Highly Active Antiretroviral Therapy for HIV Infection. *Current HIV Research* 2006a, 4:79-85.
- 16 Noor, MA, Lo JC, Mulligan K, Schwarz JM, Halvorsen RA, Schambelan M, et al. Metabolic effects of indinavir in healthy HIV-seronegative men. *AIDS* 2001, 15:F11-18.
- 17 Bertolami MC. Alterações do Metabolismo Lipídico no Paciente com Síndrome Metabólica. *Rev Soc Cardiol* 2004; 4:551-556.
- 18 Goutham R. Insulin Resistance Syndrome. *American Family Physician* 2001, 63:1159-1163.
- 19 Peters AL. The clinical implications of insulin resistance. *The American Journal of Managed Care* 2000, S668-S674.
- 20 Dubé, MP. Insulin Resistance in HIV-Infected Patients: Etiology, Epidemiology, and Management. Disponível em <<http://www.clinicalcareoptions.com>>. Acesso em: 23 janeiro 2006.
- 21 Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem* 2000, 275:20251-20254.
- 22 American Diabetes Association. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003, 26.
- 23 Feinglos M, Luna B. Drug-Induced hyperglycemia. *JAMA* 2001 286:1945-1948.
- 24 Justman JE, Benning L, Danoff A, et al. Protease inhibitor use and the incidence of diabetes mellitus in a large cohort of HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003, 32:298302.
- 25 Mehta SH, Moore RD, Thomas DL, Chaisson RE, Sulkowski MS. The effect of HAART and HCV infection on the development of hyperglycemia among HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003, 33: 577-584.
- 26 Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, et al. Antiretroviral Therapy and the Prevalence and Incidence of Diabetes Mellitus in the Multicenter AIDS Cohort Study. *Arch Intern Med* 2005, 165:1179-1184.
- 27 Schwarz JM, Lee G, Park S, Noor M, Lee J, Wen M, et al. Indinavir increases glucose production in healthy HIV-negative men. *AIDS* 2004, 18, 1852-1854.
- 28 Lee GA, Seneviratne T, Noor MA, Lo JC, Schwarz JM, Aweeka FT, et al. The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV-negative men. *AIDS* 2004, 18:641-649.
- 29 Zecchin HG, Carnevali JBC, Saad MJA. Mecanismos Moleculares de Resistência à Insulina na Síndrome Metabólica. *Rev Soc Cardiol* 2004; 4:574-589.
- 30 Jörnvall H, Wahren J, Ekberg K, Johansson J, Henriksson M, Pramanik A, et al. Role of C-peptide in human physiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000, 278: E759-E768.
- 31 Rubenstein A et al. Secretion of proinsulin, C-peptide by pancreatic beta cells and its circulation in blood. *Nature* 1969, 224:697-699. [Abstract]
- 32 Steiner D, et al. Insulin biosynthesis: evidence for a precursor. *Science*, 1967, 157:697-700.
- 33 Rader D, Tershakovec AM, Frank I. HIV-related lipodystrophy and related factors. *Atherosclerosis* 2004, 174, 1-10.
- 34 Harris MI, Cowie CC, Gu K, Francis ME, Flegal K, Eberhardt MS. Higher fasting insulin but lower fasting C-peptide levels in African Americans in the US population. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2002; 18:149-155.
- 35 Chevenne, D, Trivin F, Porquet D. Insulin assays and reference values. *Diabetes & Metabolism* 1999, 25:459-476.
- 36 Barbaro G. Highly Active Antiretroviral Therapy-Associated Metabolic Syndrome: Pathogenesis and Cardiovascular Risk. *American Journal of Therapeutics* 2006b, 13:248-260.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Andréa Sebben Kramer
Rua Balduino Weber 318, Jardim das Acácias
CEP. 93048-160 São Leopoldo – Rio Grande do Sul
E-mail: deiakramer@gmail.com

Padronização e validação de metodologia para verificação de permeabilidade intestinal utilizando cromatografia gasosa

Standardization and validation of methodology for verification of intestinal permeability using gas chromatography

Jacqueline Nakau Mendonça¹; Nilian Carla Silva Souza², Guilherme Vannucchi Portari³, Julio Sérgio Marchini⁴, Paula Garcia Chiarello⁵ & Alceu Afonso Jordão Júnior⁵

RESUMO - A permeabilidade intestinal pode ser verificada utilizando o teste lactulose/manitol, sendo este não invasivo e de grande interesse na área nutricional e clínica, uma vez que auxilia na identificação precoce de patologias. O objetivo deste trabalho foi a padronização do método de separação e quantificação do manitol e da lactulose e sua validação utilizando amostra biológica de ratos, utilizando a técnica de cromatografia gasosa. Desta forma, verificou-se que a urina após 5 horas da administração oral do manitol e lactulose foi a de maior interesse na determinação da permeabilidade intestinal com excreção de $2,18 \pm 0,73$ % de manitol e $0,27 \pm 0,10$ % de lactulose com uma razão manitol/lactulose de $0,12 \pm 0,04$. Em resumo, trata-se de um teste eficaz, fácil de ser realizado e não prejudicial para o organismo quando comparado com outros testes descritos na literatura.

PALAVRAS-CHAVE - Padronização, Permeabilidade Intestinal, Manitol, Lactulose, Cromatografia Gasosa.

SUMMARY - The intestinal permeability can be verified using the test lactulose / mannitol, which is noninvasive and great interest in nutritional and clinical since assists in early identification of diseases.

The aim of this study was to standardize the method of separation and quantification of mannitol and lactulose and validation using biological sample of rats, using the technique of gas chromatography. Thus, it was found that the urine after 5 hours of oral administration of mannitol and lactulose was of most interest in determining the intestinal permeability with excretion of 2.18 ± 0.73 % of mannitol and 0.27 ± 0.10 % lactulose with a mannitol / lactulose ratio of 0.12 ± 0.04 . In short, this is a test effective, easy to be done and not harmful to the body when compared with other tests described in the literature.

KEYWORDS - Standardization, Intestinal Permeability, Mannitol, Lactulose, Gas chromatography.

INTRODUÇÃO

O epitélio intestinal tem a finalidade de transportar nutrientes essenciais para o organismo¹⁶, além de ser uma barreira seletiva que reveste e protege o intestino, evitando a absorção de substâncias nocivas. No entanto, a parede intestinal pode sofrer modificações por decorrência de doenças como cirrose hepática^{8,15}, pancreatite aguda¹¹, doença celíaca^{10,19}, câncer de cólon¹⁷, doença de Crohn's¹⁸ e reações adversas a alimentos¹⁸, podendo apresentar manifestações clínicas como diarreia e perda de peso, devido alteração na permeabilidade intestinal².

A permeabilidade intestinal (PI) está relacionada com a capacidade da mucosa intestinal em permitir a passagem de moléculas para a corrente sanguínea. Devido a este fato, técnicas recentemente estudadas são capazes de estimar a permeabilidade intestinal através da administração oral de açúcares alvo, que não são metabolizados e atravessam a mucosa sem serem transportados ativamente^{2,5}, e posteriormente são determinados em fluidos biológicos, em especial na urina¹⁸.

O interesse pela permeabilidade intestinal surgiu em 1930 com os pioneiros McCane e Madders que utilizaram ramnose, xilose e arabinose como moléculas alvo na determinação da PI, desde então, o uso de diferentes moléculas, incluindo o Cr-EDTA, polietileno glicol, monossacarídeos e dissacarídeos tem sido avaliados e estudados para verificação da PI de forma mais eficiente¹⁶, a fim de investigar e prever doenças relacionadas com danos no intestino¹⁰.

O método mais aceito para verificação da integridade da barreira intestinal é o teste de manitol (monossacarídeo) e lactulose (dissacarídeo)^{5,6} que são transportados por caminhos transcelular e paracelular, respectivamente^{7,16}. Sabendo que passagem transcelular depende da área superficial da mucosa, enquanto passagem paracelular depende da integridade da mucosa; a quantidade absorvida dos açúcares será diferente. Consequentemente, a razão lactulose/manitol (L/M) nos conduz a verificação das condições da permeabilidade intestinal³.

Recentemente, verificou-se que o uso de cromatografia gasosa (CG) permite medir adequadamente a presença de manitol e lactulose em amostras biológicas, provando ser um excelente método para explorar a permeabilidade intestinal normal e em condições patológicas¹⁸. Outros métodos, como por exemplo, a espectroscopia de ressonância magnética nuclear tem sido estudada com finalidade clínica, mas a não possibilidade de quantificação dos açúcares em questão aparece como uma desvantagem na utilização deste método¹².

Apesar da disponibilidade de várias técnicas analíticas para medir açúcar em amostras biológicas, a separação e quantificação relatada de mono- e di-sacarídeos tem sido um trabalho desafiador, que demandou um grande esforço para alcançar o sucesso⁶.

OBJETIVO

Padronização e validação de uma técnica para dosagem de lactulose e manitol urinário, por cromatografia gasosa para

Recebido em 15/07/2008

Aprovado em 03/11/2009

¹Aluna de Iniciação Científica do Curso de Nutrição e Metabolismo da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

² Mestranda em Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

³Doutorando em Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

⁴Professor Titular da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

⁵Professor Doutor do Curso de Nutrição e Metabolismo da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

a verificação da permeabilidade intestinal utilizando um modelo experimental com ratos, após a ingestão oral de uma sobrecarga de lactulose e manitol.

MATERIAL E MÉTODO

Equipamentos

O cromatógrafo gasoso utilizado foi um GC 17A Shimadzu, equipado com auto-injetor no modo *split*, coluna capilar polidimetilsiloxano (Heliflex® AT™-1, Alltech, EUA) e detector de ionização de chama (DIC).

Reagentes

Manitol, (Riedel-de Haën, Alemanha), mio-inositol (Fluka, Suíça), lactulose (Inalco, Itália), fenil-β-D-glicosídeo (Acros Organics, Bélgica), piridina (Aldrich, Alemanha), hidroxilamina (Sigma-Aldrich, Hong Kong), N-trimetilsililimidazol (Acros Organics, Bélgica).

Soluções padrões

Foram realizadas diluições sucessivas da solução mãe de manitol e lactulose, variando de 0,01 a 20 mg/mL para o manitol e 0,001 a 2 mg/mL para a lactulose, correspondendo a 5 pontos na curva padrão, servindo como parâmetro na quantificação dos mesmos nas amostras biológicas.

Condições cromatográficas

Após otimização foram adotadas as seguintes condições operacionais: coluna capilar AT-1 possuindo 10 metros de comprimento, 0,53 milímetros de diâmetro e 1,2 μm de espessura da fase estacionária. O gás de arraste utilizado foi o hélio (He), com um fluxo de 2,4 mL/min e velocidade linear de 30 cm/s, proporcionando um pressão de 10 KPa na coluna capilar. A programação da temperatura no forno da coluna foi a seguinte: temperatura inicial de 250°C com aumento de 8°C/min por 6 min, atingindo uma temperatura final de 300°C, permanecendo nesta temperatura por 1,5 minutos. O tempo total da corrida cromatográfica foi de 7,75 minutos.

Derivatização das amostras

Os padrões e amostras foram derivatizadas seguindo protocolo já descrito na literatura⁷. Uma alíquota de 200 μL de cada amostra foi transferida para vial de vidro de 2 mL com tampa de teflon, adicionando 40 μL de padrão interno contendo 20 mg/mL de fenil-β-D-glucosídeo (padrão interno da lactulose) e 20 mg/mL de mio-inositol (padrão interno do manitol).

As amostras foram submetidas à evaporação até a secagem a 70°C com fluxo de gás nitrogênio. O resíduo foi resuspenso em 400 μL de piridina contendo 25 mg/mL de hidroxilamina, em seguida foi aquecido a 70°C durante 1 hora e centrifugado por 5 minutos em 2250 rotações por minutos. Uma alíquota de 100 μL do sobrenadante foi transferido para um vial de vidro cônico e adicionado 200 μL do derivante N-trimetilsililimidazol, deixando reagir durante 30 minutos a 70°C, desta forma ocorreu a silição das moléculas de açúcar. Do derivado uma alíquota de 100 μL foi transferida para o insert e 2 μL foram injetados no cromatógrafo gasoso para análise.

Parâmetros analíticos para a validação do método

O método proposto foi validado seguindo os parâmetros analíticos de especificidade, linearidade, faixa de aplicação, precisão, exatidão, limite de detecção e limite de quantificação; possibilitando a validação do método de separação utilizado¹⁴.

Experimentação animal

Foram utilizados ratos machos saudáveis (n=11) da linhagem

Wistar recém-desmamados, oriundos do Biotério Central do Campus da USP Ribeirão Pretos, a fim de verificar a aplicabilidade do método. Os animais foram mantidos em gaiolas metabólicas individuais com livre acesso à ração e água.

Os animais permaneceram em jejum por 24 horas para posterior coleta de urina. As amostras foram coletadas antes (basal) e após a dose oral de 100 mg de manitol e 200 mg de lactulose dissolvidos em 1 mL de água destilada, administrada por gavagem (sonda intragástrica). A coleta de urina foi realizada no período de 5 horas e, nas 19 horas subsequentes (perfazendo 24 horas de coleta) a administração da dose oral de L e M.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As excreções dos analitos nas urinas de 5 e 24 horas foram analisadas por teste t para amostras pareadas estabelecendo como nível de significância $p < 0,05$.

RESULTADOS

A corrida cromatográfica foi realizada em um período de 7,75 minutos com tempos de retenção dos analitos de interesse apresentados na Tabela 1. A mesma tabela apresenta coeficientes de variação $\leq 0,019$ para análises realizadas em um mesmo dia (intra-ensaio) e coeficiente de variação $\leq 0,42$ para análises realizadas em dias distintos (interensaio). Na Tabela 2 são apresentados os fatores de separação e na Tabela 3 os valores para a resolução cromatográfica.

A figura 1 mostra um cromatograma referente à análise de padrões de manitol (1,0 mg/mL) e lactulose (0,1 mg/mL), e seus respectivos padrões internos, mio-inositol e fenil-β-D-glucosídeo, com concentração de 20 mg/mL cada enquanto a figura 2 traz o cromatograma referente à análise de urina. A Tabela 4 mostra os parâmetros validados para o método. A faixa de aplicação do método ficou entre 0,01 a 20 mg/mL para o manitol e 0,001 a 2 mg/mL para a lactulose. O coeficiente de linearidade (R^2) foi de 0,9997 para o manitol e 0,9995 para a lactulose, sendo $y = 0,2455x - 0,0189$ e $y = 0,3579x + 0,0035$, suas respectivas equações das retas. A recuperação encontrada foi de 120 e 116 % para manitol e lactulose, respectivamente. Os limites de detecção foram de 0,001 e 0,0001 mg/mL enquanto os limites de quantificação foram de 0,002 e 0,0002 mg/mL para manitol e lactulose respectivamente.

Na Tabela 5 são apresentadas as porcentagens de excreção urinário de manitol e lactulose em relação à dose inicial onde nota-se uma diminuição significativa da excreção de manitol do período de 5 horas ($2,18 \pm 0,73$ %) para o período final de 24 horas ($1,36 \pm 0,67$ %), enquanto para a lactulose houve manutenção.

TABELA I

Tempos de retenção médios (tr) e coeficiente de variação referente aos analitos e respectivos padrões interno.

Analito	Tempo retenção ± DP (min)*	CV (%) ¹	CV (%) ²
Manitol	1,8±0,034	0,019	0,070
Mio-inositol	2,3±0,032	0,014	0,065
Fenil-β-D-glucosídeo	3,0±0,028	0,0092	0,31
Lactulose	6,3±0,026	0,0042	0,42

* médias de 12 injeções

¹ coeficiente de variação intra-ensaio, determinado por medições realizadas em um mesmo dia.

² coeficiente de variação interensaio, determinado por medições realizadas em dias distintos.

TABELA II
Fator de separação* (-) entre os analitos de interesse.

Razão entre os analitos	Fator de separação (α)
Manitol/Mio-inositol	1,2854
Mio-inositol/ Fenil- β -D-glucosídeo	1,2947
Fenil- β -D-glucosídeo/Lactulose	2,0808
Lactulose/Manitol	3,4626

*fator de separação ou retenção relativa, é a razão entre o tempo de retenção de cada analito, sendo $\alpha \geq 1$.

TABELA III
Resolução cromatográfica (Rs) dos picos dos analitos.

Analitos	Resolução (Rs) \pm DP*
Manitol	10,04 \pm 5,504
Mio-inositol	3,047 \pm 1,374
Fenil- β -D-glucosídeo	1,182 \pm 0,4122
Lactulose	10,61 \pm 7,835

* médias de 12 injeções

TABELA IV
Resultados dos parâmetros de validação.

	Manitol	Lactulose
Faixa de aplicação	0,01 - 20 mg/mL	0,001 - 2,0 mg/mL
Linearidade (R ²)	0,9997	0,9995
Limite de Detecção	0,001 mg/mL	0,0001 mg/mL
Limite de Quantificação	0,002 mg/mL	0,0002 mg/mL
% de recuperação	120,05	116,06
Tempo de retenção (min)	1,814 \pm 0,0165	2,337 \pm 0,0182

TABELA V
Porcentagem de excreção urinária (média \pm DP)* após 5 e 24 horas a administração oral de lactulose e manitol.

	Manitol (%)	Lactulose (%)	L/M
5 horas	2,18 \pm 0,73 [#]	0,27 \pm 0,10	0,12 \pm 0,04
24 horas	1,36 \pm 0,67 [#]	0,24 \pm 0,10	0,17 \pm 0,08

* médias de 11 animais. # indica p<0,05

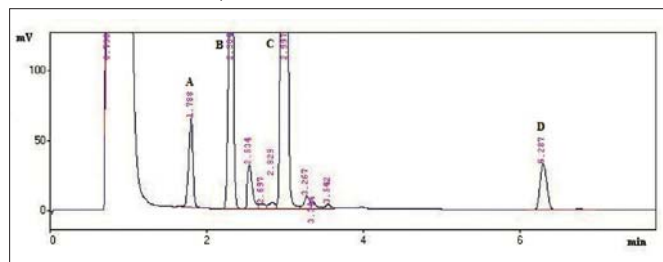


Figura 1 - Cromatograma obtido com a injeção dos padrões nas concentrações de 1,0 mg/mL de manitol (A), mio-inositol (B), fenil- β -D-glucosídeo (C) e 0,1 mg/mL de lactulose (D).

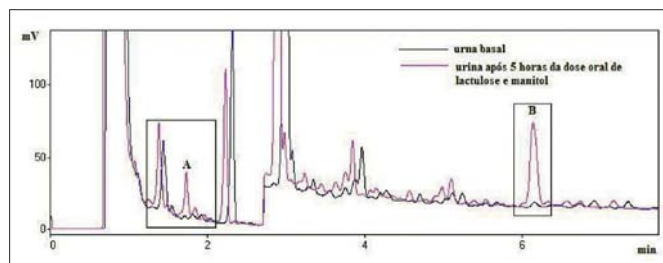


Figura 2 - Cromatograma obtido com a injeção dos padrões nas concentrações de 1,0 mg/mL de manitol (A), mio-inositol (B), fenil- β -D-glucosídeo (C) e 0,1 mg/mL de lactulose (D).

DISCUSSÃO

A metodologia para determinação de permeabilidade intestinal utilizando açúcares como marcadores aliada à cromatografia gasosa é de grande valia na área clínica por ser inócua, não invasiva e possuir precisão e especificidade. Os valores apresentados para a validação da presente metodologia demonstram sua qualidade com respeito a precisão, exatidão e especificidade.

De acordo com a figura 1, observa-se que os picos apresentam diferentes tempos de retenção (Tabela 1), corroborando com os fatores de separação da Tabela 2, sendo que, quanto maior o fator de separação mais distante os picos se apresentam.

Com relação à análise de urina, nota-se que os resíduos presentes na mesma não interferem na separação dos analitos de interesse. Portanto, o método apresentou-se seletivo, uma vez que, foi capaz de distinguir o analito de interesse na presença de interferentes da matriz^{1,9,14}.

A linearidade compreende a capacidade do método em obter resultados diretamente proporcionais à concentração do analito em um intervalo específico^{1,9,14}, o qual pode ser verificados com os resultados da curva de calibração.

O limite de detecção (LD), considerado concentração em que a razão entre o sinal gerado pelo analito e o ruído gerado pelo branco for igual a 3, e o limite de quantificação (LQ), caracterizado pela concentração em que a razão entre o sinal gerado pelo analito e o ruído gerado pelo branco for igual a 10; verificou-se LD e LQ correspondem a concentrações 10 e 5 vezes mais diluído que a menor concentração da curva de calibração, respectivamente (Tabela 4), apontando boa sensibilidade do método.

A experimentação animal, após a padronização do método, possibilitou sua validação em amostras de urina e aplicabilidade do mesmo, o qual resultou em dados coerentes.

A utilização preferencial da urina após 5 horas a administração da dose oral de lactulose e manitol, viabiliza a realização do teste em um período curto de tempo, sendo esta uma vantagem relevante.

Conclui-se, portanto, que o método proposto pode ser uma excelente ferramenta no estudo clínico de doenças relacionadas com a modificação da permeabilidade intestinal, sendo este menos invasivo quando comparado com outros métodos já existente.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à FAPESP pela bolsa concedida, processo n° 2006/06040-0.

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP (Protocolo n°127/206).

REFERÊNCIAS

- 1- ANVISA-BRASIL. Guia para validação de métodos analíticos e Bioanalíticos. Resolução-Re n°. 899, de 29 De Maio de 2003.
- 2- BARBOZA Jr., M.S.; SILVA, T. M. J.; GUERRANT, R. I. & LIMA, A. A. M. – Measurement of intestinal permeability using mannitol and lactulose in children with diarrheal diseases. Brazilian Journal of Medicine and Biological Research 32:1499-1504 (1999)
- 3- BIJLSMA, P. B.; PEETERS, R. A.; GROOT, J. A.; DEKKER, P. R.; TAMINIAU, J. A. J. M. & DER MEER, R. V. – Differential in vivo and in vitro intestinal permeability to lactulose and mannitol in animals and humans: a hypothesis. Gastroenterology 108:687-696, 1995.
- 4- CLAUSEN, M. R. & MORTENSEN, P. B. – Lactulose, disaccharides and colonic flora. Clinical consequences. Drugs, 53(6):930-942, 1997.

- 5- DUMAS, F.; AUSSEL, C.; MARTIN, P. & GIBOUDEAU, J. – Gas Chromatography applied to the lactulose-mannitol intestinal permeability test. *J. Chromatogr. B Biomed. Appl.*, 654:276-281, 1994.
- 6- FARHADI, A.; KESHAVARZIAN, A.; FIELDS, J. Z.; SHEIKH, M. & BANAN, A. – Resolution of common dietary sugars from probe sugars for test of intestinal permeability using capillary column gas chromatography. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 836(1-2):63-68, 2006.
- 7- FARHADI, A.; KESHAVARZIAN, A.; HOLMES, E.W.; FIELDS, J.; ZHANG, L. & BANAN, A. – Gas chromatographic method for detection of urinary sucralose: application to the assessment of intestinal permeability. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 784:145-154, 2003.
- 8- FELD, J. J.; MEDDINGS, J. & HEATHCOTE, E. J. – Abnormal intestinal permeability in primary biliary cirrhosis. *Dig. Dis. Sci.*, 51:1607-1613, 2006.
- 9- INMETRO. Orientação Sobre Validação de Métodos de Ensaio Químicos. DOQ-CGCRE-008 – Revisão 02 – JUNHO/2007.
- 10- JOHNSTON, S. D.; SMYE, M.; WATSON, R. G. P.; McMILLAN, S. A.; TRIMBLE, E. R. & LOVE, A. H. G. – Lactulose-mannitol intestinal permeability test: a useful screening test for adult coeliac disease. *Ann. Clin. Biochem.*, 37:512-9, 2000.
- 11- NAGPAL K.; MINOCHA V. R.; AGRAWAL V. & KAPUR S. – Evaluation of intestinal mucosal permeability function in patients with acute pancreatitis. *The American Journal of Surgery* 192:24-28, 2006.
- 12- LEE, J. & CHUL CHUNG. B. – Simultaneous measurement of urinary polyols using gas chromatography/mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 831:126-131, 2006.
- 13- PARONI R.; FERMO I.; MOLteni L.; FOLINI L.; PASTORE M. R.; MOSCA A. & BOSI E. – Lactulose and mannitol intestinal permeability detected by capillary electrophoresis. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 834(1-2):183-187, 2006.
- 14- RIBANI, M.; BOTTOLI, C. B. G.; COLLINS, C. H.; JARDIM, I. C. S. F. & MELO, L. F. C. – Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. *Quím. Nova*, 27(5):771-780, 2004.
- 15- SPAHR, L.; BRESSON-HADNI, S.; AMANN, P.; KERN, I.; GOLAZ, O.; FROSSARD, J. L. & HADENGUE, A. – Allopurinol, oxidative stress and intestinal permeability in patients with cirrhosis an open-label pilot study. *Liver International* ISSN 54-60, 2007.
- 16- STEINER, J. M.; WILLIAMS, D. A. & MOELLER, E. M. – Development and validation for simultaneous separation and quantification of 5 different sugars in canine urine. *The Canadian Journal of Veterinary Research* 164-170 (2000).
- 17- SUKKAR, S. G.; SCHENONE, E. – Experimental assessment of chemotherapy-induced early intestinal damage in colon cancer the lactulose-mannitol permeability test. *Tumori*, 90(5):461-463, 2004.
- 18- VENTURA, M.T.; POLIMENO, L.; AMORUSO, A. C.; GATTI, F.; ANNOSCIA, E.; MRINARO, M.; DI LEO, E.; MATINO, M. G.; BUQUICCHIO, R.; BONINI, S.; TURSI, A. & FRANCAVILLA, A. – Intestinal permeability in patients with adverse reactions to food. *Digestive and Liver Disease* 38:732-736, 2006.
- 19- VILELA, E. G.; FERRARI, M. L. A.; TORRES, H. O. G.; MARTINS, F. P.; GOULART, E. M. A.; LIMA, A. S. & DA CUNHA, A. S. – Intestinal Permeability and Antigliadin Antibody Test for Monitoring Adult Patients with Celiac Disease. *Dig. Dis. Sci.* 52:1304-1309, 2007.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Prof. Dr. Alceu Afonso Jordão Júnior
 Curso de Nutrição e Metabolismo
 Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
 Av. Bandeirantes 3900
 CEP. 14049-900 Ribeirão Preto/SP
 Email: alceu@fmrp.usp.br
 Fone: 16 36024564

**Educação continuada à distância
 é com a SBAC**

Navegue pelo portal SBAC E-Learning

www.sbac.org.br/ead



SBAC
eLEARNING

A mais perfeita tradução de proximidade!

Infecções do Trato Urinário: análise da freqüência e do perfil de sensibilidade da *Escherichia coli* como agente causador dessas infecções

Urinary tract infection: frequency analyse and susceptibility profile of *Escherichia coli*

Ana Rosa de Oliveira Ramos Martins Amadeu¹, Joaquim Soares Sucupira¹,
Rhosemberg Martins Moreira de Jesus¹ & Mariana Lima Prata Rocha²

RESUMO - As infecções do trato urinário estão entre as patologias mais frequentes em consultas clínicas. Em 80% dos casos, os profissionais prescrevem antimicrobianos antes dos resultados da urocultura, simplesmente com base nos dados epidemiológicos que citam a *Escherichia coli* como o principal agente etiológico de ITU. O objetivo desse estudo foi analisar a freqüência e o perfil de sensibilidade da *E. coli* em pacientes que procuraram uma Clínica Pediátrica de Uberlândia-MG. Uma vez que o aumento da resistência bacteriana a vários agentes antimicrobianos acarreta dificuldades no controle de infecções e contribui para o aumento dos custos do sistema de saúde e dos próprios hospitais. Foi um estudo retrospectivo realizado através da análise de prontuários de pacientes atendidos em uma Clínica Pediátrica de Uberlândia-MG, no período de janeiro de 2006 a maio de 2007. Das 133 uroculturas, 64 foram positivas (48,12%) para infecção do trato urinário, sendo que em 56 amostras (87,5%) o agente causador foi a *Escherichia coli* e 12,5% foram positivas para outros micro-organismos. Todas as cepas da *E. coli* mostraram-se 100% sensíveis à amicacina, ceftriaxona, norfloxacin, ciprofloxacina e sulfadiazina/Trimetopim. As cepas não apresentaram 100% de resistência a qualquer antimicrobiano. As maiores resistências foram contra a ampicilina (85,72%) e sulfametrim (64%).

PALAVRAS-CHAVE - Infecções do trato urinário, *Escherichia coli*, antimicrobianos, sensibilidade, resistência

SUMMARY - Urinary tract infections are between the pathology most prevalent in clinic consult. In approximately 80% of the cases of infections the doctor prescribe antimicrobials before the results of the uroculture, only with epidemiologists data that cite the *Escherichia coli* as the main agent of ITU. The aim of this study was determine a frequency and susceptibility profile of the *E. coli* in patients who had looked a Clinic Pediatric of Uberlândia- MG. The increase of the bacterial resistance to some agent causes difficulties the control of infections and contributes for the increase of the costs of the system of health and the proper hospitals. This study was a carried through retrospective study through the handbook analysis of patients taken care of in a Clinic Pediatric of Uberlândia-MG, in the period of January of 2006 to the May of 2007. Of 133 urocultures, 64 had been positive (48,12%) urinary tract infection, being that in 56 samples (87,5%) the causing agent of the ITU was the *E. coli*. 12,5% had been positive for the other microorganisms. All strains of the *E. coli* had revealed sensible 100% to antimicrobials: amicacina, ceftriaxona, norfloxacin, ciprofloxacina and sulfadiazina/Trimetopim. Strain had not presented 100% of resistance to any antimicrobials. The biggest resistances had been against the ampicilina (85,72%) and sulfametrim (64%).

KEYWORDS - Urinary tract infection, *Escherichia coli*, antimicrobial, susceptibility, resistance.

INTRODUÇÃO

O trato urinário normal é estéril. Excetuando-se o período neonatal, a contaminação por via ascendente do aparelho urinário, por agentes microbianos da flora intestinal, constitui o mecanismo patogênico mais frequente de infecção urinária. A infecção urinária consiste na invasão tecidual de qualquer estrutura do trato urinário, incluindo bexiga, próstata, sistema coletor ou rins (10 e 16). Os micro-organismos podem chegar ao trato urinário através de três vias: ascendente, hematogênica e linfática (14). Na maioria das vezes as infecções são causadas por bactérias, principalmente as gram-negativas, podendo ocasionalmente estarem envolvidos fungos e vírus.

Quanto à topografia, as ITUs são divididas em: altas – que envolvem o parênquima renal ou ureteres e baixas – que envolvem a bexiga, uretra e nos homens, a próstata e o epidídimo. Quanto à presença de fatores predisponentes ou agravantes são classificadas em complicadas – quando ocorrem em indivíduos que já possuem alguma anormalidade estrutural ou funcional do processo de diurese, presença de cálculos renais ou prostáticos, doenças subjacentes em que haja predisposição a infecção renal (*diabetes mellitus*, anemia falciforme, transplante renal) ou na vigência de cateterismo vesical, instrumentação ou procedimentos cirúrgicos do

trato urinário; ou não complicada – quando ocorre primariamente em mulheres jovens sexualmente ativas sem anormalidade anatômica ou funcional do aparelho genitourinário (1). No Brasil, um total de 80% das consultas clínicas devem-se à infecção do trato urinário (ITU). GUPTA e colaboradores⁶ afirmam que aproximadamente 50 a 70% das mulheres apresentam pelo menos um episódio de ITU em suas vidas, sendo que, 20 a 30% destas apresentam episódios recorrentes. A incidência de ITU na faixa etária pediátrica é desconhecida. A *E. coli* está envolvida como agente microbiano em 75% dos casos de ITU. Em crianças do sexo masculino, o *Proteus sp.* é isolado em aproximadamente 30% dos casos. A recorrência de ITU após a primoinfecção acontece em 50% das meninas durante o primeiro ano de seguimento, e em 75% dos casos no período de dois anos de evolução, não há dados comparativos para o sexo masculino (8). A ocorrência do patógeno causador de ITU varia geograficamente e o perfil de suscetibilidade requer monitoramento para fornecer informações para novas orientações de opções terapêuticas (5). Uma das principais preocupações quanto ao uso de medicamentos está relacionada à utilização indiscriminada de antimicrobianos. O aumento da resistência bacteriana a vários agentes antimicrobianos acarreta dificuldades no controle de infecções e contribui para o aumento dos custos do sistema de saúde e dos próprios hospitais (2).

Recebido em 05/11/2007

Aprovado em 03/04/2009

Trabalho desenvolvido no Laboratório de Microbiologia da Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC-Uberlândia).

¹Alunos do curso de Biomedicina da Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC-Uberlândia).

²Professora da disciplina de Microbiologia Clínica do curso de Biomedicina da Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC-Uberlândia).

POLETTO & REIS¹³ mostraram que a identificação e o perfil de suscetibilidade antimicrobiana dos micro-organismos causadores de ITU podem ser realizados tanto por técnica automatizada como pelo método de difusão em disco, por não apresentarem diferenças significativas nos resultados. Eles também demonstraram que a *E. coli* foi o micro-organismo mais freqüente causador de ITU em mulheres ambulatoriais na Cidade de Goiânia-GO. Mostrou, ainda, que as bactérias Gram-negativas são sensíveis em maior índice a amoxicilina (74,5%), seguido pelo trimetoprin/sulfametoxazol(41,8%), ciprofloxacina e norfloxacina(13,4%), ceftazidima(6%) e gentamicina(1,5%).

LOPES *et al.*⁹ mostraram que a *E. coli* apresentava uma das freqüências mais baixas de resistência bacteriana e pequena modificação na sensibilidade à norfloxacina e ciprofloxacina, nos períodos de 1983 a 1994. Este dado foi visto como animador, principalmente ao se levar em conta que a *E. coli* é ainda a bactéria mais freqüentemente isolada em pacientes com ITU. No entanto, diversos investigadores têm chamado atenção para o crescimento lento da resistência da *E. coli* à norfloxacina, ciprofloxacina e outras quinolonas, o que parece estar, em parte, relacionado ao uso freqüente desses antimicrobianos na profilaxia de infecções e na terapia de ITU. Neste estudo não foi possível avaliar, diretamente, os fatores que influenciaram o aumento da resistência das bactérias estudadas às quinolonas. No entanto, os dados existentes na literatura sugerem que o uso prévio de quinolonas exerce um importante papel no crescimento de bactérias resistentes a esses antimicrobianos.

O objetivo deste trabalho foi analisar a freqüência da *Escherichia coli* como agente causador de infecções do trato urinário em pacientes atendidos em uma Clínica Pediátrica de Uberlândia – MG, no período de janeiro de 2006 a maio de 2007 e realizar um estudo acerca do perfil de sensibilidade da *Escherichia coli* isolada dessas uroculturas positivas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este foi um estudo retrospectivo realizado através da análise de prontuário de pacientes atendidos em uma Clínica Pediátrica de Uberlândia-MG no período de janeiro de 2006 a maio de 2007. Este estudo foi realizado em todos os pacientes atendidos com suspeita clínica e urocultura compatível com ITU.

As amostras de urina foram coletadas de forma asséptica e semeadas em ágar Cled e Mac Conkey. Após 24 horas foi observado se houve crescimento e naquelas com crescimento superior a 10⁵ UFC/mL, as colônias foram identificadas. Realizou-se o teste de sensibilidade aos antimicrobianos segundo o método de Kirby-Bauer. Para interpretar os resultados foram utilizadas tabelas do NCCLS (2000), padronizadas em milímetros para disco difusão.

RESULTADOS

Foram analisadas 133 amostras de urina. Das 133 uroculturas, 64 foram positivas (48,12%) para infecção do trato urinário, sendo que em 56 amostras (87,5%) o agente causador da ITU foi a *Escherichia coli* (Gráfico 1). 12,5% (8 amostras) foram positivas para outros micro-organismos de ITU.

O perfil de sensibilidade das cepas de *Escherichia coli* isoladas de infecções urinárias para os antimicrobianos testados pode ser observado na Tabela 1 e Gráfico 2. Todas as cepas mostraram-se 100% sensíveis aos antimicrobianos: amicacina, ceftriaxona, norfloxacina, ciprofloxacina e sul-

fadiazina/Trimetropim. As cepas não apresentaram 100% de resistência a qualquer antimicrobiano. As maiores resistências foram contra a ampicilina (85,72%) e sulfametrim (64%). Quanto aos outros antimicrobianos, a sensibilidade foi maior que 75%, sendo ácido pipemídico (94,23%), gentamicina (89,58%), ácido nalidíxico (96,15%), cefalotina (76,59%), cefoxitina (97,82%), nitrofurantóina (97,87%), cefalexina (86,04%), cefadroxil (86,11%).

A sensibilidade geral para os principais grupos de antimicrobianos foi de 94,90% para os aminoglicosídeos, 100% para as fluoroquinolonas e 75,65% para os betalactâmicos (Gráfico 3).

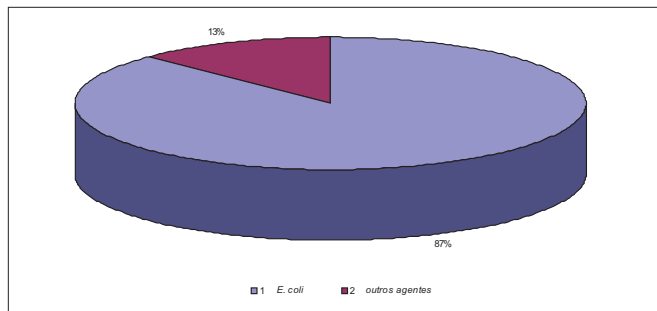


GRÁFICO 1: Freqüência da *Escherichia coli* como agente causador das ITU dessas uroculturas positivas.

TABELA I
Perfil de sensibilidade e resistência das cepas de *Escherichia coli* isoladas nas 56 uroculturas positivas para este agente.

Antimicrobiano	Siglas	Sensibilidade (%)	Resistência (%)
Ácido Pipemídico	PIP	94,23	5,77
Amicacina	AMI	100	0
Gentamicina	GEN	89,58	10,46
Ácido Nalidíxico	NAL	96,15	3,85
Ampicilina	AMP	14,28	85,72
Sulfametrim	SZT	36	64
Cefalotina	CFL	76,59	23,41
Ceftriaxona	CRO	100	0
Cefoxitina	CFO	97,82	2,18
Norfloxacina	NOR	100	0
Nitrofurantóina	NIT	97,87	2,13
Cefalexina	CFE	86,04	13,96
Cefadroxil	CFD	86,11	13,89
Ciprofloxacina	CIP	100	0
Sulfadiazina/Trimetropim	SZT	100	0

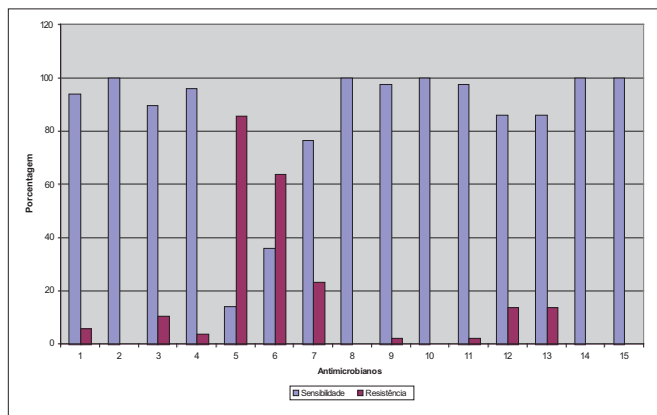


GRÁFICO 2: Perfil de sensibilidade e resistência das cepas de *Escherichia coli* isoladas nas 56 uroculturas positivas para este agente.

Antimicrobianos: 1-Ácido Pipemídico; 2-Amicacina; 3-Gentamicina; 4-Ácido nalidíxico; 5-Ampicilina; 6-Sulfametrim; 7-Cefalotina; 8-Ceftriaxona; 9-Cefalotina; 10-Cefoxitina; 11-Nitrofurantóina; 12-Cefalexina; 13-Cefadroxil; 14-Ciprofloxacina; 15-Sulfadiazina/Trimetropim.

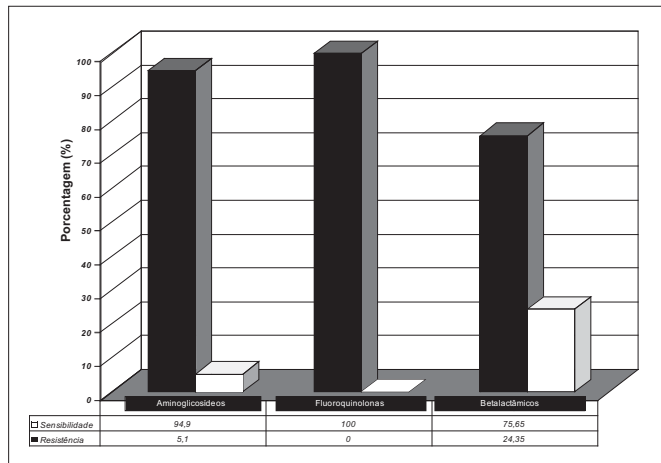


GRÁFICO 3: Sensibilidade e resistência antimicrobiana da *Escherichia coli* isoladas de infecções urinárias no período de Junho de 2006 a maio de 2007 de pacientes atendidos em uma Clínica Pediátrica de Uberlândia-MG para os principais grupos de antimicrobianos testados.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

A incidência de uroculturas positivas foi de 48,12%. Outros autores apresentam porcentagem que variam de 28,7 a 75%, dependendo das características da população estudada (7,11,15).

No presente estudo, a *Escherichia coli* foi o principal micro-organismo causador de ITU (87,5%), o que está de acordo com a literatura (13).

Neste estudo, os antimicrobianos que apresentaram maior eficiência foram ácido pipemídico, gentamicina, ácido nalidíxico, cefalotina e ceftriaxona, cefoxitina, norfloxacin, nitrofurantoína, cefalexina, cefadroxil, ciprofloxacina, sulfadiazina?trimetropim, estando de acordo com estudos realizados por ESMERINO³.

Os resultados mostraram que as cepas de *Escherichia coli* isoladas são 100% sensíveis a cinco antimicrobianos (amicacina, norfloxacin, ciprofloxacina, sulfadiazina/trimetropim e ceftriaxona). E não houve 100% de resistência a nenhum antimicrobiano. Dessa forma, podemos verificar que a *Escherichia coli* foi o principal agente etiológico das ITU e é ainda bem sensível aos antimicrobianos considerados de primeira escolha, estando de acordo com a literatura (3).

Os maiores percentuais de resistência foram aos dois antimicrobianos: ampicilina(85,72%) e sulfametrim(64%).

O grupo de antimicrobianos com melhor índice de sensibilidade foi o das fluoroquinolonas (100%); este índice foi maior do que o relatado em outros estudos (3,4).

De acordo com LOPES *et al.*⁹, está ocorrendo um aumento da frequência de resistência à norfloxacin e ciprofloxacina em bactérias isoladas em uroculturas, mas a *Escherichia coli* é a bactéria que apresenta mais baixa resistência a esses dois antimicrobianos. E esse dado pode ser visto como animador, principalmente pelo fato da *Escherichia coli* ser a bactéria mais freqüente nas ITU.

As cepas de *Escherichia coli*, neste estudo, se mostraram bastantes sensíveis *in vitro* aos antimicrobianos do grupo dos aminoglicosídeos 94,9%, estando de acordo com a literatura(3).

A sensibilidade aos antimicrobianos do grupo dos betalactâmicos foi de 75,65%, menos do que o relatado na literatura(3). Daí a necessidade de uma avaliação periódica do padrão de sensibilidade dos agentes etiológicos prevalentes aos antimicrobianos.

Conclui-se que o monitoramento da resistência e o estudo do perfil de sensibilidade das bactérias patogênicas em uma determinada região podem auxiliar os clínicos no acompanhamento terapêutico e na orientação dos pacientes. Uma vez que a prescrição de medicamentos sem o conhecimento do perfil de sensibilidade antimicrobiana da bactéria causadora da infecção pode significar um gasto desnecessário com antibióticos e um erro terapêutico e, o mais grave, seria uma multiresistência dessas bactérias devido ao uso indiscriminado de antibióticos.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC) pela oportunidade de realizar esse trabalho.

REFERÊNCIAS

- 1- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Principais Síndromes Infeciosas – Módulo 1 – Infecções do Trato Urinário. Disponível na internet via: http://www.ccih.med.br/mod_1_2004.pdf Arquivo capturado em novembro de 2004.
- 2- CASTRO, M.S., PILGER,D., FERREIRA, M.B.C. Trends in antimicrobial utilization in a university hospital, 1990-1996. Revista de Saúde Pública 36:553-558, 2002.
- 3- ESMERINO, L. A., GONÇALVES, L. G., SCHELESKY, M. E. Perfil de sensibilidade antimicrobiana de cepas *Escherichia coli* isoladas de infecções urinárias comunitárias. Publ. UEPG Ci. Biol.Saúde, Ponta Grossa, 9 (1): 31-39, março de 2003.
- 4- GALES, A.C., JONES, R.N., GORDON, K.A., SADER, H.S., WILKE, W.W., BEACH, M.L., PFALLER, M.A., DOERN, G.V. and SENTRY Study Group Latin America. Activity and spectrum of 22 antimicrobial agents tested against urinary tract infection pathogens in hospitalized patients in Latin America report from the second year of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998) J. Antimicrob. Chemother: v.45, p.295-303, 2000.
- 5- GORDON, K.A., JONES, R.N. Susceptibility patterns of orally administered antimicrobials among urinary tract infection pathogens from hospitalized patients in Earth America: comparison report to Europe and Latin America. Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000). Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 45: 295-301, 2003.
- 6- GUPTA, K., HOOTON, T.M., ROBERTS, P.L., STAMM, W.E. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. Annals of internal medicine 135:9-16, 2001.
- 7- KABLMEYER, G. The ECO-SENS Project: a prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens – interm report. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 46 (supl I): 15-22, 2000.
- 8- LARCOMBE, J. Clinical evidence: urinary tract infection in children. BMJ, 319:1173-5; 1999.
- 9- LOPES, A.A., SALGADO, K., MARTINELLI, R., ROCHA, H. Aumento da frequência de resistência à norfloxacin e ciprofloxacina em bactérias isoladas em uroculturas. Rev. Ass. Med. Brasil; 44(3): 196-200; 1998.
- 10- MANDEL, G.L., DOUGLAS, R.G., BENNETT, J.E. Principles and practice of infectious diseases. John Wiley & Sons, New York. p.682. 1990.
- 11- NAVANEETH, B.V.; BELWADI, S.; SUGANTHI, E.M. Urinary pathogens resistance to common antibiotics: a retrospective analysis. Tropical Doctor 32:20-22, 2002.
- 12- NCCLS (NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARD) Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twelfth Informational Supplement. Copyright the National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA, 2000.
- 13- POLETTTO, K.Q., REIS,C. Suscetibilidade antimicrobiana de uropatógenos em pacientes ambulatoriais na Cidade De Goiânia-GO. Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 38(5); 416-420, set-out, 2005.
- 14- ORTIZ, V., MAIA, R.S. Como diagnosticar e tratar infecções do trato urinário. Revista Brasileira de Medicina 56:149-155, 1999.
- 15- RIBEIRO, A.S., COSTA, A.M., SOTO, F.S., SILVA, M.Q., SILVA, R.P. Estudo e prevalência de bactérias isoladas em uroculturas de pacientes ambulatoriais. Revista Brasileira de Análises Clínicas 35 (supl):33B, 2003.
- 16- STAMM, A.M.N.F. Fatores de risco e incidência da infecção do trato urinário relacionada a cateterização vesical. Estudo observacional de coorte contemporânea não controlado. Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC. 1994.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Mariana Lima Prata Rocha
E-mail:marilimarocha@yahoo.com.br

PRÊMIO SBAC

REGULAMENTO



I - DO PRÊMIO

- 1) O Prêmio SBAC é promovido pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas - SBAC;
- 2) O Prêmio será no valor correspondente a R\$ 5.000,00 (cinco mil reais), além de diploma alusivo;
- 3) O Prêmio será entregue na solenidade programada pela SBAC nos Congressos Brasileiros de Análises Clínicas - CBAC.

II - DOS OBJETIVOS

O Prêmio SBAC tem por objetivos;

- 1) Estimular o desenvolvimento de pesquisas na área de Análises Clínicas no País; e
- 2) Premiar o melhor trabalho apresentado no Congresso Brasileiro de Análises Clínicas, com vistas a melhoria técnica do Laboratório Clínico.

III - DA PARTICIPAÇÃO

- 1) Poderão concorrer ao Prêmio, todos os trabalhos inscritos e apresentados no Congresso Brasileiro de Análises Clínicas;
- 2) Para concorrer ao Prêmio, os autores deverão remeter à Secretaria da SBAC, até 30 dias antes do Congresso, 05 (cinco) cópias em papel do trabalho original completo e uma cópia em disquete ou CD (linguagem Word for Windows), atendendo às normas de publicação da Revista Brasileira de Análises Clínicas, contendo: introdução (com objetivo definido do trabalho) material e métodos, resultados, discussão, conclusão, bibliografia, resumo em português, summary em inglês, palavras chaves (unitermos) e key words (uniterms).
- 3) Os trabalhos concorrentes deverão ser escritos em português e ser originais, ainda não publicados nem comprometidos para publicação em qualquer Revista Científica da Especialidade;
- 4) O trabalho premiado será obrigatoriamente publicado, com exclusividade, na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
- 5) Os demais trabalhos selecionados pela Comissão Julgadora para concorrer ao Prêmio SBAC, poderão ser publicados na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
- 6) O não atendimento aos itens 1 à 3 desqualifica o trabalho e/ou o recebimento do Prêmio.

IV - DA COMISSÃO JULGADORA

- 1) A Comissão Julgadora será composta de pelo menos 05 (cinco) membros nomeados pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, sendo um o Presidente;
- 2) A composição da Comissão Julgadora será divulgada pela SBAC nos Programas oficiais dos CBAC;
- 3) A Comissão Julgadora selecionará os 03 (três) melhores trabalhos apresentados, outorgando a um deles o Prêmio SBAC, e aos outros 02 (dois), será outorgado um diploma de Menção Honrosa;
- 4) A decisão da Comissão Julgadora é soberana e irrecorrível.

V - DISPOSIÇÕES GERAIS

- 1) O Prêmio SBAC é indivisível e será conferido a apenas um trabalho, ficando a inteiro critério dos autores seu eventual rateio;
- 2) O Trabalho concorrente ao Prêmio SBAC obrigatoriamente, deve ser apresentado na Sessão de Temas Livres por um dos autores regularmente inscrito no Congresso;
- 3) Caso a Comissão Julgadora dos Prêmios decidir não premiar nenhum dos trabalhos apresentados para concorrer ao prêmio em virtude de não atingir os objetivos de prêmios, o valor deste será revertido para pagamento dos anúncios da empresa promotora publicados na RBAC, no SBAC Jornal e divulgados no site da SBAC.
- 4) Os casos omissos serão resolvidos pela Diretoria da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, ouvida a Comissão Julgadora.

Rio de Janeiro, 30 de dezembro de 2004.

Dr. Ulisses Tuma
Presidente

Informações:

Sociedade Brasileira de Análises Clínicas
Prêmio SBAC

Rua Vicente Licínio, 95 • Tijuca • Rio de Janeiro • RJ • 20270-902

Identificação das leveduras do gênero *Candida* pelo método cromógeno CHROMagar® *Candida* obtidas de pacientes com infecção das vias urinárias*

Identification of *Candida* yeast obtained from patients with urinary tract infection by the CHROMagar® *Candida* chromogenic method

Ana Paula de Col Daiani Cristina Savi¹ & Sideney Becker Onofre²

RESUMO - As leveduras do gênero *Candida* compreendem cerca de 200 espécies na natureza. Quando a fonte utilizada é a urina, o isolamento de leveduras varia de 25 a 71% em indivíduos saudáveis e *C. albicans* participa com 4 a 62% do total. O objetivo foi isolar e identificar as espécies de *Candida sp* presentes nas uroculturas de pacientes com infecção do trato urinário. As amostras foram fornecidas pelo Laboratório de Análises Clínicas e semeadas em meio Ágar de Sabouraud, acrescidas de cloranfenicol, e incubadas a 37°C durante 48 horas. As colônias características foram isoladas, confirmadas e identificadas através da coloração de Gram, microscopia e meio CHROMagar® *Candida*. Os resultados mostraram que 20 (42,56%) dos 47 isolados de *Candida*, eram *Candida albicans*, enquanto 12 (25,54%) foram identificadas como *C. tropicalis*, 5 (10,63%) apresentaram-se como *C. krusei*, 3 (6,38%) como sendo *C. glabrata* e *C. parapsilosis*, respectivamente. E quatro (8,51%) colônias de *Candida sp* não alteraram sua pigmentação. Com esse resultado podemos concluir que a levedura mais comum detectada nos processos infecciosos das vias urinárias é a *C. albicans*, seguida de *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata* e *C. parapsilosis*. Contribuindo assim para um diagnóstico mais preciso na terapêutica médica.

PALAVRAS-CHAVE - *Candida sp*, uroculturas, CHROMagar-*Candida*.

SUMMARY - The yeast of the gender *Candida* include about 200 species in nature. When source used is urine, the isolation of the yeast varies from 25 to 71% in healthy people and *C. albicans* participates with 4 to 62% of the total. The objective was to isolate and identify the species of *Candida sp* present in the urinary cultures of patients with infection of the urinary tract. The samples were supplied by the Laboratory of Clinical Analysis and sown in Sabouraud Agar medium, added with chloramphenicol, and incubated at 37°C during 48 hours. The characteristic colonies were isolated, confirmed and identified through the Gram stain, microscopy and CHROMagar® *Candida* medium. The results showed that 20 (42.56%) of the 47 isolates of *Candida* were *Candida albicans*, while 12 (25.54%) were identified as *C. tropicalis*, five (10.63%) were *C. krusei*, three (6.38%) were *C. glabrata* and *C. parapsilosis*, respectively. And four colonies (8.51%) of *Candida* did not modify their pigmentation. With this result we can conclude that the most common yeast detected in the infectious processes of urinary tract is *C. albicans*, followed of *C. tropicalis*, *C. krusei*, and *C. glabrata*, therefore contributing to a more accurate diagnosis in the medical therapeutics.

KEYWORDS - *Candida sp*, urinary cultures, CHROMagar-*Candida*.

INTRODUÇÃO

Nas vias urinárias já foram isolados 25 gêneros e 167 espécies de leveduras, sendo somente 10 gêneros e 40 espécies consideradas patogênicas ao homem (28, 19).

As leveduras mais comuns nas superfícies mucosas são do gênero *Candida*, que compreende cerca de 200 espécies distribuídas na natureza, todas assexuadas e dimórficas, das quais algumas espécies podem viver como saprófitas comensais ou parasitas no homem (17, 20, 12).

Quando a fonte utilizada é a urina, o isolamento de leveduras varia de 25 a 71% em pessoas saudáveis e *C. albicans* participa com 4 a 62% do total (28, 12).

Cândida spp são microrganismos Gram positivos, que podem ser encontrados na forma de leveduras, apresentando-se como células globosas, ovaladas, alongadas ou micélio com suas células apresentando pseudohifas, podendo também formar hifas verdadeiras (18, 30).

Candida pode ser transmitida de pessoa para pessoa por contato íntimo e relações sexuais (23, 27, 10), entretanto, a maioria das infecções, parecem ser causadas por leveduras endógenas (23, 12).

Diversas são as espécies de *Candida* que podem viver como saprófitas comensais ou parasitas patogênicos nos seres humanos. Entre elas podemos destacar *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* (6, 28, 19).

C. albicans é a espécie mais comum nas vias urinárias, cons-

tituindo 60 a 90% das espécies, podendo ser isolada a partir de crianças e adultos saudáveis ou portadores de candidíase, incluindo usuários de próteses, indivíduos HIV positivos, pacientes submetidos à radioterapia (1, 24, 3, 16, 15).

As leveduras mais encontradas além da *C. albicans*, foram *C. glabrata* (7%), *C. tropicalis* (7%), *C. krusei* (5%), *C. parapsilosis* (5%) e *C. guilliermondii* (5%) (7). Conseqüentemente, faz-se necessária uma identificação rápida e precisa dessas leveduras para que se estabeleça uma terapia antifúngica adequada (14).

Nos últimos anos, diferentes meios cromógenos de cultura com capacidade de diferenciar *Candida albicans* e outras leveduras de interesse clínico têm sido comercializados. Esses meios têm como fundamento a alteração na cor desenvolvida pelas colônias através de indicadores de pH e fermentação de compostos específicos ou substratos cromógenos (8, 9, 13, 25). O meio de cultura CHROMagar tem sido utilizado para isolar e identificar presuntivamente *C. albicans*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* (2, 21, 29). Este meio se baseia na utilização do substrato β -glicosaminidase (9, 26) e diferencia as leveduras de acordo com a morfologia e a cor das colônias (8, 11). A utilização deste meio facilita a detecção e a identificação destas leveduras e, também, fornece resultados presuntivos em menor tempo que os obtidos pelos métodos já padronizados.

Neste trabalho, foi avaliado a utilização do meio de CHROMagar™¹ *Candida* para identificação presuntiva das

Recebido em 27/11/2007

Aprovado em 24/04/2009

*Laboratório de Microbiologia da Universidade Paranaense – UNIPAR – Campus de Francisco Beltrão – PR.

Apoio financeiro da Universidade Paranaense – UNIPAR.

¹Acadêmicas do Curso de Biomedicina da Universidade Paranaense – UNIPAR – Campus de Francisco Beltrão – PR – E-mail: annadecol@gmail.com

²Biólogo, Professor Titular da Universidade Paranaense – UNIPAR – Campus de Francisco Beltrão – PR. (Orientador). – E-mail: sideney@unipar.br

espécies de *Candida* provenientes de amostras de urina de pacientes do Laboratório de Análises Clínicas.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi realizado no Laboratório de Microbiologia da Universidade Paranaense – Campus de Francisco Beltrão. Os materiais utilizados foram fornecidos pelo Laboratório de Análises Clínicas Biocenter que está situado no município de Pato Branco, estado do Paraná. Foram considerados como população de estudo os microrganismos isolados de 19 amostras de urina fornecidas pelo Laboratório. Após homogeneização da urina, foi introduzida verticalmente uma alça bacteriológica calibrada de 10 µL até cobrir cerca de 1 cm da alça, a urina colhida foi depositada com a alça sobre a superfície do meio de cultura agar de Saboraud dextrose, acrescido de cloranfenicol (Merck), por esgotamento e, posteriormente, incubadas a 37^o C durante 96 horas. Após esse período de incubação, foram isoladas 307 colônias com características morfológicas de *Candida* sp. Após o isolamento, as colônias foram analisadas pelo método de Gram, para a confirmação microscópica da presença de leveduras. As colônias foram caracterizadas e transferidas para tubos de ensaio contendo agar de Saboraud dextrose, inclinados, incubados a 37^o C por 48 horas e armazenados em geladeira para posterior identificação. As identificações foram realizadas em meio CHROMagar® - *Candida*, em placas adquiridas comercialmente, estocadas em geladeira a 4°C. Cada isolado foi subcultivado neste meio e incubado a 30^o C por 48 horas. As leituras das placas e a interpretação dos resultados foram realizadas pela observação da morfologia e da pigmentação das colônias (13). Toda a metodologia utilizada neste trabalho foi baseada nas normas aprovadas pelo CLSI (22).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos após a aplicação da metodologia preconizada, estão apresentados na Tabela 1 e Figuras 1 e 2. Analisando esses resultados, verificamos que foram isolados 47 colônias de *Candida* a partir de 307 colônias de leveduras. Essa seleção foi realizada com o auxílio de métodos convencionais, tais como microscopia e formação de tubos germinativo.

TABELA I

Leveduras identificadas pelo método CHROMagar® - *Candida*

Levedura	No de colônias
<i>Candida albicans</i>	20
<i>Candida tropicalis</i>	12
<i>Candida krusei</i>	5
<i>Candida glabrata</i>	3
<i>Candida parapsilosis</i>	3
Não identificadas	4

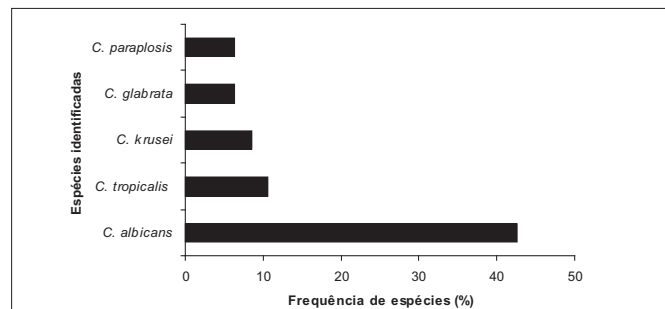


Figura 1 – *Candidas* isoladas de amostras de urina e identificadas pelo método cromógeno Cromogar® -*Candida*

Os resultados obtidos mostraram que 20 (42,56%) dos 47 isolados de *Candida*, foram identificados como *Candida albicans*, apresentando colônias verde-claras, enquanto 12 (25,54%) das amostras foram identificadas como *C. tropicalis* exibindo colônias de cor azul-cobalto em CHROMagar® - *Candida*. Já, 5 (10,63%) das amostras, foram identificadas, como sendo *C. krusei*, 3 (6,38%) como sendo *C. glabrata* e *C. parapsilosis*, respectivamente. Além dessas colônias identificadas, 4 (8,51%) apresentaram-se indefinidos, não podendo com isso, serem identificadas pelo método utilizado.



Figura 2 – características morfológicas das espécies de *Cândidas* identificadas pelo método CHROMagar® - *Cândida*.

Estes resultados mostraram, portanto, uma predominância de *C. albicans* sobre as outras espécies, concordando com os resultados, obtidos por (32) que relataram que de 169 isolados de *C. albicans*, 168 apresentaram coloração verde-claras em CHROMagar® - *Cândida*, e que de 33 *C. tropicalis* estudadas, 32 isolados se mostraram de cor azul-cobalto. A coloração rósea verificada em nosso estudo, nos cinco isolados de *C. krusei*, tem sido encontrada por diferentes pesquisadores MERLINO, *et al.*; COOKE *et al.* (21, 9). As colorações rosa e lilás, no entanto, são comuns em diferentes espécies de *Candida* (*C. Krusei*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*), o que dificulta a interpretação do teste. Por isso foi necessário recorrer a outras características tais como rugosidade e extensão das bordas das colônias para orientar a identificação dessas espécies. Esta peculiaridade de rugosidade ao redor das colônias, por exemplo em *C. krusei*, foi citada por GARCIA-MARTOS *et al.* (13). A identificação de *C. krusei* é de grande importância, já que esta é considerada intrinsecamente resistente ao fluconazol BOUCHARA, *et al.* (4). A identificação das leveduras do gênero *Candida* em um curto espaço de tempo pode ser obtido quando se inocula amostras biológicas nesse meio diferencial. Este meio também se mostra útil na detecção de leveduras em material biológico que contenha cultura mista de *Candida* (11). A utilização deste meio mostrou, em nosso estudo, sua capacidade de contribuir para um diagnóstico rápido das infecções causadas por leveduras do gênero *Candida*, favorecendo a aplicação de uma terapia antifúngica precoce e adequada.

CONCLUSÕES

Com os resultados obtidos, podemos concluir que a levedura mais comum detectada nos processos infecciosos das vias urinárias, é a *C. albicans*, seguidas por *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata* e *C. parapsilosis*. O meio de cultura CHROMagar se mostrou eficaz na detecção e na identificação das leveduras do gênero *Candida*.

REFERÊNCIAS

- 1 - ARENDORF, T.; WALKER, D. M. Oral candidal populations in health and disease. *Br. Dent. J.*, London, 147 (10): 266-272, 20 nov. 1979.
- 2 - BAUMGARTNER C, FREYDIERE AM, GILLE Y. Direct identification and recognition of yeast species from clinical material by using Albicans ID and CHROMagar Candida plates. *J Clin Microbiol*, (34): 454-456, 1996.
- 3 - BLAIR, Y.; BAGG, J.; MacFARLANE, T. W.; CHESTNUTT, I. Microbiological assessment of denture hygiene among patients in longstay and daycare community places. *Community Dent. Oral Epidemiol.*, Copenhagen, 23 (2): 100-1003, april 1995.
- 4 - BOUCHARA JP, DECLERCK P, CIMON B, PLANCHENAUULT C, DE GENTILE L, CHABASSE D. Routine use of CHROMagar Candida medium for presumptive identification of Candida yeast species and detection of mixed fungal populations. *Clin Microbiol Infect*, 2, 202-208, 1996.
- 5 - BUDTZ-JÖRGENSEN, E. Etiology, pathogenesis, therapy and prophylaxis of oral yeast infections. *Acta Odontol. Scand.*, Oslo, 48 (1): 61-69, feb. 1990.
- 6 - BUDTZ-JÖRGENSEN, E. Histopathology, immunology, and serology of oral yeast infections. *Diagnosis of oral candidiasis. Acta. Odontol. Scand.*, Oslo, 48, (1): 37-43, 1990.
- 7 - CANNON, R., D.; HOLMS, A. R.; MASON, A. B.; MONK, B. C. Oral Candida: clearance, colonization or candidiasis? *J. Dent. Res.*, Washington, 74, (5): 1151-1161, may 1995.
- 8 - CARRILLO-MUNÓZ AJ, QUINDÓS G, CÁRDENES CD, VARGAS RA, ARÉVALO P, BRIÓ S, MADARIAGA L. Evaluación del medio Chromalbicans Agar para la identificación presuntiva de Candida albicans. *Rev Iberoam Micol*, 18, 501-108, 2001.
- 9 - COOKE VM, MILES RJ, PRICE RG, MIDGLEY G, KHAMRI W, RICHARDSON AC. New chromogenic agar medium for the identification of Candida spp. *Appl Envir Microbiol*, 68, 3622-3627, 2002.
- 10 - DARWAZEH, A. M.; AL-BASHIR, A. Oral candidal flora in healthy infants. *J. Oral Pathol. Med.*, Copenhagen, 24 (8) 361364, sep. 1995.
- 11 - FOTEDAR R, AL-HEDAITHY SSA. Identification of chlamyospore-negative Candida albicans using CHROMagar Candida medium. *Mycoses*, 46, 96-103, 2002.
- 12 - FOTOS, P. G.; HELLSTEIN, J. W.; VINCENT, S. D. Oral candidosis revisited. *Gen. Dent.*, Chicago, 39 (6): 422-430, nov.-dec. 1991.
- 13 - GARCÍA-MARTOS P, GARCÍA-AGUDO R, HERNÁNDEZ-MOLINA JM, MARÍN P, TARELLO E, MIRA J. Identificación de levaduras de interés clínico en el medio de cultivo CHROMagar Candida. *Rev Iberoam Micol*, 15, 131-135, 1998.
- 14 - GODOY P, ALMEIDA LP, COLOMBO AL. Identificación de Candida albicans utilizando el medio cromogénico Albicans ID. *Rev Iberoam Micol*, 18, 197-199, 2001.
- 15 - KINDELAN, S. A.; YEOMAN, C. M.; DOUGLAS, C. W.; FRANKILN, C. A comparison of intraoral Candida carriage in Sjögren's syndrome patients with healthy xerostomic controls. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, St Louis, 85 (2): 162-167, feb. 1998.
- 16 - KOGA-ITO, C. Y. Correlação entre presença de estreptococos do grupo mutans e grupo Candida com níveis de IgA na saliva humana. Piracicaba. Tese (Doutorado em Biologia e Patologia Buço-Dental) – Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas, 154, 1997
- 17 - KREGER-van RIJ, N. J. W. The Yeasts: a taxonomic study. 3rd ed., Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 585-844, 1984.
- 18 - LACAZ, C. S.; PORTO, E.; HEINS-VACCARI, E. M.; MELO, N. T. Guia para identificação – fungos, actinomicetos, algas – de interesse médico. Sarvier-FAPESP. São Paulo, (2): 86-139. 1998.
- 19 - LYNCH, D. P. Oral candidiasis. History, classification and clinical presentation. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, St Louis, 78 (2): 189-193, aug. 1994.
- 20 - MacFARLANE, T. W.; SARAMANAYAKE, L. P. *Clinical oral microbiology*. London: Wright, 1989.
- 21 - MERLINO J, TAMBOSIS E, VEAL D. Chromogenic tube test for presumptive identification or confirmation of isolates as Candida albicans. *J Clin Microbiol*, 36, 1157-1159, 1998.
- 22 - CLSI/NCCLS. Clinical and Laboratory Standard Institute - National Committee For Clinical Laboratory Standards - Approved standard M2-A7: Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Seventh edition. Wayne, PA. 2003.
- 23 - ODDS, F. C. Ecology and epidemiology of Candida species. *Zbl. Bakt. Hyg A.*, Stuttgart, 257, 207-212, 1984.
- 24 - PAULA, C. R.; SAMPAIO, M. C.; BIRMAN, E. G.; SIQUEIRA, A. M. Oral yeasts in patients with cancer of the mouth, before and during radiotherapy. *Mycopathologia*, Dordrecht, 112 (2): 119-124, nov. 1990.
- 25 - PFALLER MA, HOUSTON A, COFFMANN S. Application of CHROMagar Candida for rapid screening of clinical specimens for Candida albicans, Candida tropicalis, Candida krusei, and Candida (Torulopsis) glabrata. *J Clin Microbiol*, 34, 58-61, 1996.
- 26 - QUINDÓS G, ALONSO-VARGAS R, HELOU S, ARECHAVALA A, MAZUELOS EM, NEGRONI R. Evaluación de un nuevo medio de cultivo cromógeno (Candida ID) para el aislamiento e identificación presuntiva de Candida albicans y otras levaduras de interés médico. *Rev Iberoam Micol*, 18, 23-28, 2001.
- 27 - SANGEORZAN, J. A.; BRADLEY, S. F.; HE, X.; Epidemiology of oral candidiasis in HIV-infected patients: colonization, infection, treatment, and emergency of fluconazole resistance. *Am. J. Med.*, Newton, 97 (4): 339- 346, oct. 1994.
- 28 - STENDERUP, A. Oral mycology. *Acta Odontol. Scand.*, Oslo, 48 (1): 3-10, feb. 1990.
- 29 - SULLIVAN DJ, WESTERNENG TJ, HAYNES KA, BENNET DE, COLEMAN DC. Candida dubliniensis sp. nov.: phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in HIV-infected individuals. *Microbiology*, 141, 1507-1521, 1995.
- 30 - WEBB, B. C.; THOMAS, C. J.; HARTY, D. W.; WILLCOX, M. D. Effectiveness of two methods of denture sterilization. *J. Oral Rehabil.*, Oxford, 27 (6): 416-423, jun. 1998.
- 31 - WEBB, B. C.; THOMAS, C. J.; WILLCOX, M. D.; HART, D. W.; KNOX, K. W. Candida-associated denture stomatitis. Aetiology and management: a review. Part I. Factors influencing distribution of Candida species in the oral cavity. *Aust. Dent. J.*, Sydney, 43 (1): 45-50, feb. 1998.
- 32 - YUCESOI, M.; MAROL, S. Performance of CHROMagar Candida and BIGGY agar for identification of yeast species. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* (2): 1-8, 2003.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Dr. Sidney Becker Onofre
Av. Julio Assis Cavalheiro, 2000
CEP. 85601-060 Francisco Beltrão - PR

PRÊMIO NEWPROV

REGULAMENTO



I - DO PRÊMIO

- 1) O Prêmio NEWPROV é promovido pela **Sociedade Brasileira de Análises Clínicas - SBAC**, com o patrocínio da NEWPROV PRODUTOS PARA LABORATÓRIOS LTDA;
- 2) O Prêmio será no valor correspondente a R\$ 2.000,00 dois mil reais, na data da outorga, além de diploma alusivo;
- 3) O Prêmio será entregue na solenidade programada pela SBAC nos Congressos Brasileiros de Análises Clínicas - CBAC.

II - DOS OBJETIVOS

- O Prêmio NEWPROV tem por objetivos;
- 1) Estimular o desenvolvimento de pesquisas na área de Microbiologia no País; e
 - 2) Premiar o melhor trabalho sobre Microbiologia inscrito e apresentado no Congresso Brasileiro de Análises Clínicas, com vistas a melhoria técnica do Laboratório Clínico.

III - DA PARTICIPAÇÃO

- 1) Poderão concorrer ao Prêmio, todos os trabalhos inscritos e apresentados no Congresso Brasileiro de Análises Clínicas;
- 2) Para concorrer ao Prêmio, os autores deverão remeter à Secretaria da SBAC, até 30 dias antes do Congresso, 05 (cinco) cópias em papel do trabalho original completo e uma cópia em disquete ou CD (linguagem Word for Windows), atendendo às normas de publicação da Revista Brasileira de Análises Clínicas contendo: introdução (com objetivo definido do trabalho) material e métodos, resultados, discussão, conclusão, bibliografia, resumo em português, summary em inglês, palavras chaves (uniterms) e key words (uniterms).
- 3) Os trabalhos concorrentes deverão ser escritos em português e ser originais, ainda não publicados nem comprometidos para publicação em qualquer Revista Científica da Especialidade;
- 4) O trabalho premiado será obrigatoriamente publicado, com exclusividade, na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
- 5) Os demais trabalhos selecionados pela Comissão Julgadora para concorrer ao Prêmio NEWPROV poderão ser publicados na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
- 6) O não atendimento aos itens 1 à 3 desqualifica o trabalho e/ou o recebimento do Prêmio.

IV - DA COMISSÃO JULGADORA

- 1) A Comissão Julgadora será composta de pelo menos 05 (cinco) membros nomeados pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, sendo um o Presidente;
- 2) A composição da Comissão Julgadora será divulgada pela SBAC nos Programas oficiais dos CBAC;
- 3) A Comissão Julgadora selecionará os 03 (três) melhores trabalhos apresentados, outorgando a um deles o Prêmio NEWPROV, e aos outros 02 (dois), será outorgado um diploma de Menção Honrosa;
- 4) A decisão da Comissão Julgadora é soberana e irrecorrível.

V - DISPOSIÇÕES GERAIS

- 1) O Prêmio NEWPROV é indivisível e será conferido a apenas um trabalho, ficando a inteiro critério dos autores seu eventual rateio;
- 2) O Trabalho concorrente ao Prêmio NEWPROV obrigatoriamente, deve ser apresentado na sessão de Temas livres por um dos autores regularmente inscrito no Congresso;
- 3) Caso a Comissão Julgadora dos Prêmios decidir não premiar nenhum dos trabalhos apresentados para concorrer ao prêmio em virtude de não atingir os objetivos de prêmios, o valor deste será revertido para pagamento dos anúncios da empresa promotora publicados na RBAC, no SBAC Jornal e divulgados no site da SBAC.
- 4) Os casos omissos serão resolvidos pela Diretoria da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, ouvida a Comissão Julgadora.

Rio de Janeiro, 30 de dezembro de 2004.

Dr. Ulisses Tuma
Presidente

Informações:

Sociedade Brasileira de Análises Clínicas
Prêmio NEWPROV

Rua Vicente Licínio, 95 • Tijuca • 20270-902 • Rio de Janeiro • RJ

Artigo de Revisão - *Isospora belli*: aspectos clínicos e diagnóstico laboratorial

Isospora belli: clinics aspects and laboratory diagnosis

Diana Ana Pereira¹, Juliano Damin¹, Lenilza Mattos Lima² & Raquel Wolff Uliano¹

RESUMO - *Isospora belli* é um protozoário coccídeo oportunista, que teve sua importância aumentada com o aparecimento do HIV/AIDS. A infecção é adquirida por meio da ingestão de oocistos esporulados, procedentes da contaminação fecal da água e alimentos. A isosporíase pode ser sintomática ou assintomática, sendo que as manifestações clínicas estão diretamente relacionadas ao sistema imune, onde nos pacientes imunocomprometidos, especialmente com AIDS, provoca um quadro diarreico intenso, com severa desidratação, podendo evoluir para infecção crônica com síndrome de má absorção intestinal. Nos pacientes imunocompetentes os sinais são leves e a doença é autolimitada. O diagnóstico laboratorial da infecção por *Isospora belli* é realizado pela observação e identificação microscópica de oocistos do parasito nas fezes. A combinação entre métodos de concentração e técnicas de coloração como as derivadas de Ziehl-Neelsen e coloração da safranina modificada, é recomendada e pode ajudar na detecção de oocistos de *I. belli*. O protozoário também pode ser identificado pela coloração tricrômica.

PALAVRAS-CHAVE - *Isospora belli*, isosporíase, diagnóstico laboratorial, coloração derivada de Ziehl-Neelsen, coloração tricrômica.

SUMMARY - *Isospora belli* is a coccidian opportunist parasite which has its importance when Aids/HIV appeared. The infection is obtain by ingestion of sporocysts-containing oocysts, present in water and food contaminated by faeces. Isosporiasis can be symptomatic or asymptomatic, clinical features are direct related with immune system which immuno-compromised individuals, specially people who had acquired AIDS, causing an intense diarrhea which can cause dehydration and syndrome of malabsorption. In immunocompetent patients the signs are mild and the disease is self-limited. The laboratory diagnosis of infection with *Isospora belli* is achieved by observation and microscope identification of parasite's oocyst in faeces. The combination amongst concentration methods and staining techniques as Ziehl-Neelsen and modified safranin staining techniques, is recommended and can help detect *I. belli* oocysts. The protozoario can be also identified by trichromic satin.

KEYWORDS - *Isospora belli*, isosporiasis, laboratory diagnosis, Ziehl-Neelsen stain, trichromic satin.

INTRODUÇÃO

No gênero *Isospora*, clinicamente a espécie mais importante para o ser humano é a *Isospora belli*, que foi descoberta por Woodcock em 1915 e descrita por Wenyon em 1923 (8,16, 24, 27, 30). *I. belli* é um protozoário coccídeo, cuja taxonomia está relacionada com *Cryptosporidium* spp. e *Cyclospora cayetanensis*, que são protozoários do filo Apicomplexa e classe sporozoasida. Os coccídios são protozoários intracelulares obrigatórios que habitam a mucosa do intestino delgado do ser humano.

I. belli é um parasito monoxeno e todo o ciclo evolutivo ocorre nas células epiteliais do intestino delgado. Os esporozoítos livres invadem as células epiteliais, onde se desenvolvem através das fases assexuada e sexuada. Os estágios de desenvolvimento assexual (merogonia) e sexual (gametogonia) levam a formação do oocisto não esporulado (esporogonia). Após chegar a luz intestinal, o oocisto não esporulado (imaturo) é eliminado com as fezes. O oocisto imaturo contém um esporoblasto no seu interior, que é uma massa central representando o parasito. A maturação do oocisto depende das condições do meio ambiente (umidade, temperatura e oxigênio) e pode ocorrer em menos de 24 horas ou até em três dias, dando origem ao oocisto maduro de *I. belli* contendo dois esporocistos e quatro esporozoítos em cada esporocisto. Os oocistos são muito resistentes ao meio ambiente, podendo permanecer viáveis durante meses em locais frescos e úmidos. O ser humano é a única fonte reconhecida de *I. belli* e, a infecção é denominada de isosporíase. O homem pode adquirir a doença por meio da ingestão dos oocistos esporulados (maduros), procedentes da contaminação fecal da água e alimentos. A contaminação da água com oocistos esporulados, é um importante fator na prevalência da isosporíase em áreas com precárias condições sanitárias e de higiene (8,16, 24, 27).

I. belli é um parasito cosmopolita, ocorre em países desenvolvidos e em desenvolvimento, sendo mais comum em regiões de clima tropical e subtropical. A isosporíase atinge populações de ambos os sexos e faixas etárias, podendo ser diagnosticadas em indivíduos imunocompetentes e em pacientes imunodeprimidos, especialmente aqueles soro positivos para HIV e com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). A prevalência de *I. belli* em pacientes com AIDS e diarreia varia em torno de 2% nos Estados Unidos e na Europa, 12% no Zaire e Haiti e 16% na Zâmbia (8,30). No Brasil, vários autores pesquisaram *I. belli* em amostras fecais (1, 2, 4, 7, 10, 11, 20, 23, 29, 33), sendo que as taxas de positividade em pacientes HIV soro positivos variaram entre 0,06 % e 32,3 % e, em pacientes com AIDS foi de 8,1% a 10,1%.

O protozoário também assume relevância como causa de diarreia de viajantes (8,15, 16, 30).

Aspectos Clínicos

A infecção por *I. belli* tem sido associada a inúmeras alterações na função e estrutura intestinal. As principais alterações observadas através da microscopia são caracterizadas pela atrofia das vilosidades intestinais, hipertrofias das criptas e infiltração celular da lâmina própria, podendo existir número elevado de eosinófilos juntamente com células plasmáticas, linfócitos e leucócitos polimorfonucleares (16, 19, 21, 22, 27, 32).

Clinicamente a doença é indistinguível da giardíase, criptosporidíase, ciclosporíase e microsporidíase. O diagnóstico é importante, pois mesmo produzindo quadro clínico semelhante, possuem manejo terapêutico e prognóstico diferente (3, 30). Em adição, co-infecções com *Cryptosporidium* spp. e *I. belli* já foram relatadas em pacientes HIV soropositivos e com AIDS (6, 10, 31).

A gravidade da isosporíase está relacionada com a carga

parasitária e a intensidade da infecção varia entre os indivíduos parasitados. As infecções assintomáticas ocorrem em indivíduos imunocompetentes e imunodeprimidos. A sintomatologia da infecção por *I. belli* aparece em torno de uma semana após a ingestão dos oocistos e é caracterizada por diarreia, dor abdominal, náusea, febre, anorexia, perda de peso e desidratação. A eosinofilia pode ocorrer em alguns pacientes e, raramente se encontram sangue e leucócitos nas fezes (8, 16, 22). Nos pacientes imunocompetentes os sinais são leves e a doença é autolimitada num período de 10 a 14 dias, embora a eliminação de oocistos possa persistir durante mais de duas a três semanas. Por outro lado, também foram descritas formas crônicas com eliminação de oocistos durante meses, sendo comuns as recorrências (16, 22). Os pacientes imunodeprimidos, entre eles aqueles com leucemia linfoblástica, doença de Hodgkin, indivíduos HIV soro positivos e pacientes com AIDS, manifestam sintomas graves que podem persistir durante meses e produzir severa desidratação (8, 26), ressaltando-se o maior risco da infecção em pacientes com contagens de células CD4 inferiores a 200/mm³ (CDC 8). Os pacientes com AIDS desenvolvem diarreia intensa com 6 a 10 evacuações aquosas diárias, acompanhadas por má absorção intestinal. A perda de líquidos nas fezes varia ao redor de 2 litros por dia (3, 8, 9, 22, 30, 32). Com os avanços da terapia antiretroviral e o monitoramento da doença com os testes de carga viral e contagem de células CD4, se espera que ocorra uma diminuição da isosporíase e outras doenças associadas a AIDS (5, 10).

Embora raro, a isosporíase pode apresentar disseminação extra-intestinal em pacientes com AIDS, acometendo linfonodos mesentéricos, baço e fígado (11, 14, 34).

Infecções por *I. belli* respondem rapidamente com trimetoprim-sulfametoxazol. O tratamento com este fármaco leva à resolução da diarreia geralmente em dois dias, mas pode variar de um a seis dias em pacientes imunocomprometidos e está associado ao desaparecimento dos oocistos das fezes (30). A dose do fármaco e as intervenções devem ser individualizadas, dependendo dos sintomas apresentados pelo indivíduo e da tolerância ao trimetoprim-sulfametoxazol (25).

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial da infecção por *I. belli* é realizado rotineiramente pela observação e identificação microscópica de oocistos do parasito nas fezes. Outros materiais biológicos podem conter os oocistos: aspirado duodenal e biliar, e material de biópsia intestinal (12). Os procedimentos e as medidas de segurança utilizados na colheita de amostras fecais para o diagnóstico de outros enteroparasitas são aplicados também para *I. belli*.

As técnicas habituais utilizadas na rotina parasitológica das fezes são recomendadas para a detecção e identificação dos oocistos de *I. belli*, uma vez que os oocistos são visíveis ao microscópio óptico, com ou sem solução corante de lugol (Fig. 1-A,B e 2). Os oocistos imaturos de *I. belli* são elipsóides ou ovais, medem aproximadamente 20 a 33 µm de comprimento por 10 a 19 µm de largura, apresentam parede dupla, lisa e hialina (8, 12, 27). Realizar a morfometria com micrômetro ocular. Tendo em vista a eliminação intermitente dos oocistos e podendo haver quantidades ínfimas destas formas parasitárias na amostra fecal, recomenda-se a combinação entre técnicas de coloração e métodos de concentração para a recuperação dos oocistos. Os métodos mais utilizados são: centrífugo-flutuação em solução de sacarose de Sheater; centrífugo-flutuação em solução de sulfato de zinco (método de Faust e cols) e cen-

trífugo-sedimentação em sistema formalina-éter ou formalina-acetato de etila (método de Ritchie). O procedimento de Ritchie permite a remoção de gordura da amostra fecal, e deve ser realizado a 500 x g por 5 a 10 minutos para melhor recuperação dos oocistos do parasito (8). A possibilidade de encontrar oocistos aumenta pelo exame de amostras múltiplas em intervalos de três dias (8, 12). Segundo alguns autores, as amostras de fezes com oocistos de *I. belli* podem ou não conter cristais de Charcot-Leyden (21, 22).

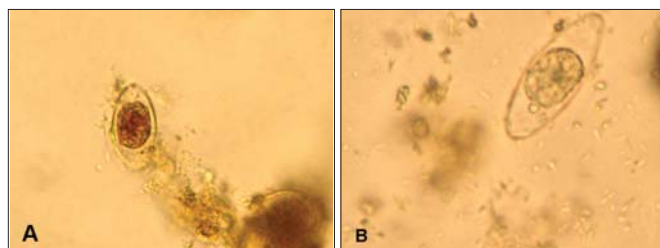


Fig 1. A e B- Oocistos de *I. belli* com um esporoblasto e corados pelo lugol. Método de Ritchie. (Objetiva de 40x). (Fonte: Laboratório Didático de Parasitologia Clínica-ACL/UFSC).

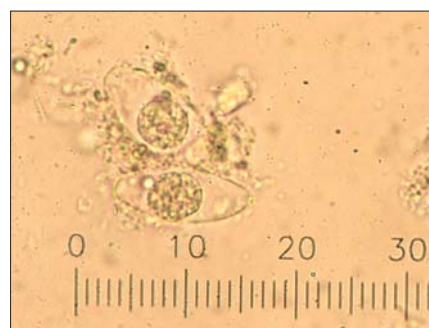


Fig 2 - Oocistos de *I. belli* com um esporoblasto. Método direto a fresco. (Objetiva de 40x). Escala ocular calibrada para fator de multiplicação 2,5. (Fonte: Laboratório Didático de Parasitologia Clínica-ACL/UFSC).

Os métodos de coloração derivados do Ziehl-Neelsen (Kinyoun modificado, Ziehl-Neelsen modificado e Ziehl-Neelsen-Dimetilsulfóxido), cujo princípio fundamenta-se na coloração álcool-ácido-resistentes dos parasitas, e que são utilizados para a pesquisa de *Cryptosporidium* spp. nas fezes, também são excelentes procedimentos de coloração para os oocistos de *I. belli* (8, 12, 28). Quando corados pelos derivados do Ziehl-Neelsen, os oocistos imaturos de *I. belli* apresentam coloração do rosa ao vermelho, a cor púrpura intenso. São elipsóides ou ovais, apresentando dupla parede lisa e hialina, com um ou dois esporoblastos no seu interior (Fig. 3-A,B). Podemos também observar oocistos imaturos completamente corados (Fig. 4). Segundo De Carli & Moura¹², os oocistos maduros mostram os dois esporocistos corados do rosa a púrpura, só que com uma região clara entre os esporocistos corados e a parede do oocisto. Um outro método de coloração muito utilizado é o da safranina modificada, com aquecimento, sendo a técnica de fácil execução, rápida e eficiente. Os oocistos apresentam coloração brilhante vermelho alaranjado e de forma uniforme (12, 21). Contudo, alguns oocistos podem apresentar colapso ou distorção em um dos lados. A fig. 5 mostra oocistos corados pelo método modificado da safranina a quente.

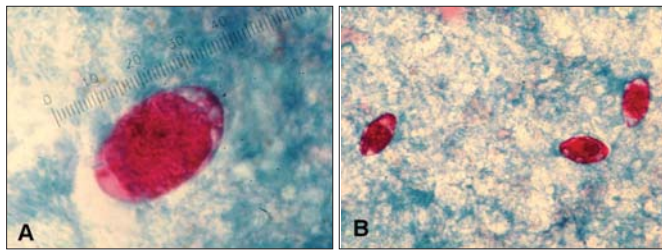


Fig 3. A e B - Oocistos de *I. belli* com um esporoblasto. Coloração derivada do Ziehl-Neelsen. Em A: objetiva de 100x - escala ocular calibrada para fator de multiplicação 1. Em B: objetiva de 40x . (Fonte: Laboratório Didático de Parasitologia Clínica-ACL/UFSC).

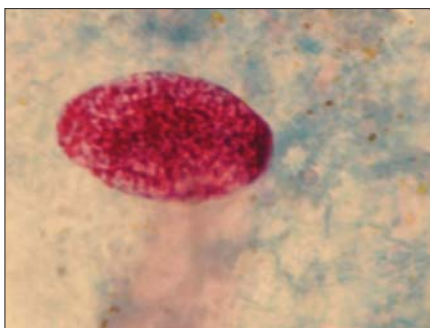


Fig 4 - Oocisto de *I. belli*. Coloração derivada do Ziehl-Neelsen. (Objetiva de 100x). (Fonte: Laboratório Didático de Parasitologia Clínica-ACL/UFSC).

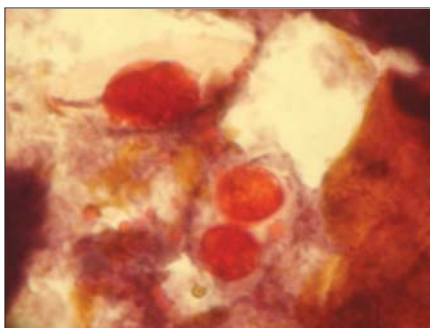


Fig 5 - Oocistos de *I. belli*, com um e com dois esporoblastos. Coloração da safranina modificada. (Objetiva de 100x). (Fonte: Laboratório Didático de Parasitologia Clínica-ACL/UFSC).

Na coloração pelo tricrômico, que é recomendada para os exames parasitológicos de fezes, os oocistos de *I. belli* podem ser identificados e diagnosticados. Nessa coloração eles podem apresentar diferentes nuances de vermelho e verde (Fig. 6-A,B,C,D). Entretanto, alguns oocistos podem não se impregnar adequadamente com o corante, o que torna difícil a observação da morfologia interna para o protozoário estudado. As técnicas fluorescentes como a da auramina, também podem ser empregadas no diagnóstico de *I. belli* (8, 12, 17). Segundo Hanscheid 17 a coloração das amostras fecais pela auramina O é uma técnica rápida e de baixo custo e pode detectar oocistos de coccídios. Os oocistos de *I. belli* também são diagnosticados pela microscopia de epifluorescência, onde exibem uma brilhante e visível autofluorescência em azul intenso (filtro de excitação de 330 a 380 DM) quando submetidos à ação da luz ultravioleta (8, 12). A coloração Uvitex 2B, uma coloração da família de fluorescentes não específicos que reagem com a quitina, foi utilizada por Franzen 13, os quais concluíram que a coloração é adequada para o diagnóstico de infecções por *I. belli*.

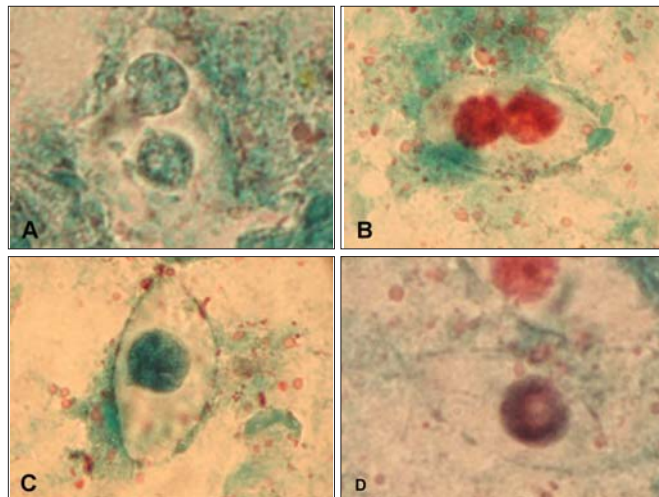


Fig 6. A, B, C e D - Oocistos de *I. belli* corados pelo tricrômico. (Objetiva de 100x). Em A e B- oocistos com dois esporoblastos; em C e D- oocistos com um esporoblasto. (Fonte: Laboratório Didático de Parasitologia Clínica-ACL/UFSC).

Até o momento não foram desenvolvidas técnicas sorológicas promissoras para diagnosticar a *I. belli* (21), e embora as infecções por *I. belli* possam ser facilmente diagnosticadas pela microscopia ótica nos exames de fezes, a detecção do protozoário pela Reação em Cadeia da Polimerase - PCR, está sendo desenvolvida por alguns autores, como uma ferramenta adicional no diagnóstico da isosporíase (18).

REFERÊNCIAS

- 1- AMATO, J.G.P.; AMATO, V.S.; AMATO NETO, V. Aplicação de método de coloração tricrômica, em fezes diarreicas de infectados pelo HIV, para pesquisa de microsporídios. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 32, n.3, p: 277-283, 1999.
- 2- ARCOVERDE, C.; MAGALHÃES, V.; LIMA, R.A.; MIRANDA, C.; GUEDES, I.; PASCOAL, M.; LEMOS, M.N. Enteroparasitoses em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) atendidos no Hospital das Clínicas da UFPE. Revista Brasileira de Análises Clínicas, v. 36, n. 1, p.13-17, 2004.
- 3- ARZURA, O. S.; ARROYO, B. J.; VILEGAS, S.; ROCHA, A.; DIAZ, H. Infecciones parasitarias intestinales em pacientes positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) em la ciudad de Cartaga de Índias, Colômbia. Asociación Colombiana de infectología, v. 7, n. 2, p. 58-63, 2003.
- 4- BRANTLEY, R. K.; WILLIAMS, R.; SILVA, T. M. J.; SISTROM, M.; THIELMAN, N. M.; WARD, H.; LIMA, A. A. M.; GUERRANT, R. L.; AIDS-associated diarrhea and wasting in Northeast Brazil is associated with subtherapeutic plasma levels of antiretroviral medications and with both bovine and human subtypes of *Cryptosporidium parvum*. Brazilian Journal of Infectious Diseases, v.7, n. 1, p. 16-22, 2003.
- 5- CAPUANO, D.M.; OKINO, M.H.T.; BETTINI, M.J.C.B. Freqüência de *Cryptosporidium* sp e *Isospora belli* em pacientes soropositivos para o HIV na região de Ribeirão Preto, SP-Brasil. Rev. Inst. Adolfo Lutz, v. 60, n.1, p.11-15, 2001.
- 6- CARABALLO, A.; OROZCO, I.; MUÑOZ, L. Intestinal parasitic infections in human immunodeficiency virus (HIV) positive individuals in Southeastern Venezuela. Boletín Chileno de Parasitología, v. 57, n. 3-4, p. 91-94, 2001.
- 7- CARDOSO, L.V.; MARQUES, F.R.; CAVASINI, C.E.; ALMEIDA, M.C.; BASSI, N.A.; NUNES, D.V.; MAIA, I.L.; BAPTISTA, A.R.; ROSSIT; DANTAS, R.L.; MACHADO. Correlation of intestinal parasitic pathogens in HIV seropositive adult with and without diarrhea in Northeast region of São Paulo State, Brazil. Revista Panamericana de Infectología, v. 6, n. 2, p. 8-11, 2004.
- 8- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Disponível em: <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/html/isosporiasis.htm>. Acesso em 13 de

março de 2008.

- 9- CERTAD, G.; ARENAS-PINTO, A.; POCATERRA, L.; FERRARA, G.; CASTRO, J.; BELLO, A.; NUÑEZ, L. Isosporiasis in Venezuela adults infected with Human Immunodeficiency Virus: Clinical Characterization. *American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 69, n.2, p. 217-222, 2003.
- 10- CIMERMAN, S.; CASTAÑEDA, C.G.; IULIANO, W.A.; PALACIOS, R. Perfil das enteroparasitoses diagnosticadas em pacientes com infecção pelo vírus HIV na era da terapia antiretroviral potente em um centro de referência em São Paulo, Brasil. *Parasitol. Latinoam.*, v. 57, n.3, p. 111-119, 2002.
- 11- CIMERMAN, S.; CIMERMAN, B.; LEWI, D.S. Avaliação da relação entre parasitoses intestinais e fatores de risco para o HIV em pacientes com AIDS. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.32, n. 2, p. 181-185, 1999.
- 12- De CARLI, G.A.; MOURA, H. Métodos de coloração para Coccídeos intestinais. In.: De CARLI, G.A. *Parasitologia clínica: seleção de métodos e técnicas de laboratório para o diagnóstico das parasitoses humanas*. São Paulo: Atheneu, 2001. p. 223-264.
- 13- FRANZEN, C.; MÜLLER, A.; SALZBERGER, B.; HARTMANN, P.; DIEHL, V.; FÄTKENHEUER, G. Uvitex 2B stain for the diagnostics of *Isospora belli* infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med*, v. 120, p. 1023-1024, 1996.
- 14- FRENKEL, J.K. SILVA, M.B.O.; SALDANHA, J.C.; DE SILVA-VERGARA, M.L.; CORREIA, D.; BARATA, C.H.; SILVA, E.L RAMIREZ, L.E.; PRATA, A. Presença extra-intestinal de cistos unizóicos de *Isospora belli* em paciente com SIDA. Relato de caso. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, n.36, p. 409-412, 2003.
- 15- GARCIA, C.; RODRIGUEZ, E.; DO, N.; De CASTILLA, D.L.; TERASHIMA, A.; GATUZZO, E. Parasitosis intestinal em el paciente com infección VIH-SIDA. *Rev. Gastroenterol. Peru*, v. 26, p. 21-24, 2006.
- 16- GARCIA, L. S.; BRUCKNER, D.A. *Diagnostic medical parasitology*. 3. ed. Washington: ASM Press, p. 54-89 e 411-433, 1997.
- 17- HANSCHIED, T.; CRISTINO, J. M.; SALGADO, M. J. Screening of auramine-stained smears of all fecal samples is a rapid and inexpensive way to increase the detection of coccidial infections. *International Journal of Infectious Diseases*, v. 12, n.1, p. 47-50, 2007.
- 18 - HOVE, R.; LIESHOUT, L.; BRIENEN, E. A. T.; PEREZ, M. A.; VERWEIJ, J. J. Real-time polymerase chain reaction for detection of *Isospora belli* in stool samples. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. In Press, 2008
- 19- HUGGINS, D. W.; PEIXOTO, V. F.; FILHO, E. F. A.; BRITO, C. A. A.; MELO, S. A.; JÚNIOR, H. A. F. Isosporíase. In: CASTRO, L. P.; CUNHA, A. S.; REZENDE, J. M. *Protozooses humanas*. São Paulo: Fundação Byk, Cap.11, p.171-178, 1994.
- 20- LAINSON, R.; SILVA, B. A. M. Intestinal parasites of some diarrhoeic HIV-seropositive individuals in North Brazil, with particular references to *Isospora belli* Wenyon, 1923 and *Dientamoeba fragilis* Jepps & Dobell, 1918. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, v. 94, n. 5, p. 611-613, 1999.
- 21- LINDSAY, D. S.; DUBEY, D. S.; BLAGBURN, B. L. Biology of *Isospora* spp. from humans, nonhuman primates, and domestic animals. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 10, n. 1, p. 19-34, 1997.
- 22- MARTÍ, M.A.F. *Isospora belli*. *Servicio de Microbiologia: Hospital clínico uni-*

versitario de Valencia. Disponível em: <http://www.seimc.org/control/revi/Para/isosporabelli.htm>. Acesso em 13 de março de 2008.

- 23- MOURA, H.; FERNANDES, °; VIOLA, J.P.B.; SILVA, S.P.; PASSOS, R.H.; LIMA, D.B. Enteric parasites and HIV infection: occurrence in AIDS patients in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, v. 84, n.4, p.527-533, 1989.
- 24- NEVES, D. P. *Parasitologia médica*. 10º. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2000.
- 25- PETERSEN, C. Cryptosporidiosis, Cyclosporiasis, and Isosporiasis in the Setting of HIV Infection. Disponível em: <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-05-04-01#S2.6X>. Acesso em 13 de março de 2008.
- 26- RESIERE, D.; VANTELON, J.M.; BOUREÉ, P.; CHACHATY, E.; NITENBERG, G.; BLOT, F. *Isospora belli* infection in a patient with non-Hodgkin' s lymphoma. *Clinical Microbiology and infection*, v. 9, n. 10, 2003.
- 27- REY, L. *Parasitologia*. 3º. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 24, p. 311-320, 2001.
- 28- RIGO, C.R.; FRANCO, R.M.B. Comparação entre os métodos de Ziehl-Neelsen modificado e Acid-Fast-Trichrome para a pesquisa fecal de *Cryptosporidium parvum* e *Isospora belli*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, n. 35, p. 209-214, 2002.
- 29- ROCHA, L. G.; SANTOS, T. J. A. *Isospora belli* em los pacientes com SIDA: Natal/Brasil. *Parasitologia Latinoamericana*, v. 57, n. 3-4, p.161-165, 2002.
- 30- SEARS, C.L.; KIRKPATRICK, B.D. *Criptosporidiosis and Isosporiasis. Principles and Practice of Clinical Parasitology*, cap.6, p.139-164, 2001.
- 31- SHAH U.V.; PUROHIT B.C.; CHANDRALEKHA D.; MAPARA M.H. Coinfection with *Cryptosporidium*, *Isospora* and *S.stercoralis* in a patient with aids - A case report. *Indian Journal of Medical Microbiology*, v. 21, n.2, p.137-138, 2003.
- 32- SUN, T. Current topics in protozoal diseases. *Am J Clin Pathol*, v. 102, n. 1, 16-29, 1994.
- 33- VASCONCELOS, A.E.N.M.; FREITAS, C.E.J.; OLIVEIRA, M.F. Identificação de *Cryptosporidium* e *Isospora belli* em pacientes HIV positivo com diarréia. *RBAC*, v. 31, n. 4, p. 199-200, 1999.
- 34- VELÁSQUEZ, J.N.; CARNEVALE, S; MARIANO, M.; KUO, L.H.; CABALLERO, A.; CHERTCOFF, A.; IBÁÑEZ, C.; BOZZINI, J.P. Isosporosis and unizóite tissue cysts in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol*, v. 32, n. 5, p. 500-505, 2001.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Lenilza Mattos Lima
Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Ciências da Saúde - Departamento de Análises Clínicas
Campus Universitário, Trindade, Caixa Postal 476
CEP.88040-900, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil
Tel: (0xx)48 37219712, Fax: (0xx) 48 37219542
E-mail: lenilza@ccs.ufsc.br



**Sistema
Nacional de
Acreditação**

DICQ



Patrocinado pela
**Sociedade
Brasileira de
Análises
Clínicas**

Instituição Acreditoradora da



**O mais completo organismo de
acreditação de laboratórios clínicos
da América Latina**

Saiba mais.

**Acesse: www.dicq.org.br
Telefone 21 2187-0822**

Taxa de Mortalidade e Morbidade por *Diabetes Mellitus*

Rate of Morbidity and Mortality from *Diabetes Mellitus*

Carolina Schneider, Fernanda Mossmann, Franciele Coletti, Mariana Possas e Michele Daudt

RESUMO - O *diabetes mellitus* (DM) é uma doença crônica caracterizada pela função anormal da insulina (INS) ou mesmo a ausência da função da mesma. Dividido em DM tipo 1 e tipo 2, onde o DM tipo 1 acomete principalmente pacientes mais jovens e o DM tipo 2, pacientes adultos. Essa revisão trata brevemente sobre a taxa de mortalidade e morbidade da DM no Brasil, apresentando um grande número de novas internações e tem sido cada vez mais a causa de óbito em países em desenvolvimento, como o Brasil, em relação à outras doenças crônicas. Discutindo a importância da prevenção, diagnóstico e tratamento adequado.

PALAVRAS-CHAVE -

SUMMARY - The *diabetes mellitus* (DM) is a chronic disease characterized by abnormal function of insulin (INS) or even the absence of the the same function. Divided into DM type 1 and type 2, where the DM type 1 mainly affects younger patients and DM type 2 adult patients. The review comes shortly on the rate of mortality and morbidity of DM in Brazil, presenting a large number of new admissions and has increasingly been the cause of death in developing countries, like Brazil, in relation to other chronic diseases. Discussing the importance of prevention, diagnosis and appropriate treatment.

KEYWORDS -

INTRODUÇÃO

O *diabetes mellitus* (DM) é caracterizado por uma hiperglicemia crônica de etiologia múltipla do organismo na incapacidade do corpo de produzir a insulina (INS) ou de utilizá-la corretamente. É considerado um problema metabólico grave, pois sem o devido controle, pode trazer danos, a longo prazo, para diversos órgãos (1).

A doença pode ser classificada em dois grupos. O DM tipo 1, ou DM insulino-dependente (DMID), normalmente diagnosticado em crianças ou pacientes jovens, cujo pâncreas produz pouca ou nenhuma quantidade de INS, sendo necessária a dependência absoluta de INS para o controle da glicose, devido a uma destruição das células β do pâncreas.

O DM do tipo 2, ou não insulino-dependente (DMNID), mais freqüente, correspondendo cerca de 90% dos casos e acomete os pacientes adultos. Neste caso a deficiência de INS é apenas relativa, o organismo a produz de forma insuficiente ou até mesmo normalmente, mas ocorre uma resistência à resposta funcional do hormônio. Essa condição costuma estar associada à obesidade.

Há diversos fatores que possibilitam o aparecimento do DMNID, como, faixa etária avançada, histórico familiar, excesso de peso, sedentarismo, diminuição do colesterol HDL. A doença é caracterizada quando em um exame de sangue os níveis glicêmicos são superiores a 126mg/dL, estando o paciente em jejum de 8 horas ou superior a 200mg/dL 2 horas após um teste de tolerância oral a glicose (75g), ou superior a 200mg/dL em amostras aleatórias com sintomas clássicos (poliúria, polidipsia e perda inexplicada de peso).

O diabetes no Brasil

O aumento da prevalência do diabetes nos países em desenvolvimento vem sendo observado nas últimas décadas. Isto é decorrente em grande parte do acelerado processo de transição demográfica e epidemiológica em curso nesses países. Essa doença é de importância para população idosa pela elevada freqüência de ocorrência e pelo fato de acarretar complicações macroangiopáticas (doença cardiovascular, cerebrovascular e de vasos periféricos) e microangiopáticas (retinopatia, nefropatia e neuropatia). Essas complicações contribuem para a queda da qualidade de vida dos idosos (2), além de determinar aumento de

consumo de recursos em saúde (3).

A demanda por hospitalização pelo paciente com DM é decorrente das complicações crônicas ou agudas que, neste caso, muitas vezes, demanda por serviços de urgência. Entre as complicações mais comuns está, o pé diabético, a cegueira, a insuficiência renal crônica, além de todas as decorrentes do comprometimento cardiovascular (4).

No Brasil, as cidades das regiões Sul e Sudeste, consideradas de maior desenvolvimento econômico do país, apresentam maiores prevalências de DM e de tolerância à glicose diminuída. Os principais fatores associados à maior prevalência do diabetes no Brasil foram a obesidade, o envelhecimento populacional e história familiar de diabetes (5).

No Brasil, tem-se observado um crescente número nas hospitalizações por diabetes, em proporções superiores às hospitalizações por todas as causas, o que de certa forma, traz o aumento na sua prevalência.

Taxa de Mortalidade

A mortalidade proporcional por DM também tem mostrado um importante crescimento, quando comparada a outras afecções (Lessa). Há estudos que demonstram que o DM como causa de morte tem sido subnotificado, sendo citado em apenas 32 a 50% das declarações de óbito (DO) com diagnóstico comprovado de DM, pois os portadores geralmente morrem devido às complicações crônicas da doença, sendo estas que figuram como causa do óbito. Os dados de mortalidade fornecem informações importantes do impacto da doença sobre a população. No Estado de São Paulo, no ano de 1992, o diabetes figurou como causa básica em 4,0% dos óbitos e como causa mencionada em 10,1% dos atestados de óbito (6). Figura I

Muitos estudos mostraram que os homens têm seu DM diagnosticado com menos freqüência, e esta afecção é mais mencionada nas DO do sexo feminino do que nas do sexo masculino (7). Tabela I

Diversos estudos sugerem existir mortalidade maior, sobrevida menor e menor expectativa de vida na população diabética em relação a não diabética. As causas deste aumento de mortalidade não são totalmente conhecidas, mas parecem estar relacionadas aos níveis glicêmicos.

Com os dados coletados no site do Ministério da Saúde foi possível fazer uma projeção da taxa de mortalidade para os

Recebido em 02/07/2008
Aprovado em 03/11/2009

próximos anos, não relacionando idade, sexo, estado ou condição socioeconômica. Figura II

Foram identificadas diferenças nos índices de mortalidade dos portadores de DM em relação a certas características individuais como sexo, faixa etária, tipo de diabetes, tipo de tratamento: farmacológico ou não, uso de drogas orais, insulino terapia e raça (7).

Neste sentido, são necessários a prevenção e tratamento precoce da obesidade com estímulos aos exercícios físicos e controle da pressão arterial, que iriam contribuir na prevenção de 50% dos casos de DM e de suas complicações como os acidentes vasculares, amputações, doenças renais crônicas e doenças coronarianas (8).

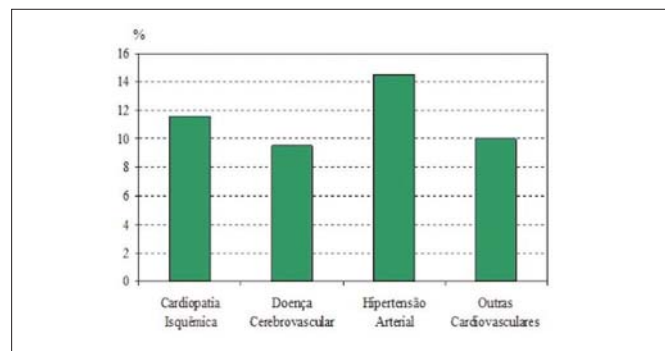


Figura I: DM como causa associada ou contribuinte em óbitos de Doenças Cardiovasculares. Campinas 2003- 2005. Fonte: SIM/CII/SMS de Campinas

TABELA I

Comparação por grupo etário e sexo entre os óbitos por DM no Rio de Janeiro em 1994.

Idade	Sexo		Total	
	Masculino	Feminino	Número	%
01 a 09	0	0	0	0,00%
10 a 19	1	5	6	0,30%
20 a 29	15	16	31	1,40%
30 a 39	30	19	49	2,30%
40 a 49	89	43	132	6,10%
50 a 59	138	146	284	13,20%
60 a 69	266	312	578	26,80%
70 a 79	256	392	648	30,10%
≥ 80	149	279	428	19,90%
total	944	1212	2156	100%

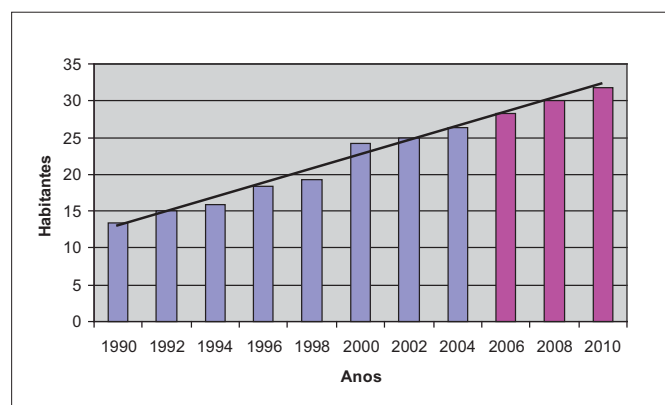


Figura 2: Taxa de mortalidade por Diabetes Mellito por 100.000 habitantes. Fonte: Ministério da Saúde/Funasa/CENEPI/Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) e IBGE.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da eficácia dos tratamentos, é difícil convencer os portadores de diabetes a mudar radicalmente seus hábitos, pois normalmente são sedentários, e costumam alimentar-se basicamente de "junk food", embutidos ou qualquer refeição rápida e/ou fora de hora super calórica, o que agrava o quadro clínico e dificulta os resultados destes tratamentos. Em contraponto existem pacientes conscientes, onde uma vez diagnosticados, se prontificam a mudar tais hábitos afim de evitar complicações da doença tendo, então, uma qualidade de vida melhor.

Pelos fatores citados, acredita-se que o número de diabéticos tende a aumentar, pois todos querem soluções onde não exista esforço algum, e se tratando de diabetes isto não é possível, já que deve existir um monitoramento da pressão arterial, atividade física, controle da dieta, além do auxílio de fármacos. Concluindo então que a taxa de mortalidade tende a crescer, assim como novos casos.

Deve ser feito um trabalho a nível nacional de conscientização, para que a população entenda que as complicações do diabetes são o que levam ao óbito, e não o diabetes em si, e que sem esforço pessoal não há como minimizar essas complicações. Esclarecendo isso, além de contribuir para uma melhor qualidade de vida dos diabéticos, também seria uma maneira de prevenir novos diabéticos, de maneira que este trabalho alcance pessoas com maus hábitos, que se estimulados e se disponibilizarem a mudar a tempo, podem ser beneficiados.

REFERÊNCIAS

1. Lebowitz HE. Goals of treatment. In: Lebowitz HE, editor. Therapy for diabetes mellitus and related disorders. 3ed. Alexandria: American Diabetes Association; 1998.
2. Bourdel-Marchasson I, Dubroca B, Manciet G, Decamps A, Emeriau JP, Dartigues JF. Prevalence of diabetes and effect on quality of life in older French living in the community: the PAQUID Epidemiological Survey. J Am Geriatr Soc; 1997.
3. Damsgaard EM. Why do elderly diabetics burden the health care system more than non-diabetics? Dan Med Bull; 1989) e mortalidade (Panzran & Zabel-Langhenning, 1981.
4. Lessa I, Silva MRB, Cardeal CM. Mortalidade proporcional pelo diabetes mellitus como causa básica e associada do morto nos espaços sociais da cidade do Salvador, Brasil. Rev Baiana Saúde Publ; 1991.
5. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. Diabetes Care; 1992.
6. Franco LJ, Mameri C, Pagliaro H, Iochida Lc, Goldenberg P. Diabetes como causa básica ou associada de morte no Estado de São Paulo, Brasil - 1992. Ver Saúde Públ, S. Paulo; 1998).
7. Belfort R, Oliveira JEP. Mortalidade por Diabetes Mellitus e outras causas na município do Rio de Janeiro - Diferenças por sexo e idade. Arq. Bras. Endometriol Metabol; 2001.
8. Barreto ndm. Diabetes mellitus na pessoa idosa. Arq Geriatr Gerontol 1997; 1:65-71.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Dra. Carolina Schneider
Rua das Laranjeiras, 198
CEP. 93125-270 São Leopoldo - RS

Aspectos Epidemiológicos da Febre Clássica da Dengue, em Giruá - RS*

Epidemiological Aspects of the Dengue Fever in the Giruá, RS

Carla Juliana Baroni¹ & Tiago Bittencourt de Oliveira²

RESUMO - Dengue é uma doença febril infecciosa considerada um grande problema de saúde pública. Em 2007, foram registrados 559.954 casos suspeitos no Brasil, chamando à atenção o registro dos primeiros casos autóctones de dengue no Rio Grande do Sul. O objetivo deste estudo foi determinar a incidência de infecção pelo vírus da dengue em moradores de Giruá-RS. Foi realizado um estudo observacional e retrospectivo constituído por 211 fichas do Sistema de Informação de Agravos de Notificação para dengue preenchidas no ano de 2007, em Giruá-RS. Foram investigadas as variáveis sexo, idade, sintomas mais freqüentemente apresentados, bairro de moradia, período do ano que ocorreu a infecção e o sorotipo viral isolado. A infecção predominou no sexo feminino (68,25%), entre a faixa etária de 31-40 anos (18,96%), com sintomatologia freqüente de febre (95,73%), prostração (94,31%), dor retro-orbitária (86,25%) e mialgia (84,36%). Os moradores do bairro Hortêncio foram os mais acometidos pelo vírus (37,45%), com elevado pico de transmissão em abril (91,00%) e isolamento viral foi do DEN-3. A inadequação do saneamento básico além de um grande fluxo migratório favorece a disseminação e proliferação de *Aedes aegypti* sendo necessária aplicação de medidas para o controle vetorial.

PALAVRAS-CHAVE - Dengue, sorotipo, *Aedes aegypti*.

SUMMARY - Dengue fever is an infectious disease which is considered a major public health problem. In 2007, were registered 559.954 suspected cases in Brazil, calling attention the record of the first cases of autochthonous dengue fever in Rio Grande do Sul. The objective of this study was to determine the incidence of dengue virus infection in the residents of Giruá-RS. An observational, cross sectional and retrospective study was conducted consisting of 211 medical records of the Information System of Notification Diseases, for dengue fever completed during 2007 in the Giruá-RS. Were investigated the variables sex, age, symptoms more frequent, district of housing, period of the year when there occurred the infection and viral serotype isolated. The infection predominated in females (68,25%), between the age group 31-40 years (18,95%), with frequent symptoms of fever (95,73%), prostration (94,31%), retro-orbital pain (86,25%), and myalgia (84,36%). The residents of district Hortêncio were the most affected by the virus (37,45%), with high pick of transmission in April (91,00%) and the viral isolation was DEN-3. The inadequacy of basic sanitation in addition to a large flow migration, favor the dissemination and proliferation of the *Aedes aegypti*, being needed to implement measures to control the vector.

KEYWORDS - Dengue, serotypes, *Aedes aegypti*.

INTRODUÇÃO

A dengue é uma doença infecciosa febril aguda, que tem como agente etiológico um RNA-vírus da família *Flaviviridae*; possui quatro sorotipos imunologicamente distintos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 e DEN-4. O vírus é transmitido por artrópodes hematófagos e seu principal vetor é o mosquito *Aedes aegypti*. A infecção pode apresentar-se como febre da dengue clássica que é uma doença benigna, caracterizada por quadro febril agudo com duração de até sete dias e está associada a sintomas como cefaléia, dor retro-orbital, mialgia, artralgia, exantema, manifestações hemorrágicas leves e leucopenia. A doença pode evoluir para febre hemorrágica da dengue (FHD), onde se verifica o aumento da permeabilidade vascular, perda de plasma para o espaço intersticial, causando hemoconcentração, hipovolemia, além de manifestações hemorrágicas e trombocitopenia^{5, 16, 17, 26}.

Na vigilância epidemiológica, é realizado o isolamento do vírus para monitoramento dos sorotipos circulantes. A amostra de sangue deve ser coletada até o quinto dia após o início dos sintomas, já que o período de viremia é de seis dias. No indivíduo infectado a soroconversão ocorre a partir do quinto dia do início dos sintomas, onde há a elevação dos títulos de anticorpos IgM, seguido pelo aumento de anticorpos IgG que são permanentes e conferem uma imunidade adquirida sorotipo específica. O principal método utilizado para o diagnóstico é o teste sorológico de captura de IgM MAC-ELISA^{2, 16, 25, 26}. Atualmente a dengue é considerada a mais importante arbovirose que acomete o homem, reconhecida como um

grande problema de saúde pública em mais de 100 países tropicais e subtropicais da África, América, Leste do Mediterrâneo, Sudeste da Ásia e Pacífico Oeste. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que haja 80 milhões de casos de dengue no mundo, por ano, e que aproximadamente 2,5 bilhões de pessoas, ou seja, 40% da população mundial vivem em áreas de risco de infecção pelo vírus, cerca de 550 mil doentes necessitam de internação hospitalar e 20 mil morrem em consequência da infecção pelo vírus da dengue²⁵.

No Brasil, a dengue é uma doença endêmica e em ascensão, sendo o país responsável por cerca de 80% dos casos de infecção descritos nas Américas nos últimos anos. No ano de 2007, foram registrados 559.954 casos suspeitos de dengue, 1.541 casos confirmados de febre hemorrágica da dengue (FHD) com 158 óbitos e taxa de letalidade de 10,2%. Até o início de junho de 2008, foram notificados 472.997 casos suspeitos de dengue, 9.957 casos de FHD com 199 mortes²⁰. O mosquito vetor *Aedes aegypti*, está presente em todos os Estados Federativos e a transmissão da doença ocorre em todos os estados, com exceção de Santa Catarina⁶.

O primeiro registro autóctone de dengue no Rio Grande do Sul, ocorreu em abril de 2007 no município de Giruá, localizado na região noroeste do Estado, onde a partir da notificação dos primeiros casos intensificou-se o combate ao mosquito vetor⁴. O presente estudo teve como objetivo determinar a incidência de infecção pelo vírus da dengue em moradores de Giruá-RS.

Recebido em 01/08/2008

Aprovado em 22/09/2009

*Trabalho realizado na Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Santo Ângelo, Rio Grande do Sul, apresentado na forma de trabalho de conclusão de curso.

¹Graduanda do curso de Farmácia Bioquímica Clínica, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões.

²Professor mestre da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões. (Responsável pela publicação).

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram incluídas no estudo 211 fichas de investigação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), utilizadas durante o surto epidemiológico de dengue no município de Giruá-RS, preenchidas no período de janeiro a dezembro de 2007, as quais confirmavam casos autóctones da doença, através de exames sorológicos ou ainda por diagnóstico clínico-epidemiológico.

O município de Giruá está localizado na região noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, situado a 28°01'42" LS e 54°20'59" LW e a uma altitude de 429 metros¹⁸. Localiza-se a 490 km distante da capital Porto Alegre, possui área territorial de 856 m², que corresponde a 0,30% do território do Estado (Figura 1). Está dividido em 17 bairros; Canova, Centro, Hortêncio, Leimann, Morada do Sol, Moura, Mucha, Nova, Prestes, Primavera, Promorar, Santa Fé, Santa Rita, Santo Antônio, São José, Seger, Zimpel e 7 distritos rurais⁷. Sua população é de 17.070 habitantes⁸, apresenta clima subtropical úmido, onde as estações do ano são bem definidas, o inverno é bastante frio com presença de geadas e as chuvas são regulares durante todo o ano. A temperatura média é de 21°C e precipitação pluviométrica em torno de 2.100 mm ao ano segundo a FEPAGRO¹².



Figura 1: Mapa do Estado do Rio Grande do Sul, mostrando a localização do município de Giruá. Fonte:

<http://www.pmgirua.com.br/content/images/5ec31a6f24d878002a020f623d56d76d.jpg>

Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo e transversal, sendo utilizada as seguintes variáveis: meses do ano com notificação de casos suspeitos de dengue, sexo, faixa etária, bairro de moradia e sintomas mais frequentemente observados em pacientes acometidos pelo vírus, verificou-se ainda qual o sorotipo viral envolvido na epidemia. Utilizaram-se como fontes de dados fichas do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) para dengue, preenchidas durante o ano de 2007, arquivadas na Secretaria Municipal de Saúde do Município de Giruá. Analisou-se neste estudo, casos de dengue diagnosticados através de critérios clínico-epidemiológico e casos sorologicamente confirmados pelo Instituto Adolfo Lutz/SP ou pelo Laboratório Central de Saúde Pública do Rio Grande do Sul (LACEN/RS), onde foi realizado a pesquisa de anticorpos para o vírus da dengue em amostras sanguíneas, através do método imunoenzimático de captura de IgM MAC-ELISA.

Para a vigilância epidemiológica e monitoramento do sorotipo viral circulante durante a epidemia da doença no município de Giruá, foram encaminhadas amostras de sangue ao Instituto Adolfo Lutz para a realização do isolamento viral por meio de cultura em células de *Aedes albopictus*, com identificação do sorotipo infectante através da utilização de anticorpos monoclonais.

Os dados estão apresentados por análise descritiva e percentual.

RESULTADOS

Ocorreram 278 notificações de suspeita de dengue no município de Giruá, durante o ano de 2007, onde houve a confirmação de 75 casos através de exames laboratoriais e 136 por critérios clínico-epidemiológicos, totalizando 211 infecções autóctones pelo vírus da dengue.

O sexo feminino foi o mais acometido pelo vírus, com 68,25% (144/211) dos casos, o sexo masculino representou 31,75% (67/211) das infecções no município (Figura 2).

A doença predominou na faixa etária de 31-40 anos com 18,96% (40/211), seguida por 11-20 anos e 41-50 anos ambos com 17,53% (37/211), 21-30 anos 15,16% (32/211), 51-60 anos 13,75% (29/211), 0-10 anos e 61-70 anos ambos com 7,11% (15/211) e mais de 70 anos 2,85% (6/211) (Figura 3).

Os meses com maior número de notificação de casos suspeitos foram: abril 82,01% (228/278), maio 8,99% (25/278), julho 2,52% (7/278), dezembro 2,16% (6/278), novembro 1,80% (5/278), setembro e outubro ambos com 1,08% (3/278), julho com 0,36% (1/278) e nos meses de janeiro, fevereiro, março e agosto não houve notificação da doença. (Figura 4).

Durante o ano de 2007, no município de Giruá, foram registradas as seguintes precipitações pluviométricas e temperaturas de acordo com cada mês do ano: em janeiro o volume de chuvas foi em torno de 172 mm com temperatura média de 26°C, fevereiro 91 mm de chuva e temperatura de 25°C, março 138 mm e 24°C, abril 193 e 22°C, maio 280 mm e 15°C, junho 16 mm e 16°C, julho 122 mm e 10°C, agosto 51 mm e 14°C, setembro 191 mm e 20°C, outubro 306 mm e 20°C, novembro 182 mm e 23°C e dezembro com precipitação pluviométrica de 166 mm com temperatura média em torno de 26°C (Figura 5) (Fonte: FEPAGRO, 2007)¹².

Os casos confirmados de dengue ocorreram nos meses de abril e maio. Durante o mês de abril foram confirmados 192 casos (91,00%) e em maio houve confirmação de 19 casos (9,00%). A partir do mês de junho, não foram confirmados novos registros desta enfermidade (Figura 5).

O monitoramento do sorotipo do vírus envolvido na epidemia foi realizado pelo Instituto Adolfo Lutz o isolamento viral, sendo constatado a presença do sorotipo 3 (DEN-3).

O município de Giruá é constituído por 17 bairros, no entanto, os casos de dengue não foram observados em todos, prevalecendo no bairro Hortêncio 37,45% (79/211), seguido por Centro 11,37% (24/211), e bairro Santa Fé 9,48% (20/211), Canova e Mucha ambos 5,69% (12/211) e os demais bairros apresentaram índices abaixo de 5,5%, Leimann e Zimpel ambos com 5,21% (11/211), Morada do Sol 4,74% (10/211), Seger 4,26% (9/211), Promorar e Santo Antônio ambos 2,37% (5/211), Interior/zona rural 1,89% (4/211), Santa Rita e São José ambos 1,42% (3/211), Nova 0,95% (2/211) e Moura 0,48% (1/211) (Figura 6). Nos bairros Prestes e Primavera não houve notificações de casos de dengue.

Os sintomas mais frequentes observados nos pacientes infectados pelo vírus foram: febre 95,73% (202/211), prostração 94,31% (199/211), dor retro-orbitária 86,25% (182/211), mialgia 84,36% (178/211), artralgia 79,62% (168/211), anorexia 79,15% (167/211), náuseas 55,92%

(118/211), exantema 46,44% (98/211), outros achados menos frequentes: vômito 26,06% (55/211), prurido 16,59% (35/211), diarreia 14,70% (31/211), petéquias 9,00% (19/211), cefaléia 7,11% (15/211), dor abdominal 0,95% (2/211) e epistaxe 0,47% (1/211) (Figura 7). Não foram relatados casos de gengivorragia, hemorragia gastrointestinal, choque hipovolêmico e hepatomegalia.

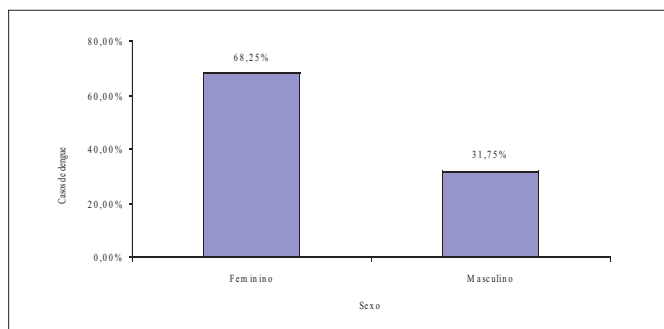


Figura 2: Casos de Dengue confirmados, de acordo com o sexo, acometido pela infecção, no município de Giruá, de janeiro a dezembro de 2007.

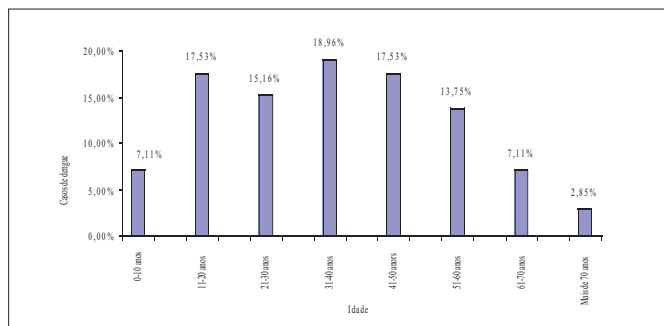


Figura 3: Incidência de dengue por grupo etário, no município de Giruá, de janeiro a dezembro de 2007.

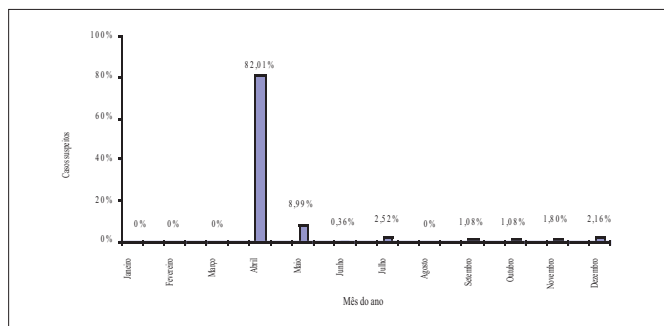


Figura 4: Incidência de casos suspeitos de dengue notificados no município de Giruá, de janeiro a dezembro de 2007.

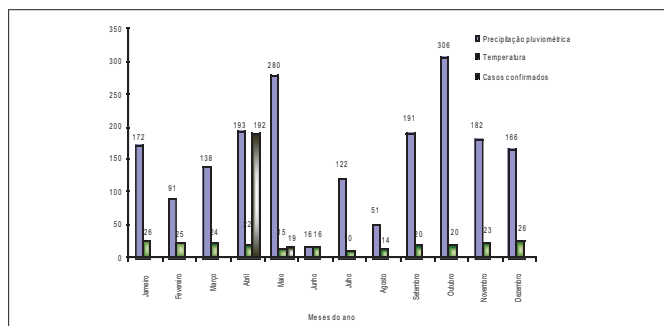


Figura 5: Ocorrência de casos confirmados de dengue no município de Giruá, de acordo com a precipitação pluviométrica e a temperatura, de janeiro a dezembro de 2007.

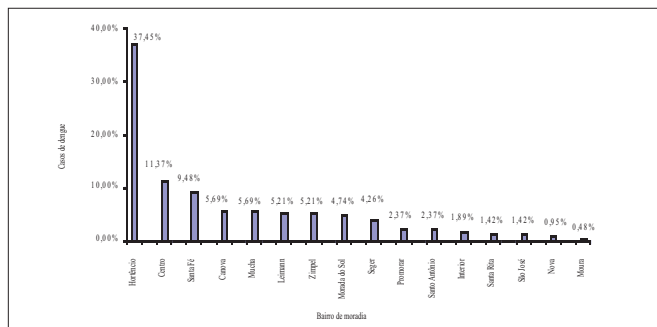


Figura 6: Distribuição dos casos de dengue de acordo com o bairro de moradia, no município de Giruá de janeiro a dezembro de 2007.

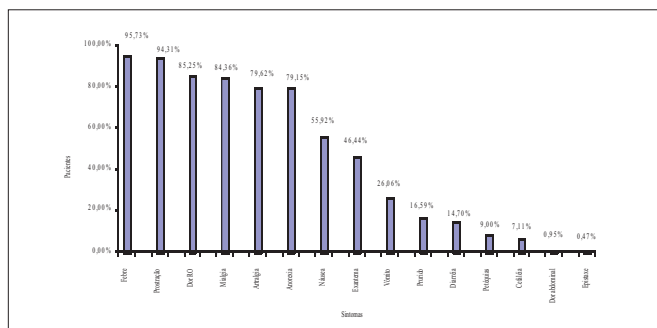


Figura 7: Distribuição dos sintomas apresentados por pacientes infectados com o vírus da dengue no município de Giruá de janeiro a dezembro de 2007.

DISCUSSÃO

O mosquito vetor da dengue está amplamente distribuído nas regiões tropicais e subtropicais do globo terrestre, causando epidemias em vários países de todos os continentes com exceção da Europa. No Brasil, os primeiros casos de dengue ocorreram no ano de 1981, no Estado de Roraima. Alguns anos depois desta epidemia, a doença tornou-se endêmica em algumas regiões do país^{11, 22}. No Rio Grande do Sul, em 1995, a partir da verificação dos primeiros focos de *Aedes aegypti*, houve a implantação da Vigilância Epidemiológica de Dengue, no entanto no ano de 2007, 59 municípios do Estado já se encontravam infestados pelo mosquito vetor. No decorrer deste mesmo ano, foram detectados os primeiros casos autóctones de dengue no Rio Grande do Sul, resultando em 1.131 casos notificados em 154 municípios. A confirmação da doença ocorreu em 363 casos, onde 101 eram importados de outras regiões endêmicas para a dengue como Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e Paraguai e 262 autóctones, oriundos de 10 municípios: Giruá (211 casos), Erechim (31 casos), Três de Maio (11 casos), Horizontina (2 casos), Tuparendi (2 casos), Santa Rosa (2 casos), Santo Antônio das Missões (2 casos) e Senador Salgado Filho (1 caso), sendo que a circulação viral estava presente em 5 destes municípios³. Os casos de dengue ocorreram principalmente no noroeste do Estado, sendo que 9 destes 10 municípios pertencem a esta região, com exceção da cidade de Erechim, que localiza-se na região norte do Rio Grande do Sul.

Giruá foi o primeiro município a notificar casos autóctones de dengue no Rio Grande do Sul, a hipótese mais provável é que o vírus tenha sido introduzido na localidade por algum viajante procedente do Mato Grosso do Sul, já que o sorotipo viral isolado corresponde ao responsável pela infecção na Região Centro-Oeste do país. A migração jus-

tificaria a ocorrência da doença em Giruá, sendo que em municípios mais vulneráveis como grandes centros urbanos do Estado não registraram casos de dengue.

O sexo feminino foi o mais acometido pelo vírus, representando 68,25% da população infectada, este resultado é semelhante a valores encontrados em estudos realizados nas cidades de Araguaina-TO²⁸ e São Sebastião-SP²³. A literatura relata maior incidência de casos de dengue em mulheres, possivelmente devido a maior tempo de permanência nas residências, e conseqüentemente há maior exposição ao vetor, já que o mosquito *Aedes aegypti* é um inseto doméstico^{1,28}. Os dados do presente estudo discordam com os obtidos nos municípios de Fortaleza-CE²⁷ e Manaus-AM¹⁵ onde a transmissão entre os dois sexos não apresentou diferença.

O vírus da dengue, no Brasil, possui um comportamento sazonal evidenciado principalmente nos meses de janeiro a maio, onde as condições climáticas são favoráveis a disseminação do mosquito vetor, aumentando assim a transmissibilidade da doença; durante o inverno há redução na incidência de casos⁹. Acredita-se que a introdução do vírus da dengue em Giruá tenha ocorrido no mês de março. No município a doença apresentou sazonalidade, pois os casos confirmados de dengue ocorreram somente nos meses de abril e maio, prevalecendo em abril, mês este com alto índice de precipitação pluviométrica, além de temperaturas elevadas que favoreceram a proliferação de *Aedes aegypti*, a partir de junho com a diminuição das chuvas e devido às quedas de temperaturas, além da intensificação de medidas de controle vetorial, não foram confirmados novos casos de dengue em Giruá. Em estudo realizado na cidade de São José do Rio Preto-SP¹⁸, também foi observado um maior pico de transmissão da doença nesta mesma época do ano. O sorotipo DEN-3 foi isolado pela primeira vez durante a maior epidemia de dengue vivenciada no país, em 2002, no Estado do Rio de Janeiro²¹. Atualmente, é o sorotipo predominante no Brasil, sendo isolado no surto de dengue ocorrido no Rio Grande do Sul⁶. Em determinado estudo, comparando as infecções pelos sorotipos circulantes no país, DEN-1, DEN-2 e DEN-3, observou-se que indivíduos infectados pelo sorotipo 3 apresentaram sintomatologia mais grave, o que sugere uma maior virulência deste sorotipo viral²¹.

Todas as faixas etárias dos pacientes pesquisados foram vulneráveis à infecção pelo vírus da dengue, fato este, também observado em epidemias no Estado de Tocantins²⁸, São Paulo¹⁴ e Amazonas¹⁵. No presente estudo, prevaleceu maior índice de infecção em pacientes adultos, com idade entre 31-40 anos, que apresentam maior atividade produtiva; este resultado foi semelhante ao encontrado no estudo realizado no Pará¹ e Amazonas¹⁵.

A maior incidência de infecção pelo vírus da dengue ocorreu no bairro Hortêncio com 37,45% dos casos; alguns fatores podem ter contribuído para uma maior taxa de indivíduos infectados, tais como: grande quantidade de criadouros potenciais para o mosquito *Aedes aegypti*, pois está localizado neste bairro o cemitério municipal, o qual apresenta locais disponíveis para o acúmulo de água sendo propício para a proliferação do vetor.

O processo infeccioso desencadeado pelo vírus da dengue possui um amplo aspecto clínico, variando desde uma simples infecção inaparente e assintomática, até quadros graves que acometem o sistema nervoso central, como Síndrome de Reye, caracterizada por encefalite e Síndrome de Guillain-Barré que causa polineuropatia. A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica a dengue em duas formas clínicas: na dengue clássica a sintomatologia consiste em febre alta, cefa-

léia, dor retro-orbitária, mialgia, atralgia, exantema e hemorragias leves, no entanto, na presença de fatores predisponentes, tais como infecções seqüenciais, virulência da cepa, idade inferior a 15 anos e lactentes, adultos do sexo feminino com doenças crônicas, a infecção pode evoluir para febre hemorrágica da dengue (FHD) ou síndrome do choque da dengue, onde há aumento da permeabilidade vascular, com extravasamento de plasma para o espaço intersticial, causando queda da pressão arterial e manifestações hemorrágicas associadas à trombocitopenia e coagulopatia de consumo. Conseqüentemente, a estas manifestações soma-se hemoconcentração com redução da volemia, má perfusão tissular, hipóxia e acidose metabólica^{2, 13, 16, 17, 25, 26}. Alguns sintomas observados nos 211 casos confirmados de dengue clássico no município de Giruá, como febre (95,73%), dor retro-orbitária (86,25%), mialgia (84,36%), artralgia (79,62%) e cefaléia (7,11%), são similares à sintomatologia relatada em estudos realizados durante a epidemia da doença na Região de Ribeirão Preto-SP^{14, 24}. Por outro lado, difere-se de sintomas observados durante a epidemia de dengue clássico nos Estados de Tocantins²⁸ e Ceará²⁷, e dengue/dengue hemorrágica no Rio de Janeiro¹⁰; nestes estudos, foram relatados índices elevados de cefaléia nos indivíduos infectados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estilo de vida urbana atual, como saneamento básico inadequado, coleta de lixo insuficiente, intensa migração devido ao acesso facilitado a transportes tanto terrestres quanto aéreos, é propício à procriação e disseminação passiva de ovos e larvas do *Aedes aegypti*, favorecendo também o aumento de criadouros potenciais para o mosquito vetor, fator este evidenciado em grandes metrópoles, bem como em pequenos centros. A presença do mosquito, mesmo em baixas densidades, pode acarretar na transmissão da doença a partir do momento em que um indivíduo infectado no período virêmico entre em contato com o vetor da dengue. Portanto, não só aos órgãos públicos cabem as medidas de controle e prevenção da dengue, como a população que também deve buscar mudanças de hábitos que auxiliem no controle vetorial do *Aedes aegypti*, assim evitando ou minimizando o surgimento de surtos da doença.

REFERÊNCIAS

1. ARAÚJO, T. P.; RODRIGUES, S. G.; COSTA, M. I. W. de A.; VASCONCELOS, P. F. da C. & ROSA, A. P. A. T. da. Diagnóstico sorológico de infecções por dengue e febre amarela em casos suspeitos no Estado do Pará, Brasil, 1999. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 35, nº6, p. 579-584, nov/dez, 2002.
2. BACELÔ, K. L. Dengue: Aspectos clínicos, epidemiológicos e diagnóstico da infecção e avaliação dos resultados das sorologias para dengue solicitadas no Laboratório Santa Rosa no período de 01/11/02 a 28/02/2003. Revista Laes & Haes, v.27, nº 158, p. 134-144, dez/ jan, 2006.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Centro Estadual de Vigilância em Saúde – RS. Dengue. Disponível em www.saude.rs.gov.br. Acessado em: 27 de abril de 2008.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Centro Estadual de Vigilância em Saúde - RS. Dengue na 14ª Coordenadoria Regional de Saúde. Boletim epidemiológico, v.9, nº3, Edição especial, Porto Alegre, 2007.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Diretoria técnica da gestão. Dengue: diagnóstico e manejo clínico, 2ª Edição. Brasília, 2005, p. 5-22.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Informe epidemiológico da dengue, janeiro a dezembro de 2007. Disponível em:

www.saude.gov.br . Acessado em: 28 de abril de 2008.

7. BRASIL. Ministério das Cidades. Prefeitura Municipal de Giruá. Dados do município. Disponível em: www.giruars.com.br/index.php?dados. Acessado em: 15 de novembro de 2007.
8. BRASIL. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Cidades. Disponível em: www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1. Acessado em: 15 de novembro de 2007.
9. CÂMARA, F. P.; THEOPHILO, R. L.; SANTOS G. T. dos; PEREIRA S. R. F. G.; CÂMARA, D. C. P. & MATOS, R. R. C. de. Estudo retrospectivo (histórico) da dengue no Brasil: características regionais e dinâmicas. *Revista Brasileira de Medicina Tropical*, v.40, n°2, p. 192-196, mar/abr, 2007.
10. CASALI, C. G.; PEREIRA, M. R. R.; SANTOS, L. M. J. G.; PASSOS, M. N. P.; FORTES, B. de P. M. D.; VALENCIA, L. I. O.; ALEXANDRE, A. de J. & MEDRONHO, R. de A. A epidemia de dengue/dengue hemorrágico no município de Rio de Janeiro, 2001-2002. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 37, n°4, p. 296-299, jul/ago, 2004.
11. DONALÍSIO, M. R. & GLASSER, C. M. Vigilância entomológica e controle de vetores do dengue. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v.5, n°3, p. 259-272, 2002.
12. FEPAGRO – FUNDAÇÃO ESTADUAL DE PESQUISA AGROPECUÁRIA – RIO GRANDE DO SUL. Estação Agrometeorológica de Santa Rosa. FEPAGRO Noroeste e Missões. Registro de observações meteorológicas, período de janeiro a dezembro de 2007.
13. FERREIRA, M. L. B.; CAVALCANTI, C. G.; COELHO, C.A. & MESQUITA, S. D. Manifestações neurológicas de dengue. *Arquivo Neuropsiquiátrico*, v.63, n°2-b, p. 488-493, 2005.
14. FIGUEIREDO, L. T. M.; OWA, M. A.; CARLUCCI, R. H. & OLIVEIRA, L. de. Estudo sobre diagnóstico laboratorial e sintomas do dengue, durante epidemia ocorrida na região de Ribeirão Preto, SP, Brasil. *Revista Instituto de Medicina Tropical*, v. 34, n°2, p. 121-130, mar/abr, 1992.
15. FIGUEIREDO, R. M. P. de; THATCHER, B. D.; LIMA, M. L. de; ALMEIDA, T. C.; ALECRIM, W. D. & GUERRA, M. V. F. Doenças exantemáticas e a primeira epidemia de dengue ocorrida em Manaus, Amazonas, no período de 1998-1999. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.37, n°6, p. 476-479, nov/ dez, 2004.
16. GOMES, A. P.; BATISTA, R. S.; SANTUSSI, W. M.; MÜLLER, M. R. & SANTOS, S. S. Dengue. *Jornal Brasileiro de Medicina*, v. 84, n°4, p. 32-39, abr, 2003.
17. HINRICHSEN, S. L.; PEDROSA, C. M. S.; PEDROSA, F. A.; PIRES, V.S.; ALBUQUERQUE, S. M. C. & BRITO, C. A. A. Dengue. In: HINRICHSEN, S. L. DIP – Doenças Infecciosas e Parasitárias, Rio de Janeiro: Editora MEDSI (Editora Médica e Científica Ltda) Guanabara Koogan, 2005, p. 11-21.
18. MONDINI, A.; NETO, F. C.; SANCHES, M. G. Y. & LOPES, J. C. C. Análise espacial da transmissão de dengue em cidade de porte médio do interior paulista. *Revista de Saúde Pública*, v.39, n°3, p. 444-451, 2005.
19. OSHIKAWA, P. Coordenadas geográficas. Disponível em: <http://paginas.terra.com.br/educacao/Astronomia/latRS.html>. Acessado em: 15 de novembro de 2007.
20. PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Number of reported cases of dengue and dengue hemorrhagic fever (DHF)* in the Americas, by country: figures for 2007 and 2008. Pan American Health Organization, April 2008. Disponível em: www.paho.org/english/ad/dpc/cd/dengue-cases-2007, www.paho.org/english/ad/dpc/cd/dengue-cases-2008. Acessado em 07 de junho de 2008.
21. PASSOS, M. N. P.; SANTOS, L. M. J. G.; PEREIRA, M. R. R.; CASALI, C. G.; FORTES, B. P. M. D.; VALENCIA, L. I. O.; ALEXANDRE, A. de J. & MEDRONHO, R. de A. Diferenças clínicas observadas em pacientes com dengue causadas por diferentes sorotipos na epidemia de 2001/2002, ocorrida no município do Rio de Janeiro. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.37, n°4, p. 293-295, jul/ago, 2004.
22. PONTES, R. J. S & RUFFINO-NETTO, A. Dengue em localidade urbana da Região Sudeste do Brasil: Aspectos epidemiológicos. *Revista de Saúde Pública*, v.28, n°3, p. 218-227, 1994.
23. RIBEIRO, A. F.; MARQUES, G. R. A. M.; VOLTOLINI, J. C. & CONDINO, M. L. F. Associação entre incidência de dengue e variáveis climáticas. *Revista de Saúde Pública*, v. 40, n°4, p. 671-676, 2006.
24. RODRIGUES, E. M. S.; DAL-FABRO, A. L.; SALOMÃO, R.; FERREIRA, I. B.; ROCCO, I. M. & FONSECA, B. A. L. Epidemiologia da infecção pela dengue em Ribeirão Preto, SP, Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 36, n°2, p. 160-165, 2002.
25. SINGHI, S.; KISSOON, N. & BANSAL, A. Dengue and dengue hemorrhagic fever: management issues in an intensive care unit/dengue e dengue hemorrágico: aspectos de manejo da Unidade de Terapia Intensiva. *Jornal de Pediatria*, v. 83, n°2 (supl), p. S22-S35, 2007.
26. TAKEI, K. & CASTRO R. L. C. Infecções Virais. In: VAZ, A. J.; TAKEI, K.; BUENO, E. C. Ciências farmacêuticas – Imunoensaios fundamentos e aplicações, Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2007, p. 213-213.
27. VASCONCELOS, P. F. da C.; LIMA, J. W. O.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; TIMBÓ, M. J.; TRAVASSOS DA ROSA, E. S.; LIMA H. R.; RODRIGUES, S. G. & TRAVASSOS DA ROSA, J. F. S. Epidemia de dengue em Fortaleza, Ceará: inquérito soro-epidemiológico aleatório. *Revista de Saúde Pública*, v.32, n°5, p. 447-454, 1998.
28. VASCONCELOS, P. F. da C.; TRAVASSOS DA ROSA, E. S.; TRAVASSOS DA ROSA, J. F. S.; FREITAS, R. B. de; DÉGALLIER, N.; RODRIGUES, S. G. & TRAVASSOS DA ROSA, A. P. de A. Epidemia de febre clássica de dengue causada pelo sorotipo 2 em Araguaina, Tocantins, Brasil. *Revista Instituto de Medicina Tropical*, v. 35, n° 2, p. 141-148, 1993.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Professor Tiago Bittencourt de Oliveira
Rua Sepé Tiaraju, 189
CEP 98801-500, Bairro Emília, Santo Ângelo, RS.



**Sistema
Nacional de
Acreditação**

Patrocinado pela



Sociedade
Brasileira de
Análises
Clínicas

Instituição Acreditor da



Organização Nacional
de Acreditação

**O mais completo organismo de
acreditação de laboratórios clínicos
da América Latina**

Saiba mais.

**Acesse: www.dicq.org.br
Telefone 21 2187-0822**

PRÊMIO CFF

REGULAMENTO



I - DO PRÊMIO

- 1) O Prêmio Conselho Federal de Farmácia - CFF é promovido pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas – SBAC, com o patrocínio do Conselho Federal de Farmácia;
- 2) O Prêmio será no valor de R\$ 5.000,00, além de diploma alusivo;
- 3) O Prêmio será entregue na solenidade programada pela SBAC nos Congressos Brasileiros de Análises Clínicas - CBAC.

II - DOS OBJETIVOS

- O Prêmio Conselho Federal de Farmácia - CFF tem por objetivos;
- 1) Estimular o desenvolvimento de pesquisas de Farmacêuticos-bioquímicos na área de Citologia no País; e
 - 2) Premiar o melhor trabalho de Farmacêutico-bioquímico sobre Citologia inscrito e apresentado no Congresso Brasileiro de Análises Clínicas, com vistas a melhoria técnica do Laboratório Clínico.

III - DA PARTICIPAÇÃO

- 1) Poderão concorrer ao Prêmio, os trabalhos inscritos e apresentados no Congresso Brasileiro de Análises Clínicas;
- 2) Para concorrer ao Prêmio, os autores Farmacêuticos-bioquímicos deverão remeter à Secretaria da SBAC, até 30 dias antes do Congresso, 05 (cinco) cópias em papel do trabalho original completo e uma cópia em disquete ou CD (linguagem Word for Windows), atendendo às normas de publicação da Revista Brasileira de Análises Clínicas, contendo: introdução (com objetivo definido do trabalho) material e métodos, resultados, discussão, conclusão, bibliografia, resumo em português, summary em inglês, palavras chaves (uniterms) e key words (uniterms).
- 3) Os trabalhos concorrentes deverão ser escritos em português e ser originais, ainda não publicados nem comprometidos para publicação em qualquer Revista Científica da Especialidade;
- 4) O trabalho premiado será obrigatoriamente publicado na íntegra, com exclusividade, na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
- 5) Os demais trabalhos selecionados pela Comissão Julgadora para concorrer ao Prêmio CFF, poderão ser publicados na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
- 6) O não atendimento aos itens 1 à 3 desqualifica o trabalho e/ou o recebimento do Prêmio.

IV - DA COMISSÃO JULGADORA

- 1) A Comissão Julgadora será composta de pelo menos 05 (cinco) membros nomeados pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, sendo um o Presidente;
- 2) A composição da Comissão Julgadora será divulgada pela SBAC nos Programas oficiais dos CBAC;
- 3) A Comissão Julgadora selecionará os 03 (três) melhores trabalhos apresentados, outorgando a um deles o Prêmio CFF, e aos outros 02 (dois), será outorgado um diploma de Menção Honrosa;
- 4) A decisão da Comissão Julgadora é soberana e irrecorrível.

V - DISPOSIÇÕES GERAIS

- 1) O Prêmio do CFF é indivisível e será conferido a apenas um trabalho, ficando a inteiro critério dos autores seu eventual rateio;
- 2) O Trabalho concorrente ao Prêmio CFF, obrigatoriamente, deve ser apresentado na sessão de Temas Livres por um dos autores regularmente inscrito no Congresso;
- 3) Caso a Comissão Julgadora dos Prêmios decidir não premiar nenhum dos trabalhos apresentados para concorrer ao prêmio em virtude de não atingir os objetivos de prêmios, o valor deste será revertido para pagamento dos anúncios da empresa promotora publicados na RBAC, no SBAC Jornal e divulgados no site da SBAC.
- 4) Os casos omissos serão resolvidos pela Diretoria da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, ouvida a Comissão Julgadora.

Rio de Janeiro, 30 de dezembro de 2004.

Dr. Ulisses Tuma
Presidente

Informações:

Sociedade Brasileira de Análises Clínicas
Prêmio CFF

Rua Vicente Licínio, 95 • Tijuca • Rio de Janeiro • RJ • 20270-902

Análise comparativa do perfil lipídico de homens do Estado de Pernambuco em relação às III e IV Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias*

Comparative analysis of lipid profile in men from Pernambuco State, according to III and IV Brazilian Dyslipidemias Guidelines

Bianka Santana dos Santos^{1,2}, Mário Ribeiro de Melo Junior², Marcelo Henrique Santos Paiva^{2,3}, Adenor de Almeida Pimenta Filho¹, Tiago Ferreira da Silva Araújo¹, Ewerton Gomes Florêncio², Amanda Priscila Amâncio², Carlos Renato França de Carvalho Mota², Conrado Bastos Batista², Maria Dorotéia Ferreira de Andrade Miranda², Carmem Juliana da Silva Costa² & Vera Lúcia de Menezes Lima¹

RESUMO - As IV Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias trazem mudanças quanto aos valores de referência lipídicos e adotam novos parâmetros para o diagnóstico das dislipidemias. Devido o tema ser bastante relevante para as análises clínicas, o presente estudo objetivou a identificação dos perfis lipídicos de uma população masculina (n = 212), de Pernambuco, Brasil, de acordo com as III Diretrizes, anteriormente vigentes, e IV Diretrizes, investigando as mudanças ocorridas entre esses dois perfis. Os níveis séricos de colesterol total, triglicéridios e HDL-colesterol foram determinados por metodologia enzimática, e os de LDL-colesterol e VLDL-colesterol, através da equação de Friedewald. A análise das mudanças entre as frequências dos perfis lipídicos foi acessada pela determinação de Intervalos de Confiança (95%). Com a adoção das novas normas, houve um aumento significativo na prevalência de homens com Hipertrigliceridemia Isolada, diminuição significativa no número de indivíduos com Alteração Total do Perfil Lipídico e com Hipercolesterolemia Isolada e aumento significativo no número de Normolipidêmicos. Dessa forma, verificou-se uma mudança na prevalência dos tipos de dislipidemias, que refletiu um perfil lipídico menos danoso à população estudada, apontando a necessidade de novos estudos com grupos de risco para a gênese de doenças cardiovasculares, a partir das novas diretrizes vigentes.

PALAVRAS-CHAVE - Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias, Fatores de Risco, População Masculina, Perfil Lipídico

SUMMARY - The IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia brings up changes regarding to lipid reference values and institutes new parameters for diagnosis of dyslipidemias. Due to the relevance of such theme to clinical analysis, the present study aimed the identification of lipid profiles of a male population (n = 212), from Pernambuco, Brazil, according to the III Brazilian Guideline, previously established, and IV Guideline, investigating changes between those two profiles. Total cholesterol serum levels, triglycerides and HDL-cholesterol were determined by enzymatic methodology, and LDL-cholesterol and VLDL-cholesterol by Friedewald equation. Analysis change between frequencies of lipid profiles were accessed by Confidence Interval (95%). By adopting new norms, there was a significant increase in the prevalence of Isolated Hypertriglyceridemia, a significant decrease in the number of patients with Total Variance of Lipid Profile and Isolated Hypercholesterolemia and a significant raise in the number of Normolipidemic. Thus, it was observed a change in prevalence of dyslipidemia types, which reflected a lipid profile less harmful to the studied population, leading to a necessity of new studies with risk groups to the genesis cardiovascular diseases, from the new guideline in use.

KEYWORDS - Brazilian Guideline for Dyslipidemia, Risk Factors, Male Population, Lipid Profile

INTRODUÇÃO

Elevações dos níveis de colesterol total (CT), triglicéridos (TG) e de LDL-colesterol (LDL-c), bem como baixos níveis de HDL-colesterol (HDL-c) têm um papel de destaque na fisiopatologia das doenças cardiovasculares^{1,2}. Porém as prevalências das dislipidemias são geograficamente variáveis, dependendo dos hábitos alimentares, sejam estes culturais ou adquiridos, estilo de vida das diferentes populações, gênero e faixa etária. Existem inclusive, prevalências muito baixas ou muito elevadas, até mesmo em crianças³. No Brasil, pouco se conhece sobre as dislipidemias na população masculina. Muitos estudos são realizados com casuísticas restritas e com amostras reduzidas⁴. Em 2007, baseando-se em diversos estudos nacionais e internacionais sobre perfil lipídico, foram estabelecidas novas recomendações a respeito de valores de corte para o diagnóstico laboratorial das dislipidemias, com a criação das IV Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁵, em substituição às III

Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias desse mesmo órgão, criada em 2001⁶. Contudo, devido à recente mudança, este trabalho é um dos primeiros esforços para se analisar a distribuição populacional das dislipidemias/dislipoproteinemias de acordo com as novas diretrizes.

Assim, o presente estudo teve como objetivo investigar a distribuição dos diversos tipos de perfil lipídico e lipoprotéico, de acordo com cada uma das Diretrizes, numa população masculina do Estado de Pernambuco, Brasil. Além disso, objetivou-se também a realização de uma análise comparativa das diferentes frequências, para avaliar se as mudanças ocorridas no perfil lipídico, de acordo com as IV Diretrizes⁵, foram significativas em relação às III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias⁶.

METODOLOGIA

Casuística e Considerações Éticas

212 homens, com média de idade de 48 ± 17 anos, procedentes do Estado de Pernambuco, Brasil, foram selecionados para participar do presente estudo, do tipo observacio-

Recebido em 17/07/2008

Aprovado em 30/10/2009

*Locais de Elaboração do Trabalho: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e Associação Caruaruense de Ensino Superior (ASCES) / Suporte: CNPq

¹Laboratório de Química e Metabolismo de Lipídios e Lipoproteínas, Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco

²Laboratório de Bioquímica Clínica, Faculdade do Agreste de Pernambuco, Associação Caruaruense de Ensino Superior

³Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães

nal transversal-analítico. Os voluntários declararam sua participação mediante assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido, após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Associação Caruaruense de Ensino Superior (CEP/ASCES, no. 006/08).

Coleta, Processamento e Análises Bioquímicas

As amostras sanguíneas foram coletadas, após jejum de 12 horas, por punção venosa a vácuo, com material estéril e descartável (Vacuette, SP, BR), respeitando-se os princípios de biossegurança. Todas as amostras foram acondicionadas em caixas térmicas com gelo, para evitar alterações *in vitro*, e foram transportadas para o Laboratório de Química e Metabolismo de Lipídios e Lipoproteínas, da Universidade Federal de Pernambuco. As amostras foram processadas a 1500xg (Sorvall RC6, NC, EUA), para a obtenção do soro, no qual foram determinadas as concentrações dos lipídios e lipoproteínas. Colesterol Total (CT), Triglicerídios (TG) e o conteúdo de colesterol da HDL (HDL-c) foram determinados bioquimicamente, por espectrofotometria (BioRad SmartSpec 3000, CA, EUA), através de métodos enzimáticos, segundo recomendações do fabricante do kit (Labtest, MG, BR). LDL-colesterol (LDL-c) e VLDL-colesterol (VLDL-c) foram calculados através da equação de Friedewald⁷, válida apenas quando os níveis de TG foram menores que 400mg/dL.

Classificação do Perfil Lipídico

Cada perfil lipídico foi tipificado, tanto de acordo com a classificação laboratorial de dislipidemias/dislipoproteinemias das III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁶, como de acordo com as IV Diretrizes desse mesmo órgão⁵. Dessa forma, foi observado que a população masculina do Estado de Pernambuco apresentava os seguintes tipos de perfis lipídicos: Perfil Lipídico Normal – N; Hipercolesterolemia Isolada – HCT_(i); Hipertrigliceridemia Isolada – HTG_(i); Hiperlipidemia Mista – HLM; Diminuição Isolada dos Níveis de HDL-c – HDL_(i); e Diminuição Associada de HDL-c – HDL_(a). As frequências dos subtipos de HDL_(a) também foram analisadas, ou seja, foram verificadas a que dislipidemias/dislipoproteinemias estavam associadas as baixas concentrações de HDL-c, classificadas em: HDL_(a-LDL), quando em associação com altos níveis de LDL-c; HDL_(a-TG), quando em associação com hipertrigliceridemia; HDL_(a-CT), quando baixos níveis de HDL-c estavam associados a altos níveis de CT; e HDL_(a-CT+LDL), HDL_(a-CT+TG) e HDL_(a-LDL+TG), quando mais de um tipo de lipídio e lipoproteína estava elevado em associação à diminuição de HDL-c. Os participantes com níveis de TG > 400mg/dL não puderam ter seus níveis de LDL-c calculados, devido à metodologia utilizada para a sua determinação, e, por isso, foram incluídas num grupo à parte (TG>400mg/dL), por não se ter certeza de que seus níveis de LDL-c estariam elevados ou não, a não ser quando a dislipidemia tenha sido classificada como HLM, em que, nesse caso, pode-se observar os níveis de CT em vez de LDL-c, mesmo de acordo com as IV Diretrizes⁵.

Um outro tipo de perfil lipídico, não citado pelas Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias, também foi criado. Esse tipo de perfil lipídico foi denominado de alteração total do perfil lipídico – ATPL, e foi utilizado para a inclusão dos indivíduos com concentrações sanguíneas de todos os lipídios e lipoproteínas discordantes dos pontos de corte referendados por ambas as Diretrizes.

Análises Estatísticas

Foram obtidas as frequências absoluta e relativa de cada perfil lipídico e realizada uma comparação entre as proporções obtidas de acordo com as III e com as IV Diretrizes, da construção dos Intervalos de Confiança de 95% (IC 95%), com nível de significância (p) < 0,05. Também foram obtidas as frequências das alterações de cada fração lipídica. O programa para armazenamento e processamento dos dados foi o STAT VIEW SAS Inc. (1992 a 1998, NC, EUA).

RESULTADOS

De acordo com as III Diretrizes Brasileiras⁶, no total de 212 homens participantes do presente estudo, os perfis lipídicos mais prevalentes foram os de HDL_(a) e HDL_(i), seguidos de normolipidemia, HCT_(i), ATPL, HLM e HTG_(i). Já de acordo com as IV Diretrizes⁵, houve uma maior frequência distributiva de HDL_(i), seguida de: normolipidemia; HDL_(a); ATPL; HCT_(i); e HTG_(i), com igual distribuição; e HLM (Tabela 1). Ao se analisar o perfil lipídico, HDL_(a), de acordo com as III Diretrizes⁵, verificou-se que a maioria dos indivíduos com HDL_(a), apresentou os baixos níveis de HDL-c principalmente associados à elevação dos níveis do TG (n=25; 47,2%). 30,2% (n=16) dos indivíduos com esse distúrbio apresentaram HDL_(a-CT+LDL); 13,2% (n=7) apresentaram HDL_(a-LDL); 5,6% (n=3) HDL_(a-CT+TG); 1,9% (n=1), HDL_(a-CT); e 1,9% (n=1) foram considerados portadores de HDL_(a-LDL+TG). Contudo, de acordo com as IV Diretrizes⁵, HDL_(a) esteve associado, em 19,2% (n=10), com elevação dos valores de LDL-c, e, em 80,8% (n=42), com elevação dos níveis de TG. Ao se comparar as III com as IV Diretrizes, verificou-se que a prevalência de indivíduos normolipidêmicos aumentou significativamente, enquanto que as prevalências de HCT_(i) e ATPL sofreram uma redução significativa. Por outro lado, a prevalência de HTG_(i) foi significativamente maior ao se utilizar as IV Diretrizes para a classificação laboratorial do perfil lipídico (Tabela 1).

TABELA I
Diferenças encontradas no perfil lipídico de homens do Estado de Pernambuco, Brasil – uma comparação entre as III e as IV Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias.

Perfil Lipídico	Frequência				IC*95%	
	III Diretrizes n	III Diretrizes %	IV Diretrizes n	IV Diretrizes %		
HCT _(i)	27	12,7	8	3,8*	0,0373	0,1407
HDL _(i)	52	24,5	66	31,1	-0,1511	0,0191
HDL _(a)	53	25,0	52	24,5	-0,0772	0,0872
HTG _(i)	2	0,9	8	3,8*	-0,0577	-0,0003
HLM	11	5,2	5	2,4	-0,0083	0,0643
ATPL	25	11,8	13	6,1*	0,0029	0,1111
N	38	17,9	56	26,4*	-0,1636	-0,0064
TG>400mg/dl	4	2,0	4	1,9	-0,0253	0,0273
TOTAL	212	100	212	100	-	-

* Intervalo de Confiança 95% (p<0,05)

DISCUSSÃO

No presente estudo, foram verificadas algumas mudanças no perfil lipídico dos homens pernambucanos, com a adoção das novas normas de classificação laboratorial das dislipidemias/dislipoproteinemias, pois, indivíduos, antes considerados dislipidêmicos, encontram-se classificados agora

como normolipidêmicos, após o emprego das IV Diretrizes⁵. Os resultados obtidos nos levam a sugerir que as novas normas sobre os valores de corte dos níveis de LDL-c, bem como a não inclusão dos níveis de CT para a definição de algum tipo de dislipidemia, excetuando-se quando TG > 400mg/dL, podem ter sido os fatores primordiais para as modificações ocorridas no perfil lipídico dessa população. Bermingham e cols.¹ (2004) reportaram uma redução da mortalidade por doenças coronarianas associada a uma melhora nos níveis sanguíneos dos lipídeos e inclusive, mencionaram a diminuição dos níveis de colesterol total e de LDL-c como uma das principais contribuições para o aumento da sobrevida de pacientes cardiovasculares. Martinez e cols.⁸ (2008) e Koh e cols.⁹ (2008) relatam a hipercolesterolemia como um importante fator de risco para doenças cardiovasculares.

No presente estudo, houve uma redução significativa na prevalência de HCT₀. Porém o presente trabalho demonstrou mudanças na classificação e, não, na redução dos níveis séricos. Dessa forma, as novas diretrizes, juntamente com outros autores, tais como Siqueira, Abdalla e Ferreira¹⁰ (2006), SBC⁵ (2007), Borges¹¹ (2001) e Arcanjo e cols.¹² (2005), têm sugerido que não é apenas a quantidade, mas também a qualidade da estrutura lipoprotéica carreadora do conteúdo de colesterol, que pode influenciar o quadro aterosclerótico, como as partículas pequenas e densas de LDL. Assim, em adição à redução dos níveis de CT e de LDL-c, como proposto por Kasai¹³ (2008), há a necessidade também de se prevenir o quadro em que aparecem estas lipoproteínas modificadas.

Mas apesar da redução da prevalência de HCT₀, e também de ATPL, houve um aumento significativo na prevalência de HTG₀. Loughrey e cols.¹⁴ (2000) já relatavam a importância da hipertrigliceridemia como um fator de risco independente para doenças cardiovasculares, tanto em mulheres como em homens.

Em Recife, capital do Estado de Pernambuco, como reportado e enfatizado por França e Alves¹⁵ (2006), foi detectado um aumento de cardiopatia isquêmica em indivíduos com 30 a 49 anos de idade, no ano de 1998.

Avramoglu e cols.¹⁶ (2006) sugeriram, inclusive, que os níveis de TG encontram-se associados com o quadro de resistência à insulina e de deposição visceral da gordura corporal, o que pode aumentar ainda mais a prevalência de doenças cardiovasculares em homens. Este padrão de deposição de gordura, também denominado padrão andróide, está associado, como referido por Lefévre¹⁷ (2003), com o gênero masculino.

CONCLUSÕES

Portanto, faz-se necessária uma atualização dos dados laboratoriais referentes ao perfil lipídico, adotando-se as novas normas referendadas pela SBC⁵ (2007), a fim de que o novo perfil lipídico dos indivíduos brasileiros comece a ser definido, para se buscar uma melhor correlação com as anormalidades clínicas associadas às dislipidemias/dislipoproteinemias.

AGRADECIMENTOS

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, por todo o suporte financeiro fornecido.

REFERÊNCIAS

1. BERMINGHAM, M. A.; MAHAJAN, D. & NEAVERTSON, M. A. Blood lipids of cardiac patients after acute exercise on land and in water. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 85: 509-11, 2004.
2. VIEBG, R.F.; VALERO, M.P.; ARAÚJO, F.; YAMADA, A.T.; MANSUR, A.J. Perfil de saúde cardiovascular de uma população adulta da região metropolitana de São Paulo. *Arq Brás Cardiol.*, 86(5): 353-60, 2006.
3. LESSA, I.; CONCEIÇÃO, J.L.; SOUZA, M.L.; OLIVEIRA, V.; CARNEIRO J.; MELO, J.; PINHEIRO, J.; MEIRELES, F. - Prevalência de Dislipidemias em Adultos da Demanda Laboratorial de Salvador, Brasil. *Arq. Bras. Cardiol.*, 69 (6): 395-400, 1997.
4. SIQUEIRA, A.F.; HARIMA, H.A.; OSIRO, K. - Lipid profile disturbances are highly prevalent in Japanese-Brazilians. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, 52(1): 40-46, 2008.
5. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq. Bras. Cardiol.*, 88(1): 2-19, 2007.
6. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq. Bras. Cardiol.*, 77(3): 1-48, 2001.
7. FRIEDEWALD, W.T.; LEVY, R.I.; FREDRICKSON, D.S. - Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.*, 18(6): 499-502, 1972.
8. MARTINEZ, L. R. C.; MINAME, M. H.; BORTOLOTTI, L. A.; CHACRA, A. P. M.; ROCHITTE, C. E.; SPOSITO, A. C.; SANTOS, R. D. No correlation and low agreement of imaging and inflammatory atherosclerosis markers in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, In Press, 2008
9. KOH, K. K.; QUON, M. J.; ROSENSON, R. S.; CHUNG, W.-J.; HAN, S. H. Vascular and metabolic effects of treatment of combined hyperlipidemia: Focus on statins and fibrates. *International Journal of Cardiology*, 124: 149-59, 2008.
10. SIQUEIRA, A.F.A.; ABDALLA, D.S.P.; FERREIRA S.R.G. LDL: da Síndrome Metabólica a instabilização da placa aterosclerótica. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, 50: 334-43, 2006.
11. BORGES, J.L. Combinação de fármacos na abordagem das dislipidemias: associação entre estatinas e niacina. *Arq. Bras. Cardiol.*, 85: 36-41, 2001.
12. ARCANJO, C.L.; PICCIRILLO, L.J.; MACHADO, I.V.; JR. ANDRADE, C.R.M.; CLEMENTE, E.L.; GOMES, M.B. Avaliação de dislipidemias e Índices Antropométricos em Pacientes com Diabetes Mellitus Tipo 1. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, 49: 951-58, 2005.
13. KASAI, T.; MIYAUCHI, K.; KUBOTA, N.; TAMURA, H.; KOJIMA, T.; YOKOYAMA, K.; KURATA, T.; DAIDA, H. The relationship between the metabolic syndrome defined by various criteria and the extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 197: 944-50, 2008.
14. LOUGHREY, C. M.; RIMM, E.; HEISS, G.; RIFAI, N. Race and gender differences in cord blood lipoproteins. *Atherosclerosis*, 148: 57-65, 2000.
15. FRANÇA, E. & ALVES. Dislipidemia entre crianças e adolescentes de Pernambuco. *Arq. Bras. Cardiol.*, 87(6): 722-7, 2006.
16. AVRAMOGLU, R.K.; BASCIANO, H.; ADELI, K. Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states. *Clinica Chimica Acta*, 368: 1-19, 2006.
17. LEFÉVRE, P. J. The metabolic syndrome revisited. *International Congress Series*, 1253: 3-10, 2003.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Vera Lúcia de Menezes Lima
Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Biológicas,
Universidade Federal de Pernambuco,
Avenida Professor Moraes Rego, S/N, Bairro Cidade Universitária,
CEP: 50.670-420, Recife, Pernambuco, Brasil
Telefone: 081 - 2126.8540, Ramal 217 e 218.
Fax: 081 - 2126.8541.
E-mail: vlml@ufpe.br

PRÊMIO HOTSOFT INFORMÁTICA

REGULAMENTO



I - DO PRÊMIO

- 1) O "Prêmio Hotsoft Informática" - é promovido pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, com o patrocínio da Hotsoft Informática Ltda;
- 2) O Prêmio será no valor de R\$ 3.000,00, além de diploma alusivo;
- 3) O Prêmio será entregue na solenidade programada pela SBAC, nos Congressos Brasileiros de Análises Clínicas.

II - DOS OBJETIVOS

- O "Prêmio Hotsoft Informática" tem por objetivos;
- 1) Estimular o desenvolvimento de soluções que atendam às necessidades dos Laboratórios de Análises Clínicas em qualquer de suas especialidades na área de informática; e
 - 2) Premiar o melhor Programa (Software) inscrito e apresentado no Congresso Brasileiro de Análises Clínicas.

III - DA PARTICIPAÇÃO

- 1) Poderão concorrer ao Prêmio, todos os Programas (Softwares) inscritos e apresentados no Congresso Brasileiro de Análises Clínicas;
- 2) Para concorrer ao Prêmio Hotsoft Informática, os autores deverão remeter à Secretaria da SBAC, até 30 dias antes do Congresso, 05 (cinco) cópias do programa original completo em disquete ou CD, com o seu respectivo manual de utilização;
- 3) Os Programas concorrentes deverão ser originais no país e no estrangeiro, não publicados ou comprometidos para publicação em qualquer Revista Científica da Especialidade, e nem tão pouco já comercializados;
- 4) O Programa premiado será obrigatoriamente divulgado na íntegra, com exclusividade, na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
- 5) Os demais Programas selecionados pela Comissão Julgadora para concorrer ao Prêmio, poderão ser divulgados na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
- 6) O não atendimento aos itens 1 à 3 desqualifica o programa e/ou o recebimento do Prêmio.

IV - DA COMISSÃO JULGADORA

- 1) A Comissão Julgadora será composta de pelo menos 05 (cinco) membros nomeados pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, sendo um o Presidente;
- 2) A composição da Comissão Julgadora será escolhida antecipadamente e publicada no programa oficial do Congresso;
- 3) A Comissão Julgadora selecionará os 03 (três) melhores Programas apresentados, outorgando a um deles o Prêmio Hotsoft Informática, e aos outros 02 (dois) será outorgado um diploma de Menção Honrosa;
- 4) A Comissão Julgadora anunciará a sua decisão final após avaliar todos os Programas apresentados;
- 5) A decisão da Comissão Julgadora é soberana e irrecorrível.

V - DISPOSIÇÕES GERAIS

- 1) O Prêmio é indivisível e será conferido a apenas um programa, ficando a inteiro critério dos autores seu eventual rateio;
- 2) O Programa concorrente ao prêmio, obrigatoriamente, deve ser apresentado na sessão de Temas Livres por um dos autores do Programa regularmente inscrito no Congresso;
- 3) Caso a Comissão Julgadora dos Prêmios decidir não premiar nenhum dos trabalhos apresentados para concorrer ao prêmio em virtude de não atingir os objetivos de prêmios, o valor deste será revertido para pagamento dos anúncios da empresa promotora publicados na RBAC, no SBAC Jornal e divulgados no site da SBAC.
- 4) A Hotsoft manterá seção permanente em seu site na internet para divulgar o resumo dos trabalhos inscritos e uma versão demonstrativa dos programas vencedores nas diversas edições do Prêmio;
- 5) Os casos omissos serão resolvidos pela Diretoria da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, ouvida a Comissão Julgadora.

Rio de Janeiro, 30 de dezembro de 2004.

Dr. Ulisses Tuma
Presidente

Informações:

Sociedade Brasileira de Análises Clínicas
Prêmio Hotsoft Informática

Rua Vicente Licínio, 95 • Tijuca • 20270-902 • Rio de Janeiro • RJ

Análise soropidemiológica da toxoplasmose em universitários*

Seroepidemiological survey of *Toxoplasma gondii* infection among students of a university

Yamamoto², Yoshimi Imoto; Mourad³, Amouni Mohmoud; Prescendo⁴, Fabiana Rubino; Ribeiro⁴, Kleber da Silva; Oliveira³, Caroline Barbosa & Garcia³, Rômulo Santiago de Lima

RESUMO - Um estudo soropidemiológico da toxoplasmose foi realizado num grupo de 160 universitários do município de São Paulo, estado de São Paulo, Brasil, mediante determinação de características associadas à transmissão e testes sorológicos (ELISA, HA e IFI) para determinação do anticorpo anti-*T. gondii*. Foram detectados 20 casos positivos (12,5%, IC= 7,4 -17,6) para anticorpos. Convívio prévio ou atual com gato, hábito de comer carne bovina crua ou mal assada e contato com terra de jardim não mostraram associação com a soropositividade. O resultado de 12,5% é menor que os dados observados por outros autores. Não houve diferença significativa entre os grupos de até 20 anos e o de 21 a 25 anos, aumentando, porém, na faixa de 26 a 30 anos. A baixa positividade observada deve-se a vários fatores como o grau de escolaridade, bom nível sócio-econômico, existência de água tratada e boas condições de saneamento nas residências. O grau de conhecimento sobre toxoplasmose (41,9%) foi igual entre homens e mulheres. A baixa positividade sorológica significa, por outro lado, alto índice de pessoas sem imunidade no meio universitário, na sua maioria composta por mulheres jovens e alerta para a necessidade de divulgar melhor os métodos de prevenção para toxoplasmose.

PALAVRAS-CHAVE - toxoplasmose, soroprevalência, anticorpos

SUMMARY - A seroepidemiological survey was carried out in 160 students of a university, located in São Paulo city, São Paulo state, Brazil. This study was realized through the evaluation of behavioural characteristics associated with transmission and by the determination of *T. gondii* antibodies using ELISA, HA and IF tests. Specific antibodies were observed in 20 samples (12,5%, CI= 7,4 -17,6). There was not significant association between previous or present factors, such as contact with household cats, eating undercooked or raw meat, exposure to gardening soil and seropositivity of toxoplasmosis. The seropositivity of 12,5% is lower than those reported by other authors. The occurrence of antibodies was similar in the age group up to 20 years old and the age range from 20 to 25 years, but lower than the range from 25 to 30 years. The low seropositivity in these students is attributed to the higher educational level, upper socioeconomical status, municipally distributed treated water and better sanitary conditions. *Toxoplasma*-related knowledge was found in 41,9% of students and this finding was similar among women and men. The low seropositivity means higher frequency of susceptibility among the students, whose majority is young female. These findings alert for the necessity to improve the preventive measures for toxoplasmosis.

KEYWORDS - toxoplasmosis, seroprevalence, antibodies

INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma infecção de distribuição mundial, freqüente tanto em seres humanos como em animais, cujo agente é o protozoário *Toxoplasma gondii*. O hospedeiro definitivo é o gato e outros felídeos e, como hospedeiro intermediário, o homem e outros mamíferos, tais como os bovinos, eqüinos, ovinos, caprinos, suínos, roedores, cães e coelhos (1). A incidência da toxoplasmose depende do clima da região, de fatores culturais e alimentares, o que faz com que a prevalência varie muito na população humana. Segundo Francisco (12), em certas comunidades de baixa renda, a toxoplasmose incide precocemente, obtendo uma prevalência de 5,8% (CI 95%: 1.2 - 16.2) na faixa etária de 1 a 3 anos e de 56% (CI 95%: 41.3 - 70.0) na faixa de 13 a 15 anos. Já em gestantes da grande São Paulo foi encontrada uma prevalência de cerca de 59% por Guimarães (14). Na toxoplasmose adquirida, os sintomas estão relacionados com a virulência da cepa e estado imunológico da pessoa. Muitas vezes a infecção é assintomática, sendo diagnosticada somente pelos métodos laboratoriais (11). Quando sintomática, a toxoplasmose é geralmente benigna, causando em sua fase aguda quadros de linfadenopatia, artralgias, febre e mal estar que evoluem para a cura, à medida que o organismo desenvolve a resposta imunológica. Apesar da aparente cura, o parasito não é eliminado totalmente, permanecendo sob forma latente no organismo, podendo reativar-se em pacientes com deficiência imunológica acentuada como em AIDS (5, 10). Algumas situações merecem atenção especial, como as

retinites com comprometimento da visão, pacientes com imunodeficiência acentuada com possibilidade de reativação do toxoplasma latente e as infecções em mulheres gestantes com risco de provocar malformações fetais. Se a toxoplasmose for adquirida durante a gestação, o parasito poderá ser transmitido para o feto causando seqüelas muito graves, incluindo a calcificação cerebral, retinocoroidite, hidrocefalia e retardamento mental quando não resulta em aborto espontâneo ou morte fetal (5, 8, 11, 17, 20). A transmissão da toxoplasmose ocorre, mais freqüentemente, através da ingestão de carne contendo cistos de *Toxoplasma gondii* ou de frutas e verduras mal lavadas contaminadas com oocistos. Trabalhos recentes sobre surtos de toxoplasmose no Paraná (15) e inquéritos realizados na região norte do Rio de Janeiro (3) têm mostrado a importância da água como potencial veículo para transmissão. A contaminação do reservatório de água pelos oocistos e a utilização da água não filtrada ou fervida seriam responsáveis pela transmissão. Cuidados dietético-higiênicos, tais como não comer carne crua ou mal-passada e ovos crus, lavar bem a tábua de carne, lavar bem as mãos após manipular carnes e cuidar adequadamente o ambiente no qual vive o gato são importantes na prevenção. Durante a infecção na fase aguda, o gato elimina numerosos oocistos pelas fezes, contaminando o meio ambiente (4, 17). Cuidados, como cobrir os tanques de areia das creches, são úteis para impedir que gatos da vizinhança contaminem essas áreas à noite.

Em relação às gestantes, estas devem se submeter ao teste sorológico para verificar o seu estado imunológico, pois a

Recebido em 01/08/2008

Aprovado em 21/09/2009

*Trabalho realizado no Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Presbiteriana Mackenzie com apoio do Fundo Mackenzie de Pesquisa

^{2,3}Professores e ⁴estudantes do Curso de Farmácia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Presbiteriana Mackenzie

existência de anticorpos específicos que traduz na proteção contra novas infecções. As mulheres soronegativas apresentam risco de contrair o toxoplasma e, portanto, deverão ter acompanhamento clínico e laboratorial, para diagnosticar uma eventual infecção subclínica (11). Apesar da importância da toxoplasmose, esta infecção não é muito conhecida no meio universitário.

OBJETIVO

Realizar uma análise soropidemiológica da toxoplasmose em alunos de uma universidade localizada na cidade de São Paulo, mediante determinação de anticorpos específicos e avaliação, através de um questionário, do nível de conhecimento sobre a doença e de alguns fatores relacionados com a sua transmissão,

MATERIAL E MÉTODOS

População estudada.

O tamanho da amostra foi calculado para 160 de acordo com a fórmula

$$N = (p \cdot q / E^2)^{1/2}$$

Devido à inexistência de dados prévios sobre a prevalência da positividade sorológica contra *T. gondii* em universitários jovens, atribuiu-se a "p" e "q" valores de máxima variabilidade. O erro aceitável foi de 8% e nível de significância de 95%. As amostras não foram aleatórias, pois a decisão de participar do projeto dependeu da vontade do próprio estudante. Foi estudado um total de 160 estudantes de ambos os sexos.

Coleta de material.

Entre junho e novembro de 2007, foi feita a coleta de amostras de sangue e aplicação do questionário aos estudantes. O questionário visava avaliar o conhecimento sobre a doença toxoplasmose e sua importância na gestação e identificar fatores associados à transmissão, tais como, local de residência se rural ou urbano, hábito de comer ovo ou carne crua ou mal assada, tipo de água consumida, existência de gatos na residência, hábitos alimentares desse animal e contato com gatos estranhos e com terra de jardim.

Testes sorológicos

A determinação de anticorpos para toxoplasmose foi feita inicialmente pelo método imunoenzimático e hemaglutinação indireta. Para os casos positivos, foi feito teste quantitativo para anticorpos IgG e IgM pela técnica de imunofluorescência indireta.

O teste imunoenzimático (ELISA) foi feito com o kit de marca Dia Sorin (Vercelli, Itália). Em placas previamente sensibilizadas com antígeno de *T. gondii* foram adicionados 100 microlitros de amostras de soro (diluição 1/100). Após incubação de 60 min a 37°C, as placas foram lavadas utilizando o equipamento automático e incubadas novamente com conjugado enzimático (anticorpo anti-IgG humana marcado com peroxidase) em volume de 100 microlitros por 60 min a 37°C. Após incubação, as placas foram novamente lavadas e a reação foi revelada com a mistura cromogênica de peróxido de hidrogênio e tetrametilbenzidina (100 microlitros). Após desenvolvimento da cor por 30 minutos à temperatura ambiente, a reação foi estabilizada pela adição de 200 microlitros de ácido sulfúrico 0,4 N. A coloração amarela desenvolvida foi lida na leitora de placa, utilizando o filtro de 492 nm. A interpretação dos resultados foi feita após validação do teste mediante valores dos calibradores

de limiar de reatividade e dos controles negativos e positivos fornecidos pelo fabricante do kit. Os resultados foram expressos em UI/ml, sendo considerados positivos ou reagentes valores acima de 15 UI/ml.

A Reação de Hemaglutinação Indireta (HA) foi processada utilizando o kit comercial da marca WAMA Diagnóstica (São Carlos, Brasil). Na placa de microtitulação, com cavidades em forma de V, foram colocados 25 microlitros de amostra diluída a 1/32 e 25 microlitros do reagente de hemaglutinação (hemácias formolizadas sensibilizadas com antígeno protéico de *Toxoplasma gondii*). Após homogeneização, a placa foi incubada à temperatura ambiente por 60 min, seguida de leitura da aglutinação. Para os casos positivos, realizou-se a titulação do soro testando as diluições sucessivas até a obtenção do ponto final.

A reação de imunofluorescência indireta (IFI) foi feita em lâminas com toxoplasmas formolizados (marca Ebram – São Paulo, Brasil), conforme descrita por Moura (16). As amostras de soro, diluídas previamente a 1/16 em solução salina tamponada com fosfato pH 7,2 (SST), foram colocadas sobre a lâmina e incubadas a 37°C por 30 min. Após lavagem, as lâminas foram incubadas com o conjugado anti-IgG e anti-IgM marcados com isotiocianato de fluoresceína por igual tempo, na estufa a 37°C. Após lavagem, colocou-se uma gota de glicerina alcalina e lamínula sobre a lâmina e o resultado foi observado no microscópio de fluorescência Olympus, utilizando aumento de 400X e 1000X. O resultado positivo para anticorpos específicos foi observado pelos toxoplasmas fluorescentes e o resultado negativo pela ausência da fluorescência, mas com coloração avermelhada nos toxoplasmas (MOURA 1998).

Análise estatística

Os resultados sorológicos e algumas características do questionário foram inicialmente submetidos à análise univariada. O intervalo de confiança foi calculado para as proporções ao nível de 95%. Foi também feito teste para a diferença entre duas proporções, calculando-se o valor do Z ao nível de significância de 5%. Conforme esse teste, se o valor do Z estiver entre -1,96 e +1,96, não há diferença significativa entre os valores comparados. Se o valor do Z estiver fora, ou seja, acima ou abaixo da faixa compreendida entre -1,96 e +1,96, há diferença significativa entre as proporções analisadas (9).

Para avaliar a associação dos fatores estudados no questionário com a soropositividade para toxoplasmose foi feita a análise multivariada. Foi calculado o "Odds ratio", também conhecido como razão de probabilidade de ocorrência, e o intervalo de confiança de 95%. Quando o valor do intervalo estiver todo acima da unidade é interpretado como tendo associação e a característica estudada é considerada fator de risco para toxoplasmose. Se o intervalo de confiança do "Odds ratio" incluir a unidade, os resultados são considerados como não tendo associação com a ocorrência da toxoplasmose (18).

RESULTADOS

A distribuição dos universitários estudados conforme o sexo e idade está apresentada na tabela 1, podendo verificar que 75,6% pertenciam ao sexo feminino e 24,4% ao sexo masculino. Esta distribuição já era esperada porque grande parte dos alunos pertencem aos cursos da área de Saúde e de Ciências Biológicas e a proporção de alunos segundo o sexo nesses cursos é parecida com as porcentagens observadas na amostra estudada. Quanto à faixa etária, houve predo-

mínio de jovens de até 25 anos, sendo a média de 21 anos. Os testes sorológicos detectaram 20 casos positivos (12,5%) no total de 160 amostras de soro. Todos os casos apresentaram resultado positivo no teste de HA, ELISA-IgG e IFI-IgG. Não houve nenhum resultado positivo para anticorpos IgM pela IFI, caracterizando infecções progressas. A distribuição da positividade sorológica em função da faixa etária está na tabela 2 e a frequência dos negativos, na tabela 3.

Quanto aos dados do questionário aplicado, todos, com exceção de um aluno, residiam na zona urbana. Os resultados dos dados coletados estão apresentados nas tabelas 4, 5 e 6. Não foi possível analisar alguns fatores incluídos no questionário, tais como o tipo de água consumida para beber, tipo de carne crua se bovina ou suína ou a influência do consumo de ovo cru devido ao baixo número ou ausência de respostas positivas.

Na pesquisa sobre fatores quanto ao convívio prévio ou atual com gato, hábito de comer carne bovina crua ou mal assada e contato com terra de jardim, estes não mostraram associação com a ocorrência da soropositividade, não se caracterizando, portanto, como fatores de risco no grupo estudado.

TABELA I
Distribuição dos universitários estudados por sexo e faixa etária

Faixa Etária	Feminino	%	Masculino	%	Total	%
até 20	57	35,6	18	11,3	75	46,9
21 a 25	58	36,3	19	11,8	77	48,2
26 a 30	5	3,1	2	1,3	7	4,3
31 a 35	0	0	0	0	0	0
36 a 40	0	0	0	0	0	0
41 ou maior	1	0,6	0	0	1	0,6
Total	121	75,6	39	24,4	160	100

TABELA II
Distribuição da frequência de positividade em diferentes faixas etárias de universitários

Faixa etária dos universitários	Amostras	Sorologia positiva	% positividade	IC 95%
até 20	75	7	9,3 ^A	2,7 - 15,9
21 a 25	77	9	11,68 ^B	4,5 - 18,85
26 a 30	7	4	57,1 ^C	20,5 - 93,7
31 a 35	0	0	0	
36 a 40	0	0	0	
41 ou maior	1	0	0	
TOTAL	160	20	12,5	7,4 - 17,6

Teste para diferença entre proporções
A e B: Z= -0,478
A e C: Z= -3,549
B e C: Z= -3,18

TABELA III
Distribuição dos resultados negativos para anticorpos anti-*T.gondii* nos universitários

Sexo	Estudantes	negativos	% de negativos
Feminino	121	106	87,6
Masculino	39	34	88
Total	160	140	87,5

TABELA IV
Conhecimento sobre a doença toxoplasmose em universitários do sexo feminino e masculino

Sexo	Universitários	Tem conhecimento	%	IC 95%
Feminino	121	54	44,6 %	35,8 - 53,4
Masculino	39	13	33,3%	18,5 - 48,1
Total	160	67	41,9%	34,3 - 49,5

Teste para diferença entre proporções
Z= 1,243. Não há diferença significativa em nível de 5%

TABELA V
Conhecimento sobre a doença toxoplasmose em universitários de diferentes cursos

Curso	Universitários	Conhecimento sobre toxoplasmose	%	IC 95%
Saúde e Ciências Biológicas	131	58	44,3	35,8 - 52,8
Outros cursos	29	9	31,0	14,2 - 47,8
Total	160	67	41,9	34,3 - 49,5

Teste para diferença entre proporções
Z= 1,3136. Não há diferença significativa em nível de 5%

TABELA VI
Associação das características com a soropositividade da toxoplasmose

Característica	nº de universitários	% de soropositivos	Odds Ratio	IC 95%
Contato atual ou anterior com gato				
Não	106	10		
Sim	54	10	2,18	0,84 - 5,62
Hábito de comer carne bovina crua ou mal assada				
Não	120	11,6		
Sim	37	16,2	1,46	0,52 - 4,13
Contato com terra de jardim				
Não	111	12,6		
Sim	38	10,5	0,82	0,25 - 2,65

DISCUSSÃO

A soropositividade de 12,5% no grupo de universitários, cuja idade média foi de 21 anos, é menor que as soroprevalências observadas por outros autores. Coelho (7) analisaram 160 doadores de sangue em Recife e observaram uma soropositividade de 18,2% em indivíduos menores de 20 anos. A positividade aumentava com a idade, apresentando 92,6% para faixa etária de 40 a 50 anos, sendo de 63,4% para mulheres e de 79% para homens. A maioria dos trabalhos publicados sobre prevalência estuda amostras segregadas, como, por exemplo, em 305 usuários de serviços de análises clínicas de Santo Ângelo, RS, foi observada soroprevalência de 45,7% (2). Em gestantes da Região do Grande São Paulo, Guimarães (14) encontraram 58,9% de positividade. A baixa positividade observada neste trabalho deve-se a vários fatores como o grau de escolaridade, bom nível sócio-econômico e boas condições de saneamento nas residências, pois 99,4% dos universitários residiam na região urbana com serviço de água e esgoto canalizado. Quanto ao tipo de água, 96,2% utilizavam água mineral ou filtrada para beber e somente 3,7% responderam que utilizavam

água não filtrada. Entretanto, não se pode inferir essa positividade para o restante dos universitários, uma vez que a amostra não foi escolhida aleatoriamente. Os 160 estudantes participaram do projeto movidos pelo interesse em saber da sua condição de imunidade e outros por terem gato como animal de estimação.

Ao agrupar os universitários em faixas etárias, observou-se que não houve diferença significativa entre os grupos de até 20 anos e o grupo de 21 a 25 anos ($z = -0,478$), porém esses dois grupos mostraram diferença quando comparados com o grupo de 26 a 30 anos ($Z = -3,549$ e $-3,18$) (tabela 2).

A positividade observada na faixa etária de 26 a 30 anos foi de 57,1% (20,5% - 93,7%), que é significativamente mais alta que as faixas etárias de 21-25 anos (11,7%, IC= 4,5-18,8) e de até 20 anos que mostrou 9,3% (IC= 2,7 -15,9) de positividade. A incidência da toxoplasmose aumenta com a idade, conforme comentado na literatura (6, 12, 13, 19).

O grau de conhecimento sobre a doença toxoplasmose não foi diferente entre homens e mulheres entrevistados e, também, não dependeu do tipo de curso que frequentavam. Aproximadamente 80% dos alunos pertenciam aos cursos da área de Saúde e de Ciências Biológicas, entretanto metade deles pertencia aos primeiros semestres do curso não tendo frequentado ainda disciplinas de Parasitologia, Imunologia Clínica ou de Saúde Pública.

A baixa positividade sorológica observada no presente estudo remete, por outro lado, ao alto índice de pessoas sem imunidade no meio universitário suscetíveis à exposição do toxoplasma. Na sua grande maioria composta por mulheres, jovens, na idade procriativa, esse grupo desconhecia essa condição.

Relatos de alguns surtos na região norte do Rio de Janeiro (3) e no Paraná (15) têm mostrado a importância da água como potencial veículo para transmissão. Neste projeto, não foi possível ver qualquer associação entre o tipo de água consumida pelos universitários e a frequência da soropositividade, pois no grupo soro positivo, nenhum indivíduo fazia uso de água não filtrada.

CONCLUSÃO

Na análise soropidemiológica realizada em 160 universitários, com idade média de 21 anos, observou-se uma soropositividade de 12,5% para anticorpos anti-*Toxoplasma gondii*, mostrando uma grande proporção de jovens que não possuem anticorpos protetores. A doença toxoplasmose era conhecida por 41,9% dos estudantes entrevistados. Verificou-se que a soropositividade aumenta com a faixa etária. No grupo estudado, não foi possível detectar associação do hábito de comer carne crua ou mal assada e do contato com gatos com a prevalência da toxoplasmose.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Prof^a. Josefa A. Alvarez pelo auxílio na análise estatística.

ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética da Universidade Presbiteriana Mackenzie, processo CEP número 955/02/07 e CAAE - 0006.0.272.000-07 junto ao SISNEP, tendo sido aprovado em 24 de abril de 2007.

REFERÊNCIAS

- 1- AMATO NETO, V., MEDEIROS, E. A. S., LEVI, G. C. & DUARTE, M. I. S. Toxoplasmose. 4.ed. São Paulo: Sarvier, 1995.154p.
- 2- BACCARIN, F. S. & OLIVEIRA, T. B. Prevalência de Toxoplasmose em pacientes atendidos no Laboratório Osvaldo Cruz em Santo Ângelo - RS. NewsLab 80: 78-88, 2007.
- 3- BAHIA-OLIVEIRA, L. M. G., JOPNES, J. L., AZEVEDO-SILVA, J., ALVES, C. C. F., ORÉFICE, F. & ADDISS, G. Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil. Emerg. Infect. Dis. 9:55-62, 2003.
- 4- BONAMETTI, A. M.; PASSOS, J. N., SILVA, E.M.K.; BORTOLIERO, A.L. Surto de toxoplasmose aguda transmitida através da ingestão de carne crua de gado bovino. Rev. Rev. Bras. Med. Trop. 30 (1): 1-8, 1997.
- 5- CAMARGO, M. E. Toxoplasmose. In: FERREIRA, A. W.; ÁVILA, S. L. M. Diagnóstico Laboratorial das Principais doenças Infecciosas e Auto-Imunes. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2001. P.278-288.
- 6- CAVALCANTE G. T., AGUILAR D. M., CAMARGO L. M., LABRUNA M. B., DE ANDRADE H. F., MEIRELES L.R., DUBEY J. P., THULLIEZ P., DIAS R. A. & GENNARI S. M. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* antibodies in humans from rural Western Amazon, Brazil. J Parasitol. 92 (3): 647-9, 2006.
- 7- COELHO, R. A.L., KOBAYASHI, M., CARVALHO JR, L. B. Prevalence of IgG antibodies specific to *Toxoplasma gondii* among blood donors in Recife, northeast Brazil. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo. 45 (4): 229-231, 2003.
- 8- DINIZ, E. M.A.; CAMARGO, M.E. & VAZ, F.A.C. Toxoplasmose congênita. In: DINIZ, E. M. A. & VAZ, F. A. C. Infecções congênitas e perinatais. São Paulo. Atheneu, 1991. p.31-72.
- 9- DOWNING, D. & CLARK, J. Estatística Aplicada. São Paulo: Saraiva, 2000.
- 10- DUPOUY-CAMET, J. Immunopathogenesis of toxoplasmosis in pregnancy. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. 5: 121-127, 1997.
- 11- FERREIRA, A. W. & CAMARGO, M. E. Toxoplasmosis and the laboratory: diagnosis and a constant striving for improvement. Rev. Inst. Med. trop.S. Paulo. 44 (3): 119-120, 2002.
- 12- FRANCISCO, F. M.; SOUZA, S. L. P.; GENNARI, S. M.; PINHEIRO, S. R.; MURADIAN, V. & SOARES, R. , M. Seroprevalence of toxoplasmosis in a low-income community in the São Paulo municipality, SP, Brazil. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo. 48 (3): 167-170, 2006.
- 13- GOLLUB, E. L., LEROY, V., CHÉNE, G. & WALLON, M. Effectiveness of health education on *Toxoplasma*-related knowledge, behaviour, and risk of seroconversion in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 136 (2): 137-145, 2008. Disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed. Acesso em 2/02/2008.
- 14- GUIMARÃES A. C., KAWARABAYASHI M., BORGES, M. M., TOLEZANO, J. E., & ANDRADE JÚNIOR H. F. Regional variation in toxoplasmosis seronegativity in the São Paulo metropolitan region. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 35 (6): 479-483, 1993.
- 15- MOURA, L., BAHIA-OLIVEIRA, L. M. G., WADA, M. Y., JONES, J. L., TUBOI, S. H., CARMO, E. H., RAMALHO, W. M., CAMARGO, N. J., TREVISAN, R., GRAÇA, R. M. T., SILVA, A. L., MOURA, I., DUBEY, J. P. & GARRETT, D. O. Waterborne toxoplasmosis, Brazil, from field to gene. Emerg. Infect. Dis. 12: 326-329, 2006.
- 16- MOURA, R. A. A., WADA, C. S., PURHIO, A. & ALMEIDA, T. V. Técnicas de Laboratório. 3. ed. São Paulo: Atheneu. 1998.
- 17- PEDREIRA, D. A. .L. Toxoplasmose. In: Repercussões Perinatais das Doenças Infecciosas na Gestação. SEGRE, C. A. M.; PORTO, A.G.M. (orgs). Centro de Estudos Einstein, São Paulo, 1999.
- 18- PEREIRA, M. G. Epidemiologia. Teoria e Prática. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1995 (10^a. Reimpressão, 2006)
- 19- SOUZA, W. J., COUTINHO, S. G., LOPES, C. W. , SANTOS, C. S., NEVES, N. M. & CRUZ, A. M. Epidemiological aspects of toxoplasmosis in school-children residing in localities with urban or rural characteristics within the city of Rio de Janeiro, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 82 (4): 475-482, 1987.
- 20- SPALDING, S. M.; AMENDOEIRA, M. R. R.; RIBEIRO, L. C.; SILVEIRA, C.; GARCIA, A. P.; CAMILLO-COURA, L. Estudo prospectivo de gestantes e seus bebês com risco de transmissão de toxoplasmose congênita em município de Rio Grande do Sul. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 36 (4), 2003. Disponível em www.scielo.br. Acesso em 25/4/2004.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Dra. Yashimi Imoto Yamamoto
Praça da Consolação, 986
CEP. 01302-907 São Paulo - SP
E-mail: yoshimi@mackenzie.br

Desvendando a psoríase

Revealing the psoriasis

Ana Paula Rodrigues¹ & Raquel Maria Teixeira²

RESUMO - Apesar de pouco conhecida, a psoríase é uma doença crônica inflamatória da pele bastante comum que atinge em torno de 2% da população mundial. Possui aspectos multipatogênicos com envolvimento genético, imunológico e de fatores ambientais. Caracteriza-se principalmente por hiperproliferação dos queratinócitos e infiltrado leucocitário na epiderme e pela expansão vascular e alteração na produção de citocinas na derme. As áreas afetadas podem causar incômodo físico e também problemas no convívio social afetando a qualidade de vida, pois apesar da doença não ser contagiosa, os pacientes sentem-se constrangidos devido à aparência provocada pelas lesões. O diagnóstico é baseado no histórico e na clínica do paciente, contudo pode-se utilizar a biópsia para confirmação. A prevenção consiste apenas em retardar as recidivas. O tratamento, que utiliza agentes terapêuticos tópicos ou sistêmicos, biológicos e foto/quimioterapia, não visa cura, apenas mantém a doença em remissão melhorando o bem estar do paciente. A escolha do tratamento vai depender da apresentação e severidade da doença, do custo benefício e da vontade por qualidade de vida do paciente.

PALAVRAS-CHAVE - psoríase, queratinócitos, linfócitos T.

SUMMARY - Although little known, psoriasis is a common inflammatory chronic skin disease that reaches around 2% of the worldwide population. It has multipathogenic aspects with genetic involvement, immunological and environment factors. The main characteristics of psoriasis are hiperproliferation of the keratinocytes and lymphocytes infiltrated in the epidermis, and the vascular expansion and alteration in the production of cytokines in the derme. The affected areas can also cause physical discomfort and social ability problems, affecting the quality of life. Even though the disease is not contagious, patients tend to feel awkward due to the skin appearance, as a result of the injuries. The diagnosis is based on the description and on the clinic symptoms of the patient; however the biopsy for confirmation can be also used. The prevention consists only on delaying the returns. The treatment that uses topical or systemic therapeutical agents, biological and photo/chemotherapy, does not aim at cure, only at keeping the disease in remission improving the welfare of the patient. The choice of the treatment depends on the presentation and severity of the disease, the cost/benefit, and the desire for quality of life of the patient.

KEYWORDS - psoriasis, keratinocytes, T lymphocytes.

INTRODUÇÃO

A Psoríase (do grego psoriasis = erupção sarenta) já era conhecida desde os tempos mais remotos, existindo sua descrição e tratamento no Papiro de Ebers datado de 1550 a.C (PITA, 2003). Por mais de mil anos foi confundida com a lepra (Hanseníase) e somente no século XVIII foi diferenciada (Centro Brasileiro de Psoríase - CBP, 2007).

No século XIX, acreditava-se que a psoríase era um processo de regulação anormal do crescimento dos queratinócitos ou de origem inflamatória, mas isso mudou em 1970, quando desenvolvimentos na imunologia celular indicavam uma participação das células sangüíneas na psoríase. A partir de 1982, outras investigações mostraram a presença e importante função das células T nas lesões da psoríase. Assim, a doença passou a ser vista como uma desordem imune baseado em detecções imuno-histológicas de anticorpos e complemento depositados na placa córnea da pele psoriática (BOS e RIE, 1999).

A pele contém uma variedade de tipos celulares e mediadores que juntos constituem seu sistema imune e desenvolvem a proteção do corpo humano contra agentes externos (BOS *et al*, 2006). Embora a ativação do sistema imune seja um fenômeno de proteção que visa remover antígenos, tantos mecanismos mediados por células podem resultar em dano inflamatório crônico ao tecido e iniciar um estado patológico como o da psoríase (GALADARI; SHARIF; GALADARI, 2005).

As características da psoríase, como a hiperproliferação de queratinócitos, inflamação e neovascularização, refletem a interligação patológica entre queratinócitos e as células imunes. Todas essas células imunes com os queratinócitos contribuem para o desenvolvimento da inflamação crônica da pele através da produção de citocinas (PELC; MARCINKIEWICZ, 2007).

A psoríase atinge cerca de 2 % da população mundial, havendo regiões com maior incidência, por exemplo, a Finlândia com aproximadamente 2,8 %, e povos com prevalência muito baixa ou inexistente, como os esquimós, mongóis e povos no oeste da África. Nos EUA há mais de sete milhões de pessoas e no Brasil, talvez, mais de três milhões. Assim mesmo, ainda é pouco divulgada na mídia e pelos serviços de saúde (Centro Brasileiro de Psoríase - CBP, 2007).

A Psoríase é, então, uma doença crônica onde os pacientes apresentam exacerbações, remissões ou lesões recorrentes (GALADARI; SHARIF; GALADARI, 2005) que podem estar localizadas nos cotovelos, joelhos, pés, mãos, região sacra e couro cabeludo. Em outros casos, as lesões podem se espalhar por todo o corpo (PITA, 2003).

O tipo mais comum da doença é a psoríase em placa ou vulgar, ocorrendo em mais de 80% dos casos. Já a psoríase gutata ocorre em aproximadamente 10% dos pacientes e a psoríase eritrodérmica e pustular em menos de 3% cada uma (RIE; GOEDKOOP; BOS, 2004). As unhas podem ser afetadas e, em 8 a 10% dos casos as articulações, causando a psoríase artropática (PITA, 2003).

A patogênese da psoríase permanece incerta. Entretanto, a presença de linfócitos T tipo 1 na fase inicial da doença e a resposta as terapias que tem como alvo as células T sugerem que essas células estão relacionadas a patogênese da doença (PELC; MARCINKIEWICZ, 2007).

A ação dos linfócitos T na patogênese da psoríase pode ser descrita em três eventos: ativação, migração dessas células para a pele e ações variadas das citocinas liberadas na derme e epiderme (MYERS; GOTTLIED; MEASE, 2006).

A ativação inicial das células T requer estimulação do receptor de células T (TCR) pelo Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC I ou II) nas células apresenta-

Recebido em 01/08/2008

Aprovado em 12/11/2009

¹Aluna da disciplina Estágio Supervisionado 10ª fase do curso de Farmácia-Análises Clínicas-UFSC. ²Profª Drª do Departamento de Análises Clínicas (ACL), Centro de Ciências da Saúde (CCS), Universidade Federal de Santa Catarina

doras de antígenos (APCs) (RIE; GOEDKOOOP; BOS, 2004). As APCs são grandes ativadoras de células T que expõe o receptor correto para o antígeno que possui internalizado. Essa é uma estimulação antígeno-específica (GALADARI; SHARIF; GALADARI, 2005).

A adesão das células T com as APCs é facilitada pela interação de moléculas de superfície. Após a ativação via TCR, um segundo sinal, não antígeno-específico, é necessário para completar a ativação. A simultaneidade desses sinais é essencial para a ativação das células T e se esse sinal coestimulatório é inibido, as células T podem se tornar não responsivas ou anérgicas (RIE; GOEDKOOOP; BOS, 2004). Quando ativadas, as células T expressam novas moléculas em sua superfície e tornam-se células T efetoras, de memória. Então elas migram para a origem do agente desencadeante e ajudam a eliminá-lo através da síntese e liberação de várias citocinas (SABBAG, 2006).

Existem várias modalidades de tratamento para psoríase, agentes terapêuticos tópicos ou sistêmicos, biológicos e foto/quimioterapia. A escolha da terapia vai depender da extensão e severidade da doença, da segurança dos agentes terapêuticos, acessibilidade ao tratamento, viabilidade econômica, qualidade de vida e vontade do paciente quanto ao tipo de terapia (GALADARI; SHARIF; GALADARI, 2005). Embora esta afecção não seja contagiosa nem mortal deixa as suas vítimas desamparadas e diminuídas tanto a nível social e profissional como na vida privada, especialmente nas relações sexuais. Como não tem cura, o tratamento visa diminuir as lesões e prolongar o tempo das recidivas melhorando a qualidade de vida do paciente e conseqüentemente seu convívio social (PITA, 2003).

A psoríase é uma doença de aspectos multipatogênicos não definitivamente estabelecidos. A história e a literatura trazem registros de diferentes personagens submetidos a grandes traumas ou grandes paixões que as refletem em sua saúde física. Pesquisas recentes vêm confirmando essa correlação entre o sistema imune e o sistema nervoso central sem, no entanto, que se consiga determinar se essa correlação ocorre no desencadeamento da doença, evolução, ou ambos. Assim, confrontam-se interações entre processos psicológicos, sistema nervoso central e pele (PATRÚS; SANTOS, 1993).

A função normal da pele é proteger o corpo. As células epiteliais são programadas para o crescimento com o objetivo de renovar a pele de forma contínua, lenta, invisível. Esse ciclo de renovação leva aproximadamente um mês - do nascimento a morte das células. Na pele lesionada é desencadeado um processo chamado maturação regenerativa, onde as células são produzidas numa taxa mais alta, ocorre aumento da irrigação sanguínea e inflamação local (SABBAG, 2006).

Na psoríase a regeneração da pele está alterada. Os queratinócitos mudam do programa de crescimento normal para o de maturação regenerativa acelerando o processo. Assim, as células são produzidas e levadas à superfície sem que haja tempo para descamação das células mortas, as quais se acumulam formando as lesões típicas da doença. As placas esbranquiçadas que cobrem as lesões são compostas por células mortas e a eritrodermia pelo aumento da irrigação sanguínea (PITA, 2003).

Embora seja reconhecida que a hiperproliferação dos queratinócitos associada à diferenciação epidérmica anormal seja a causa primária da psoríase, o motivo para tanta multiplicação das células não está precisamente determinado. Entretanto, sabe-se que os queratinócitos são estimulados a proliferar com a ativação do sistema imune (GALADARI; SHARIF; GALADARI, 2005), por isso, a hipótese mais aceita para a psoríase atualmente é que seja uma doença ativada pelo sistema imune inato (BOS, 2006).

Qualquer forma de infecção ou dano na pele seja por radiações ou traumas, inicia a transmissão de sinais do tecido lesado para o sistema imune (GALADARI; SHARIF; GALADARI, 2005). O estresse, medicamentos, álcool, obesidade, fumo e clima também podem desencadear ou agravar a psoríase (FRY; BAKER; POWLES, 2006), bem como anormalidades constitutivas dos queratinócitos podem liderar perturbações nas interações queratinócitos-linfócitos T, e conseqüentemente uma reação inflamatória com recrutamento de células T ativadas (BACHELEZ, 2005).

Com relação a aspectos imunológicos, a psoríase é considerada um processo inflamatório onde a proliferação epidérmica ocorre como resultado da estimulação de queratinócitos por citocinas secretadas por linfócitos T ativados. Aumento da infiltração de células T é ainda causado por uma resposta desregulada ou uma contínua ativação das APCs. Os antígenos causadores dessa estimulação constante podem ser bacterianos, virais (retrovírus) ou proteínas dos próprios queratinócitos (auto-reatividade) (GALADARI; SHARIF; GALADARI, 2005).

Infecção de garganta por estreptococo β hemolítico é o único fator externo que tem sido associado com convicção a indução e/ou agravamento da psoríase. As toxinas do estreptococo podem atuar como superantígenos, resultando em uma complexa cascata de ativação de células T, células de Langerhans e queratinócitos (PELC; MARCINKIEWICZ, 2007).

Peptidoglicanos (PG) são os maiores constituintes da parede celular e tem sido demonstrado que os PG estreptocócicos induzem respostas de células T. Nota-se também que células contendo PG estão significativamente aumentadas na derme e que uma proporção destas células são macrófagos. É possível que organismos estreptocócicos após serem lisados por enzimas das células imunes liberem PG que são fagocitados por macrófagos que se dirigem aos tecidos, inclusive pele (FRY; BAKER; POWLES, 2006).

Existem indicações de que algumas doenças anti-inflamatórias de pele como a psoríase, podem ser mediadas por estresse oxidativo. Os queratinócitos da pele normal são os primeiros alvos de agentes pró-oxidantes, ao mesmo tempo expressam heme oxigenase (HO), uma enzima que pode ser envolvida na proteção das células contra o estresse oxidativo. Além de sua propriedade antioxidante, a enzima HO tem propriedades anti-inflamatórias e de citoproteção. Uma grande expressão de HO é observada na pele psoriática. Entretanto, o papel da HO na psoríase permanece incerto existindo apenas a hipótese da existência de um desequilíbrio no sistema oxidante-antioxidante (PELC; MARCINKIEWICZ, 2007).

Um fator desencadeador da psoríase bem conhecido é o "fenômeno isomórfico de Koebner", que é o desenvolvimento de lesões psoriáticas em pele não lesionada após uma irritação inespecífica ou trauma local, o que ativa múltiplas vias inflamatórias desencadeando a doença (BOS, 2006). Outros fatores incluem infecções estreptocócicas, estresse emocional, medicamentos (beta-bloqueadores e sais de lítio, benzodiazepínicos, nitratos orgânicos, inibidores da enzima conversora de angiotensina, anti-inflamatórios não esteroidais), álcool, obesidade, fumo e clima (FRY; BAKER; POWLES, 2006).

Psoríase é então, uma doença papulo-escamosa crônica, recorrente, imuno-mediada, que apresenta morfologia, distribuição, severidade e curso variável (MYERS; GOTTLIED; MEASE, 2006) (LANGLEY; KRUEGER; GRIFFITHS, 2007). A remissão espontânea é relativamente rara (BOS, 2006) e ocorre em ambos os sexos (FRY; BAKER; POWLES, 2006). Essa doença afeta pele, unhas, couro cabeludo, membra-

nas mucosas e articulações (BOS e RIE,1999). Pode ser localizada ou afetar todo o corpo e apresenta ou não sintomas como prurido ou queimação (LANGLEY; KRUEGER; GRIFFITHS, 2007).

A prevalência da psoríase varia de 1 a 3% na população mundial. (MYERS; GOTTLIED; MEASE, 2006) e aumenta com a idade. (RIE; GOEDKOOP; BOS, 2004) Tende ainda a ser mais freqüente em altas do que em baixas latitudes e em pessoas brancas (caucasianos) do que em negras ou asiáticas (FRY; BAKER; POWLES, 2006).

Segundo alguns estudos, a psoríase pode apresentar-se em qualquer idade, embora tenham revelado uma distribuição bi-modal na idade dos pacientes acometidos (MYERS; GOTTLIED; MEASE, 2006). A principal idade da primeira manifestação costuma ser entre 15-20 anos com um segundo pico de ocorrência entre 55-60 anos, ambos os casos com apresentações clínicas distintas (LANGLEY; KRUEGER; GRIFFITHS, 2007).

A forma mais jovem da doença - antes dos 40 anos - corresponde a mais de 75% dos casos (LANGLEY; KRUEGER; GRIFFITHS, 2007) e está associada muitas vezes a histórico familiar positivo e mostra-se mais instável, afetando uma maior extensão do corpo, com maior freqüência do envolvimento das unhas e alta incidência de psoríase gutata, além de um grande envolvimento psicológico. Entretanto, pacientes com desenvolvimento tardio (acima dos 30 anos) tem curso menos severo, mais estável e com maior incidência de psoríase palmoplantar pustulosa (MYERS; GOTTLIED; MEASE, 2006).

As lesões na psoríase são distribuídas na pele, cotovelos, joelhos, cabeça, área lombosacral, couro cabeludo, dobras do corpo, unhas. Apesar das lesões exibirem características específicas, apresentam-se de várias formas dependendo da atividade, localização e severidade da doença. Essas diferentes formas podem ser localizadas ou dispersas e desenvolverem um curso variável apresentando-se como agudas ou crônicas (LANGLEY; KRUEGER; GRIFFITHS, 2007).

A apresentação usual é uma lesão bastante delimitada com presença de escamas esbranquiçadas na superfície, sob as quais existem eritemas e algumas vezes lesões pustulares de grande extensão (BOS e RIE,1999). Morfologicamente fala-se em paraqueratose e espessamento da epiderme devido a hiperproliferação, plexo vascular dérmico proeminente e um denso infiltrado perivascular de linfócitos, macrófagos e células dendríticas (RIE; GOEDKOOP; BOS, 2004).

As lesões na psoríase são diferenciadas de outras por serem classicamente bem definidas. Entretanto, existem outras doenças papulo-escamosas, como a pitiríase rósea e infecções por *Tinea cruris*, que devem ser consideradas no momento do diagnóstico diferencial (LANGLEY; KRUEGER; GRIFFITHS, 2007).

Tipos de psoríase

Baseado no local da lesão e em suas características clínicas, a psoríase é dividida em diferentes tipos.

• Psoríase vulgar ou em placas:

É o tipo mais comum da doença e manifesta-se por placas redondas ou ovais, de tamanhos variados, bem delimitadas, avermelhadas, com escamas secas e aderentes prateadas ou acinzentadas (PITA, 2003). Um anel esbranquiçado, conhecido como anel de Woronoff, pode ser observado cercando a placa psoriática. (MYERS; GOTTLIED; MEASE, 2006). As áreas mais afetadas são cotovelos, joelhos, couro cabeludo, região lombo-sacra e umbigo (BEZERRA, 2007).

• Psoríase gutata:

É caracterizada por pequenos pontos avermelhados em for-

mato de pequenas gotas. Ocorrem principalmente no tronco, braços e pernas. Costuma ser desencadeada após uma infecção estreptocócica ou viral do trato respiratório superior, amigdalite, gripe, varíola, imunizações, trauma físico, estresse emocional ou administração de fármacos antimaláricos (PITA, 2003). Ocorre principalmente em crianças, adolescentes e adultos jovens e tem bom prognóstico. As erupções persistem por volta de dois meses e, em geral, clareiam após esse período, mas caso não ocorra esse clareamento, pequenas pápulas podem aumentar e transformarem-se em lesões persistentes (FRY; BAKER; POWLES, 2006).

• Psoríase palmoplantar:

Cerca de 12% dos pacientes podem desenvolver a psoríase somente nas mãos e pés. As placas geralmente são bem delimitadas e podem ser tanto finas como espessas, provocando fissuras e dor, atingindo apenas pequenas áreas de maior atrito ou sua totalidade (SABBAG, 2006).

• Psoríase inversa:

Apresenta um padrão inverso aos outros tipos de lesões. Localiza-se nas zonas das dobras cutâneas: axilas, virilha, embaixo das mamas, dobra do cotovelo, dobra do joelho. Caracterizam-se por lesões mais úmidas, planas e inflamadas sem escamação e particularmente sujeitas à irritação devido ao atrito e ao suor (PITA, 2003). Essas lesões são eritematosas, com placas brilhantes sem escama que podem confundir com intertrigo e infecções por *Candida* e dermatofitos (MYERS; GOTTLIED; MEASE, 2006).

• Psoríase eritrodérmica:

Normalmente a psoríase eritrodérmica caracteriza-se por lesões generalizadas, abrangendo extensas áreas do corpo ou sua totalidade aparece sobre a pele como uma vermelhidão e escamação fina, freqüentemente acompanhada por prurido intenso e dor, podendo ocorrer inchaço (PITA, 2003). O aspecto da lesão pode ser confundido com o de um indivíduo acometido de queimaduras, em função do comprometimento da pele (BEZERRA, 2007).

• Psoríase pustular:

Caracteriza por pústulas estéreis sobre a pele. Não é uma doença infecciosa, portanto não é contagiosa, pois, o pus consiste de glóbulos brancos acumulados. Pode se localizar em certas áreas do corpo tais como mãos, pés ou pode se generalizar. Tende a manifestar-se em 3 fases cíclicas: eritema (vermelhidão), formação de pústulas e descamação da pele (PITA, 2003).

• Psoríase ungueal:

Em até 90% dos casos a psoríase pode envolver as unhas, correspondendo a um grande estigma da doença, pois interfere nas relações sociais e atividades de trabalho (PITA, 2003). As alterações ungueais observadas nos pacientes com psoríase dependem do local da unha envolvido (RICH; RICHARD, 2005) e podem ser caracterizadas por depressões cupuliformes e puntiformes (*pitting*), descoloração, hipequeratose subungueal, estrias longitudinais e onicolise (MARQUES *et al*, 1981).

• Psoríase artropática:

A psoríase artropática é uma doença inflamatória das articulações do corpo que pode causar deformidades – muitas vezes permanente – exigindo diagnóstico preciso e tratamento precoce. Seu desencadeamento se dá por meio de um fator ambiental, como uma infecção ou pelo fenômeno de Koebner. Quase sempre está associada a psoríase de pele ou unha, embora possa aparecer sem nenhum sinal externo, o que dificulta o diagnóstico (SABBAG, 2006). Quando está presente a psoríase artropática nos dedos das mãos, as chances para se encontrar psoríase nas unhas é maior que 86% (RICH; RICHARD, 2005).

Influências da genética

Psoríase é uma desordem genética onde fatores ambientais como infecções podem ter importante papel na sua apresentação (LANGLEY; KRUEGER; GRIFFITHS, 2007). Com base nisso, a severidade e a localização das lesões podem diferir entre indivíduos e populações (GALADARI; SHARIF; GALADARI, 2005).

Em algumas populações, doenças como psoríase são raras. Isso pode ser explicado assumindo-se que essa desordem está associada a alelos HLA (Antígeno Leucocitário Humano) raros nessas populações. Entretanto, em outras populações onde a psoríase também é incomum, existe alta prevalência do mesmo alelo. Uma explicação para a baixa prevalência da doença seria a interferência de fatores ambientais ou pouca exposição de determinada população a infecções, sobretudo quando moram em ambientes pouco urbanizados. Populações urbanizadas sofrem pressão evolutiva e isso pode resultar em mudança de um conjunto de genes - genes polimórficos - que selecione para uma resposta imunológica aumentada já que esta oferece proteção relativa, porém imediata, contra infecções. Todavia, pode resultar não apenas em diminuição do número de infecções, mas em hipersensibilidade do sistema imune inato (BOS, 2006). Além dos fatores externos, associa-se a doença com uma maior predominância entre certas classes de Antígenos Leucocitários Humanos (HLAs). Os mais frequentes incluem HLA-B13, HLA-Bw57, HLA-Cw6 e HLA-DR7 (MYERS; GOTTLIED; MEASE, 2006). Entretanto, a mais forte associação é com o Cw6 que tem incidência entre 45 a 86% em estudos com Caucasianos (FRY; BAKER; POWLES, 2006).

Psoríase não é uma doença homogênea geneticamente, mas é a única doença inflamatória crônica com uma forte associação ao HLA-C (PELC; MARCINKIEWICZ, 2007). A presença do antígeno HLA-Cw6 eleva o risco para desencadear a doença em 9 a 15 vezes no portador (PONZIO, 1992).

No HLA estão localizados diversos genes de produtos que estão envolvidos na patogênese da psoríase como componentes do complemento, TNF- α e β e genes que estão envolvidos em apresentação de antígenos (BOS; RIE, 1999). Do ponto de vista imunológico, uma anormalidade em nível do MHC classe I, molécula HLA-Cw6, pode resultar em seu reconhecimento como antígeno estranho pelo MHC de classe I restrito as células T CD8 resultando em doença auto-imune. Entretanto, o MHC de classe I é expresso em todas as células nucleadas e a restrição na psoríase a queratinócitos sugere envolvimento de antígenos ou superantígenos locais (BOS e RIE, 1999).

As características clínicas têm sido associadas também ao Cw6 e observa-se que pacientes com esse alelo têm geralmente o início da doença mais cedo, erupções do tipo gutata, aumento da severidade e histórico familiar positivo (FRY; BAKER; POWLES, 2006). A propósito, a predisposição genética da psoríase é evidenciada pela incidência da doença entre parentes, sobretudo, gêmeos (MYERS; GOTTLIED; MEASE, 2006).

Mesmo havendo um componente genético, isso não significa que a psoríase seja necessariamente hereditária. Cerca de 50 a 60% dos pacientes não possui registro de psoríase em sua família, o que significa que mesmo que os pais não tenham psoríase a doença pode se manifestar (BEZERRA, 2007), ou seja; a psoríase não obedece aos padrões clássicos de herança genética (PONZIO, 1992).

A imunopatogênese da psoríase

Elementos celulares e humorais do sistema imune da pele

mostram-se hiper regulados nas lesões de psoríase. A ligação entre a imunidade adaptativa e inata é invariável e o resultado pode ser estimulação persistente da imunidade inata (BOS, 2006).

Embora não esteja uniformemente definido o modo de ativação e infiltração das células T nas lesões da psoríase, existem duas diferentes possibilidades, por interação com as APCs ou com os queratinócitos (BOS; RIE, 1999).

A ativação inicial das células T requer estimulação do receptor de células T (TCR) pelo Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC I ou II) nas células apresentadoras de antígeno (APCs). Essa é uma estimulação antígeno-específica. Após a ativação via TCR, um segundo sinal - sinal co-estimulatório não antígeno-específico é necessário para completar a ativação. Esses sinais co-estimulatórios resultam da interação entre moléculas na célula T e seus ligantes nas APCs. A simultaneidade desses sinais é essencial para a ativação das células T e se esse sinal co-estimulatório é inibido, as células T podem se tornar não responsivas ou anérgicas (RIE; GOEDKOOP; BOS, 2004).

Na epiderme, as células apresentadoras de antígeno (APCs), como as células de Langerhans (LCs), capturam, internalizam e processam o antígeno (auto-antígeno ou superantígeno) apresentando-o na superfície. Com isso, as LCs também adquirem um número de receptores na superfície e moléculas de adesão, como a ICAM-1. Essas LCs agora maduras iniciam a estimulação de células T nos linfonodos (GALADARI; SHARIF; GALADARI, 2005).

Nos linfonodos, as APCs/LCs apresentam sua informação a linfócitos auxiliares (Th) CD4⁺ e CD8⁺. O contato entre as APC e as células T é criado pela molécula de adesão ICAM-1 e ao Antígeno associado à função de leucócito - LFA-3 na APC e com LFA-1 e CD2 nas células T, respectivamente (MYERS; GOTTLIED; MEASE, 2006).

Uma vez ativadas, as células T obtêm na superfície proteínas específicas necessárias para a migração dos linfonodos e vasos sanguíneos para tecidos extranodais (RIE; GOEDKOOP; BOS, 2004). Tanto as células T de memória como as efetoras são liberadas dos linfonodos, onde circulam para migrar até a pele. A interação entre LFA-1 na célula T, ICAM-1 e moléculas de adesão da célula vascular nas células endoteliais é que permite uma forte adesão e diapedese através da parede vascular (MYERS; GOTTLIED; MEASE, 2006).

Primeiro, as células T devem ser carregadas lentamente pelo sangue para que sejam imobilizadas e atravessem o endotélio. Esse processo é mediado pelo Antígeno Linfocitário Cutâneo (CLA), que é uma molécula de adesão expressa na superfície de células T ativadas a qual permite através de interações com selectinas que as células T exponham citocinas que ativam suas proteínas de superfície facilitando a diapedese. Pele lesionada ou não, em pacientes com psoríase tem essas moléculas de adesão hipereguladas (RIE; GOEDKOOP; BOS, 2004).

A migração das células T ao local onde está o antígeno na pele inflamada é o próximo passo na patogênese da psoríase. As células T adquirem uma molécula de adesão que assessora a sua ligação às células endoteliais, com subsequente entrada na pele. O processo envolve liberação de quimioquinas e ligação das integrinas como as moléculas de adesão das células vasculares - ICAM-1 e LFA-1 (GALADARI; SHARIF; GALADARI, 2005).

Logo após a diapedese, células T da própria pele migram para derme e epiderme em resposta a gradientes quimiotáticos. As citocinas que reforçam o processo quimiotático são produzidas por células endoteliais, queratinócitos, monócitos e células de Langerhans e a liberação dessas é estimu-

lada por INF- γ e TNF- α (RIE; GOEDKOOOP; BOS, 2004). Uma vez na derme, as células Th1 e T citotóxicas liberam altos níveis de INF- γ , TNF- α . Isso vai induzir as moléculas de adesão (ICAM-1) e proteínas do MHC de classe II nos queratinócitos. As células intra-epidérmicas iniciam a hiperproliferação de queratinócitos, o que acelera o crescimento epidérmico (GALADARI; SHARIF; GALADARI, 2005). Há controvérsia com respeito ao aumento da renovação da epiderme na psoríase. Analisando fenotipicamente as células da epiderme de uma pele com psoríase, alguns autores acreditam que a hiperproliferação epidérmica pode também ser resultado de um aumento no conjunto de células tronco - *stem cells* - dos queratinócitos. Outros autores por sua vez, acreditam ser conseqüência de um aumento no número de ciclos celulares e não de *stem cells*. Os fatores de crescimento responsáveis pela proliferação podem vir de uma variedade de células, incluindo fatores de crescimento autócrinos e parácrinos dos próprios queratinócitos. Na verdade, é provável que exista uma mistura de fatores inibitórios e estimulantes (BOS e RIE, 1999).

Diagnóstico

O diagnóstico da psoríase em geral é simples e baseia-se apenas no histórico do paciente e sua clínica, mas se necessário pode-se fazer biópsia para confirmação (SABBAG, 2006). Os testes laboratoriais não têm grande utilidade, a não ser como auxiliar no diagnóstico diferencial (Sociedade Brasileira de Dermatologia - SDB, 2006). A observação de características como bordas externas bem delimitadas ou com halo esbranquiçado (sinal de Woronoff); escamas espessas e prateadas (sinal da vela); inflamação; presença de pontos de sangramento após raspagem (sinal do orvalho sangrante ou de Auspitz) são aspectos que auxiliam no diagnóstico diferencial da psoríase (CBP, 2007).

Diagnóstico Diferencial

A psoríase pertence ao grupo de doenças de pele chamadas eritemato-escamosas devido às áreas avermelhadas que escamam, por isso mesmo o quadro clínico da psoríase sendo bastante típico de outras doenças da pele pode apresentar características semelhantes dificultando o diagnóstico (SABBAG, 2006). Dentre as doenças que devem ser consideradas no momento do diagnóstico diferencial estão as dermatites seborréica e de contato, eczemas, pitiríase rósea, sífilis secundária, micoses, intoxicações, líquen simples crônico, parapsoríase retardando o diagnóstico definitivo ou afetando sua evolução por uso inadequado de medicamentos (CBP, 2007; SDB, 2006). Cada tipo de psoríase, de acordo com suas características, pode assemelhar-se a diferentes patologias. A psoríase ungueal, por exemplo, pode ser confundida com micoses (onicomicoses), mas o exame micológico direto e a cultura para fungos podem encaminhar para um diagnóstico correto. A forma mais leve de psoríase no couro cabeludo, por sua vez, pode confundir-se com dermatite seborréica ou caspa. A psoríase gutata aparenta quadros de alergias ou intoxicações. Já a psoríase palmoplantar pode ser confundida com alergias (dermatites de contato ou atópicas) ou micoses como as causadas por *Tineas*. Doenças como neoplasias, dermatites atópica ou seborréica, quadros infecciosos ou metabólicos podem ser confundidos com a psoríase eritrodérmica. Na psoríase pustular generalizada sintomas como febre, mal-estar, fraqueza, calafrio e taquicardia podem remeter a uma bacteremia, por isso deve-se realizar

hemocultura. A artrite psoriática deve ser diferenciada de doenças como a espondilite anquilosante, síndrome de Reiter e artrite reumatóide (SABBAG, 2006) momento em que o laboratório de imunologia pode ser útil.

Prevenção

Não se pode impedir que um indivíduo tenha psoríase já que suas causas ainda não estão totalmente esclarecidas e, na maioria dos casos, já nasce com uma programação genética para ter ou não a doença. Entretanto os portadores da doença podem prevenir novas recaídas ou o agravamento das lesões das seguintes formas:

- Evitando o estresse, queimaduras, cortes e traumas na pele;
- Tratando rapidamente das infecções que surgirem, sobretudo da garganta;
- Minimizando o uso de medicamentos que agravam a psoríase, como antiinflamatórios não-esteroidais, antimaláricos, beta-bloqueadores, antidepressivos, imunossupressores e corticosteróides por via oral ou injetável;
- Hidratar diariamente a pele;
- Evitar raspar as lesões, pois o traumatismo é um dos fatores desencadeantes da patologia (PITA, 2003).

Tratamento

Não existe cura para psoríase. A estratégia do tratamento é minimizar a severidade da lesão melhorando a qualidade de vida do paciente (PELC; MARCINKIEWICZ, 2007). Há um grande leque de tratamentos para a psoríase, sendo fundamental primeiramente o diagnóstico diferencial de forma a afastar a possibilidade de outras patologias (BEZERRA, 2007). As diferentes opções de tratamento para psoríase variam quanto a modalidade, mecanismo de ação, toxicidade e eficácia. A escolha da terapia mais adequada é influenciada pela severidade e localização da doença; eficácia, tempo de uso e efeitos colaterais do medicamento; acessibilidade ao tratamento além da preferência do paciente e sua qualidade de vida (MYERS; GOTTLIED; MEASE, 2006). Contudo, atualmente é consenso entre dermatologistas em psoríase que o melhor resultado tem-se ao combinar tratamentos e fazer um rodízio de tipos de tratamentos em cada nova crise (SABBAG, 2006).

Quanto ao mecanismo de ação, as terapias para psoríase são formuladas para atuarem em diferentes pontos específicos de sua patogênese:

- Supressão da ativação das células T;
- Bloqueio da estimulação dos receptores de células T ou da co-estimulação;
- Modulação da proliferação de células T;
- Controle da migração e adesão de células T;
- Alteração do balanço de citocinas e neutralização do efeito daquelas circulantes (GALADARI; SHARIF; GALADARI, 2005).

A primeira linha de terapia inclui aplicação de agentes terapêuticos tópicos que afetam a proliferação e produção de mediadores inflamatórios envolvidos na patogênese da inflamação na pele (PELC; MARCINKIEWICZ, 2007). É fundamental também usar diariamente hidratantes ou substâncias que ajudem a manter a pele hidratada e com menos escamas (SDB, 2006).

Embora o tratamento tópico seja eficiente para muitos pacientes, aproximadamente 20% necessitam de medicamentos sistêmicos adicionais que apresentam potencial para sérios efeitos colaterais como hepato e nefrotoxicidade, teratogenicidade e câncer de pele, o que limita seu uso

por longos períodos. Outro problema na administração sistêmica no caso dos corticosteróides é a possibilidade de exacerbar as lesões na pele após o desuso da medicação, por isso esse tipo de terapia é, quando possível, desaconselhada (RIE; GOEDKOOOP; BOS, 2004).

Em geral, para casos mais suaves, existem terapias com corticosteróides tópicos, análogos de vitamina D3, retinóides, ácido salicílico, antralina, tazarotene. Já para a doença moderada a severa usa-se foto/quimioterapia, e tratamentos sistêmicos com imunossuppressores e biológicos (MYERS; GOTTLIED; MEASE, 2006).

Tradicionalmente, a severidade da psoríase é mensurada usando vários score para os sintomas. O sistema de pontuação (score) mais usado na psoríase é o Índice de Área e Severidade da Psoríase (PASI - Psoriasis Area and Severity Index), no qual o corpo é dividido em 4 regiões: cabeça e pescoço, tronco, extremidades superiores e inferiores. Componentes individuais desse sistema de score, especialmente eritema, infiltração e descamação são usados para os cálculos da pontuação dos sintomas (RIE; GOEDKOOOP; BOS, 2004; SABBAG, 2006).

Um método comum de avaliação da eficácia das diferentes modalidades de tratamento na psoríase é biopsiar a pele antes, durante e após a terapia. Marcadores de proliferação, diferenciação, inflamação e ativação de células imunes também são usados freqüentemente. Entretanto, é prudente incluir também a percepção do paciente quanto à eficácia da terapia em uso. Visando isso, uma nova forma de mensurar a eficácia da terapia tem sido obtida através da aplicação de medidas da qualidade de vida do paciente (QOL – Quality of Life), as quais são quase sempre avaliadas através de questionários de relato próprio, o que facilita para o paciente (RIE; GOEDKOOOP; BOS, 2004).

Biológicos

"Biológicos" são proteínas modificadoras da resposta celular através de sua atividade farmacológica que podem ser sintetizadas em larga escala por técnicas de DNA recombinante para mimetizar as ações de proteínas humanas normais, interagirem com proteínas circulantes ou com receptores celulares (GALADARI; SHARIF; GALADARI, 2005). Na dermatologia, os biológicos têm sido usados para tratar doenças inflamatórias de pele como a psoríase e são interessantes por fornecerem longos períodos de remissão (RIE; GOEDKOOOP; BOS, 2004). Além disso, pela seletividade ao alvo de ação na cadeia da inflamação, os "biológicos" oferecem eficácia e permitem o uso da terapia por muito tempo (MYERS; GOTTLIED; MEASE, 2006).

Os biológicos incluem citocinas e outros agentes antiproliferativos que se apresentam em três diferentes tipos de engenharia molecular:

- Recombinantes humanos de citocinas ou fatores de crescimento;
- Anticorpos monoclonais;
- Proteína de fusão (GALADARI; SHARIF; GALADARI, 2005).

De acordo com sua classificação os biológicos receberam uma nomenclatura estrita. Nomes genéricos de monoclonais quiméricos terminam em "**zumab**", anticorpos monoclonais em "**umab**", proteína de fusão receptor/anticorpo em "**cept**" (GALADARI; SHARIF; GALADARI, 2005).

Na psoríase são categorizados em 4 grupos de acordo com seu modo de ação:

- Redução do número de células T;
- Inibição da ativação e migração na pele das células T;
- Imuno modificação pela mudança no perfil da citocina

que a célula T pode produzir, de T1 para T2, em um processo chamado "desvio imune";

- Bloqueio da ativação de citocinas inflamatórias (GALADARI; SHARIF; GALADARI, 2005).

Essas moléculas reagem principalmente com moléculas da superfície celular expressas seletivamente nos leucócitos ou com moléculas secretadas por células inflamatórias (RIE; GOEDKOOOP; BOS, 2004).

Qualidade de vida

As doenças imunes costumam afetar o emocional dos pacientes e as relações interpessoais. A psoríase é uma, dentre as inúmeras moléstias que afetam o sistema de proteção natural do organismo, com o agravamento de atingir uma das partes mais expostas do corpo, a pele (BEZERRA, 2007). Embora a psoríase não afete a sobrevivência, é certo que existe impacto negativo no bem-estar físico e psicossocial do paciente demonstrado pelo detrimento na qualidade de vida. Pacientes com psoríase tem uma redução na qualidade de vida até maior do que aqueles com outras doenças crônicas, pois se sentem estigmatizados, avaliados com base na aparência decorrente da doença, o que corrobora para entrarem em depressão e tentarem suicídio em mais de 5% dos casos (LANGLEY; KRUEGER; GRIFFITHS, 2007; SABBAG, 2006).

Todo o estresse psicológico influencia na evolução da doença e na terapia - mais de 60% dos pacientes descrevem o estresse como o desencadeador ou exacerbador da doença - por isso, a intervenção psicológica tem um importante papel no manejo da psoríase, sobretudo quando em paralelo ao tratamento farmacológico produzindo uma significativa melhora na severidade da doença (LANGLEY; KRUEGER; GRIFFITHS, 2007).

O uso de terapias mais específicas, especialmente com o advento dos biológicos, permite que alguns pacientes aproximem-se cada vez mais da remissão ou redução substancial da doença o que melhora substancialmente sua qualidade de vida (MYERS; GOTTLIED; MEASE, 2006).

A satisfação dos pacientes com o tratamento é geralmente de baixa a moderada. Apenas 27% dos pacientes expressam grande satisfação. Mencionam-se os efeitos colaterais como os maiores aspectos negativos do tratamento, o que é refletido na qualidade de vida do paciente (RIE; GOEDKOOOP; BOS, 2004).

CONCLUSÕES

A psoríase é uma doença comum que acomete em torno de 2% da população mundial; entretanto, não é muito conhecida pelas pessoas e nem totalmente decifrada pelos estudiosos. Pode afetar ambos os sexos e em qualquer idade, mas existem dois picos de aparecimento da doença.

Apesar de não estar bem esclarecida a patogênese da psoríase, várias hipóteses são formuladas sendo que a mais aceita é a que diz respeito a existência de uma regulação anormal em nível de interação entre queratinócitos e células T. Entretanto, não se pode deixar de analisar todas as hipóteses em conjunto, pois em algum ponto elas se interligam. A ativação do sistema imune é fundamental para a proteção do organismo contra agentes agressores, sejam eles externos ou internos. Embora esse seja um fenômeno de proteção que visa remover antígenos, tantos mecanismos mediados por células podem acabar direcionados contra o próprio indivíduo resultando em dano inflamatório crônico aos tecidos. Essa taxa alterada ou descontrolada de ativação das células do sistema imune desencadeia estados patológicos como a psoríase.

Psoríase é, então, considerada um processo inflamatório onde a proliferação epidérmica ocorre como resultado da estimulação de queratinócitos por citocinas secretadas por linfócitos T ativados. O aumento da infiltração de células T é ainda causado por uma resposta desregulada ou uma contínua ativação das APCs. Os antígenos causadores dessa estimulação constante podem ser bacterianos, virais ou proteínas dos próprios queratinócitos.

Além de fatores imunológicos e ambientais, a predisposição genética do indivíduo está envolvida na patogênese da psoríase. A presença do alelo HLA-Cw6 aumenta o risco de o indivíduo desenvolver a doença. A presença ou não desse fator também influencia na severidade, tipo da lesão e curso da doença.

A psoríase, como outras doenças dermatológicas crônicas que podem se estender em grandes áreas da pele, constitui um sério obstáculo ao relacionamento social de seus portadores, sobretudo por sua aparência que leva a indivíduos desinformados a pensarem em uma enfermidade contagiosa.

A psoríase não tem cura. O que se pode fazer é amenizar ou acabar com as lesões existentes e aumentar o tempo de remissão das mesmas. A terapêutica inclui uso de agentes tópicos ou sistêmicos e ainda há a possibilidade de fazer foto/quimioterapia. Em casos mais simples o uso de medicamentos tópicos costuma ser eficiente. Entretanto, em casos severos pode haver a necessidade de combinação de diferentes terapias tanto para aumentar sua eficácia, quanto para diminuir sua dose posológica e duração do tratamento. O uso de terapias alvo, especialmente com o advento dos "biológicos", permite ao paciente conseguir a remissão da doença por longos períodos ou redução substancial da mesma, com o mínimo de efeitos colaterais, o que melhora sua qualidade de vida.

Analisando os dados obtidos na literatura conclui-se que ainda existem muitos pontos a serem estudados e esclarecidos na patogênese da psoríase para que se possam encontrar explicações claras para seu aparecimento, desenvolvimento, remissões e recidivas; o que facilitaria o aprimoramento das terapias existentes e o desenvolvimento de outras terapias alvo que possam cada vez mais diminuir os efeitos colaterais e aumentar os períodos de remissão da doença permitindo assim, uma maior aceitação do paciente consigo mesmo e perante a sociedade.

REFERÊNCIAS

- BACHELEZ, H. Immunopathogenesis of psoriasis: Recent insights on the role of adaptive and innate immunity. *Journal of Autoimmunity*, 2005. n. 25, p. 69-73.
- BEZERRA, R. M. Doença crônica auto-imune é combatida com informação e grupos de apoio. Disponível em: <<http://www.abeapp.org.br/noticias/control.php>>. Acesso em: 20 abr 2007. (BEZERRA, 2007)
- BOS, W. E., Thio HB, Neumann HA, van der Fits L, Prens EP. The pathogenesis of inflammatory dermatoses, especially psoriasis. *Ned Tijdschr Geneeskd*. v. 150, n. 4, p. 83-179. 2006. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?itool=abstractplus&db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=abstractplus&list_uids=16471231>. Acesso em 15 mai 2007.
- BOS, J. D et al. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *British Journal of Dermatology*, 2005. n. 152, p. 1098-1107.
- BOS, J. D. Psoriasis, innate immunity, and gene pools. *American Academy of Dermatology*, dez 2006. n. 3, vol. 56, p. 468-471.
- BOS, J. D.; RIE, M. A. de. The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. *Immunology Today*, jan 1999. n. 1, vol. 20, p. 40-46.
- BREN, L. More than cosmetic. *FDA Consumer Magazine*. Disponível em: <www.fda.gov/fdac/features/2004/504_psoriasis.html>. Acesso em: 11 mai 2007.
- CBP – Centro Brasileiro de Psoríase. Psoríase. Disponível em: <<http://www.cbp.med.br/principal>>. Acesso em: 11 mai 2007.
- DUARTE, I.; BUENSE, R.; KOBATA, C. Fototerapia. *Anais Brasileiro de Dermatologia*. São Paulo, v. 81, n. 1, p. 74-82. 2006.
- FEDERMAN, D. G.; FROELICH, C. W.; KIRSNER, R. S. Topical Psoriasis Therapy. *American Family Physician*. v. 59, n. 4. 1999. Disponível em: <<http://www.aafp.org/afp/990215ap/957.html>>. Acesso em: 11 mai 2007.
- FRY, L.; BAKER, B. S.; POWLES, A. V. Psoriasis – A possible candidate for vaccination. *Autoimmunity Reviews*, n. 6, p. 286-289, 2006.
- GALADARI, I.; SHARIF, M. O.; GALADARI, H. Psoriasis: a fresh look. *Clinics in Dermatology*, n. 23, p. 491-502, 2005.
- LANGLEY, R. G. B.; KRUEGER, G. G.; GRIFFITHS, C. E. M.. Psoriasis: epidemiology, clinical feature, and quality of life. *Ann Rheum Dis*. n. 64, Suppl II, p. ii18 – ii23, disponível em: <http://ard.bmj.com/cgi/content/full/64/suppl_2/ii18>. Acesso em: 22 abril 2007.
- MARQUES, A. S.; ROCHA, G. L. Estudos sobre psoríase. *Anais Brasileiro de Dermatologia*. São Paulo, v.56, n.1 p.5-20. 1981
- MEFFERT, J. J. Photo Quis. *American Family Physician*. V. 58, n. 2. 1998. Disponível em: <<http://www.aafp.org/afp/980800ap/photoqz.html>>. Acesso em: 11 mai 2007.
- MYERS, W. A.; GOTTLIED, A. B.; MEASE, P. Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. *Clinic in Dermatology*, n. 24, p. 438-447, 2006.
- PARDASANI, A. G.; FELDMAN, S. R.; CLARK, A. R. Treatment of psoriasis: An algorithm-based approach for primary care physicians. *American Family Physician*. V. 61, n. 3. 2000. Disponível em: <www.aafp.org/afp/20000201/725.html>. Acesso em: 11 maio 2007.
- PATRÚS, O. A.; SANTOS, N. M. B. dos. Fatores psicogênicos em psoríase, estudo caso-controle seccional cruzado de 41 psoriático e 88 controles. *Anais Brasileiro de Dermatologia*. v. 68, n. 6, p. 333-339. 1993.
- PELC, A. W. MARCINKIEWICZ, J. What is the role of oxygenase-1 in psoriasis? Current concepts of pathogenesis. *Internacional Journal of Experimental Pathology*, 2007. n. 88, p. 95-102.
- PITA, C. R. Psoríase sob a luz da medicina ocidental. São Paulo, nov 2003. Disponível em: <http://www.abrapse.com.br/monografia_001.pdf>. Acesso em: 20 abr 2007
- PIUCCI, C. R. F.; FUGUEIREDO, F.; FOSS, N. T. Imunopatologia da psoríase: caracterização fenotípica das células presentes no infiltrado inflamatório. *Anais Brasileiro de Dermatologia*. Rio de Janeiro, v.73, p. 191-196. 1998.
- PONZIO, H. A. Patogênese da Psoríase. *Anais Brasileiro de Dermatologia*. São Paulo, v.67, n. 4, p. 135-138. 1992.
- RIE, M. A. de; GOEDKOOP, A. Y.; BOS, J. D. Overview of psoriasis. *Dermatology Therapy*. Vol. 17, p. 341-349, 2004.
- RICH, P.; RICHARD, K. S. An Atlas of Diseases of the Nail. USA: The Parthenon Publishing Group Inc., 2005. p 77 – 87.
- SABBAG, C. Y. A Pele Emocional – Controlando a Psoríase. São Paulo: Iglu Editora LTDA, 2006. p 176.
- SBD - Sociedade Brasileira de Dermatologia. Dermatologia on line. Na luta contra o preconceito. 2006. Disponível em: <<http://www.sbd.org.br/medicos/psoríase/index.html>>. Acesso em 20 abr 2007.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Dr^a Raquel Maria Teixeira
Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Ciências da Saúde
Departamento de Análises Clínicas.
Campus Universitário-Trindade
CEP 88040-970-Florianópolis-SC
Fone: (48)3721-9712
Fax: (48)3721-9542.
e-mail: raquel@ccs.ufsc.br
Web: www.ccs.ufsc.br/analises

PRÊMIO HERMES PARDINI DE HORMONOLOGIA REGULAMENTO



I - DO PRÊMIO

- 1) O Prêmio Hermes Pardini de Hormonologia é promovido pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas - SBAC, com o patrocínio do Instituto Hermes Pardini;
- 2) O Prêmio será no valor de R\$ 5.000,00 (cinco mil reais), além de diploma alusivo;
- 3) O Prêmio será entregue na solenidade programada pela SBAC nos Congressos Brasileiros de Análises Clínicas - CBAC.

II - DOS OBJETIVOS

- O Prêmio Hermes Pardini de Hormonologia tem por objetivos;
- 1) Estimular o desenvolvimento de pesquisas na área de Hormônios no País; e
 - 2) Premiar o melhor trabalho de hormonologia inscrito e apresentado no Congresso Brasileiro de Análises Clínicas, com vistas a melhoria técnica do Laboratório Clínico.

III - DA PARTICIPAÇÃO

- 1) Poderão concorrer ao Prêmio, todos os trabalhos inscritos e apresentados na sessão de Temas Livres dos Congressos Brasileiros de Análises Clínicas;
- 2) Para concorrer ao Prêmio, os autores deverão remeter à Secretaria da SBAC, até 30 dias antes do Congresso, 05 (cinco) cópias em papel do trabalho original completo e uma cópia em disquete ou CD (linguagem word) e uma cópia em disquete (linguagem Word for Windows), atendendo às normas de publicação da Revista Brasileira de Análises Clínicas contendo: introdução (com objetivo definido do trabalho) material e métodos, resultados, discussão, conclusão, bibliografia, resumo em português, summary em inglês, palavras chaves (unitermos) e key words (uniterms).
- 3) Os trabalhos concorrentes deverão ser escritos em português e ser originais, ainda não publicados nem comprometidos para publicação em qualquer Revista Científica da Especialidade;
- 4) O trabalho premiado será obrigatoriamente publicado na íntegra, com exclusividade, na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
- 5) Os demais trabalhos selecionados pela Comissão Julgadora para concorrer ao Prêmio Hermes Pardini de Hormonologia poderão ser publicados na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
- 6) O não atendimento aos itens 1 à 3 desqualifica o trabalho e/ou o recebimento do Prêmio.

IV - DA COMISSÃO JULGADORA

- 1) A Comissão Julgadora será composta de pelo menos 05 (cinco) membros nomeados pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, sendo um o Presidente;
- 2) A composição da Comissão Julgadora será divulgada pela SBAC nos Programas oficiais dos CBAC;
- 3) A Comissão Julgadora selecionará os 03 (três) melhores trabalhos apresentados, outorgando a um deles o Prêmio Hermes Pardini de Hormonologia, e aos outros 02 (dois), será outorgado um diploma de Menção Honrosa;
- 4) A decisão da Comissão Julgadora é soberana e irrecorrível.

V - DISPOSIÇÕES GERAIS

- 1) O Prêmio Hermes Pardini de Hormonologia é indivisível e será conferido a apenas um trabalho, ficando a inteiro critério dos autores seu eventual rateio;
- 2) O Trabalho concorrente ao Prêmio Hermes Pardini de Hormonologia, obrigatoriamente, deve ser apresentado na sessão de Temas Livres por um dos autores regularmente inscrito no Congresso;
- 3) Caso a Comissão Julgadora dos Prêmios decidir não premiar nenhum dos trabalhos apresentados para concorrer ao prêmio em virtude de não atingir os objetivos do prêmio, o valor deste será revertido para pagamento dos anúncios da empresa promotora publicados na RBAC, no SBAC Jornal e divulgados no site da SBAC.
- 4) Os casos omissos serão resolvidos pela Diretoria da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, ouvida a Comissão Julgadora.

Rio de Janeiro, 30 de dezembro de 2006.

Dr. Ulisses Tuma
Presidente

Informações:

Sociedade Brasileira de Análises Clínicas
Prêmio Hermes Pardini de Hormonologia
Rua Vicente Licínio, 95 • Tijuca • 20270-902 • Rio de Janeiro • RJ

Prevalência e perfil de resistência de micro-organismos em infecções do trato urinário diagnosticados em pacientes ambulatoriais em Santa Maria, Rio Grande do Sul*

Prevalence and resistance profile of micro-organisms in urinary tract infections diagnosed in patients clinics in Santa Maria, Rio Grande do Sul *

Roberto Christ Vianna Santos, Djeines Roni Klein & Marta Duarte

RESUMO - As infecções do trato urinário (ITU) são um importante problema de saúde pública na atualidade e compõem a segunda causa mais comum de infecções na população mundial, tanto em infecções nosocomiais quanto na comunidade. O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de patógenos responsáveis por infecções no trato urinário, relacionando-os com o seu perfil de resistência aos antimicrobianos utilizados. Durante março a abril de 2007 foram analisados resultados de 2789 culturas de urina de pacientes ambulatoriais, sem restrições de sexo e idade, em Santa Maria, Rio Grande do Sul. A *Escherichia coli* foi o micro-organismo isolado mais prevalente: 60,11%, seguido de *Klebsiella* sp. com 9,0 % e *Staphylococcus aureus* com 5,19%. A Piperacilina/Tazobactam apresentou altos índices de atividade antimicrobiana, frente a bacilos Gram-negativos, seguidos de Amoxicilina/ Ácido Clavulânico e Aztreonam (2,4 %, 1% e 0,6% de cepas resistentes respectivamente). Nos Gram-positivos os agentes Amoxicilina/Ácido Clavulânico e Nitrofurantoína, representaram importantes opções terapêuticas, evidenciadas pelos baixos índices de resistência (2,6% de cepas resistentes cada).

PALAVRAS-CHAVE - Perfil de resistência, Infecção no Trato Urinário, Santa Maria.

SUMMARY - Urinary tract infections are a significant problem for public health and compose the second greatest cause of pathogens in the world as a common nosocomial and community infections. The aim of this study was determined the prevalence of urinary tract infections, relating them with its antibiotic resistance. During march to april 2007 it was analyzed the results of 2789 urine culture of outpatients without sex and age restrictions, of Santa Maria, Rio Grande do Sul. *Escherichia coli* was the more prevalent micro-organism: 60.11%, following by *Klebsiella* sp. with 9.0% and *Staphylococcus aureus* with 5.19%. Piperacilin/Tazobactam presented high indexes of antimicrobial activity against Gram-negative Rods, following by Amoxicilina /Ácido Clavulânico and aztreonam (2.4, 1.0% and 0.6% resistance, respectively). The antimicrobial agents against Gram-positive cocci Amoxicilina/Ácido Clavulânico, Nitrofurantoína (2,6% resistance each) representing important therapeutic options, evidenced by the low resistance rates.

KEYWORDS - Resistance profile, Urinary Tract Infetions, Santa Maria.

INTRODUÇÃO

As infecções do trato urinário (ITU) são doenças infecciosas freqüentemente encontradas na população, sendo responsáveis por mais de 100.000 baixas hospitalares nos Estados Unidos (WARREN *et al.* 1999). Estima-se que 20 a 30% das mulheres apresentem ITU pelo menos uma vez ao longo de suas vidas e que aproximadamente 5% destas irão desenvolver bacteremia (KUNIN, 1994).

As ITU são causadas, na maioria dos casos, por bactérias Gram-negativas aeróbias presentes na flora intestinal (KUNIN, 2000). Existem três rotas potenciais para os micro-organismos atingirem o trato urinário: difusão linfática, hematogênica e ascendente, sendo esta última via responsável por 95% das ITU (RUBIN *et al.* 2000). A *E. coli* é o principal uropatógeno, sendo outros Gram-negativos bastante freqüentes, como *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp., *Serratia marcescens* e *Providencia* sp. Dentre os Gram-positivos, o *Staphylococcus saprophyticus*, seguido por *S. aureus* e *Enterococcus* sp. São os mais prevalentes (RUBIN *et al.* 2000).

Além de identificar o agente responsável pelo processo infeccioso, o laboratório clínico, tem o importante papel de caracterizar seu perfil de resistência, orientando o clínico na escolha do antimicrobiano mais adequado para o controle desta infecção (RUBIN *et al.* 2000). O conhecimento dos índices de resistência antimicrobiana é assim um fator

crítico determinante para o sucesso da terapia empírica em indivíduos que apresentam a infecção pois, através dele, é possível a construção de estratégias clínicas para graves infecções bacterianas (QUINN, 1998).

Uma demora na escolha do agente antimicrobiano para o tratamento pode implicar na manutenção dos sinais e sintomas clínicos do paciente, podendo levar a uma evolução clínica desfavorável e conseqüentemente falha terapêutica. Antes do início da terapêutica antimicrobiana, o conhecimento da prevalência de micro-organismos, assim como o seu perfil de resistência, são essenciais para o sucesso da terapia antimicrobiana empírica. As informações sobre a etiologia e resistência bacteriana em infecções comunitárias são escassas no Rio Grande do Sul, fazendo com que as decisões sobre a escolha da terapia antimicrobiana sejam baseadas em dados internacionais. Como fatores tanto geográficos quanto temporais podem influenciar estes dados, eles necessitam ser constantemente reavaliados. Com a finalidade de guiar a escolha terapêutica empírica em infecções do trato urinário e com isto maximizar a resposta clínica, o objetivo deste trabalho foi determinar a prevalência e o perfil de resistência dos uropatógenos comunitários em Santa Maria-RS.

METODOLOGIA

Durante o período de março a abril de 2007 foram analisados resultados de 2789 culturas de urinas de pacientes ambulatoriais, sem restrições de sexo e idade, atendidos no

Recebido em 03/08/2008

Aprovado em 11/11/2009

* Trabalho desenvolvido no Laboratório de Microbiologia Clínica do Centro Universitário Franciscano-UNIFRA e Laboratório Labimed Ltda.

Laboratório Labimed-Ltda de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. As amostras foram inoculadas em ágar sangue de carneiro e agar Mc Conkey e foram incubadas durante 24-48 horas a 35 ± 2 °C. Foram consideradas culturas positivas aquelas cujo crescimento em cultura foi superior a 100.000 UFC/mL. A identificação dos micro-organismos foi realizada de acordo com procedimentos operacionais padrão do Laboratório, utilizando metodologias manuais e/ou automatizadas de identificação. O teste de sensibilidade aos antimicrobianos foi realizado pelo método de difusão de discos (Kirby-Bauer) em ágar Mueller-Hinton e foram utilizados para bacilos Gram-negativos, os discos de antimicrobianos de Ampicilina (AMP), Cefalotina (CFL), Cefoxitina (CFO), Cefotaxima (CTM), Amicacina (AMC), Sulfametoxazol/Trimetoprim (SUL), Nitrofurantoína (NIT), Norfloxacin (NOR), Ácido Nalidíxico (NAL), Gentamicina (GEN), Piperacilina/Tazobactam (PTZ), Ciprofloxacina (CIP), Amoxicilina/Ácido Clavulânico (AMC) e Aztreonam (ATM). Para cocos Gram-positivos, foram utilizados os discos de Penicilina (PEN), Oxacilina (OXA), Ampicilina (AMP), Lincomicina (LIN), Nitrofurantoína (NIT), Norfloxacin (NOR), Cefotaxima (CTM) Sulfametoxazol/Trimetoprim (SUL) Gentamicina (GEN) Amoxicilina/Ácido Clavulânico (AMC), Amoxicilina (AMO), Eritromicina (ERI), Ciprofloxacina (CIP) e Rifampicina (RIF) (Cefar Ltda.). Os halos de inibição foram medidos e os resultados foram interpretados de acordo com os critérios recomendados pelo NCCLS, 2005. A análise dos laudos foram realizadas em junho de 2007.

Os laudos sem a identificação do paciente apenas foram utilizadas para os objetivos do projeto e após análises foram imediatamente inutilizados e desprezados. Os pesquisadores comprometeram-se ao sigilo através da assinatura de um termo de confiabilidade com o Laboratório Labimed Ltda.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Das 2789 uroculturas analisadas neste estudo, 2230 (79,96%) apresentaram resultado negativo e 559 (20,04%) apresentaram crescimento significativo de algum micro-organismo. Kazmirczak e colaboradores, entre os anos de 2003 e 2004, encontraram 23% de positividade para infecções do trato urinário, na análise de 226 uroculturas no município de Guarani das Missões, Rio Grande do Sul (KAZMIRCZAK *et al.* 2005). A etiologia das mais frequentes ITUs é apresentada na tabela 1, demonstrando que os bacilos Gram-negativos são os uropatógenos mais comuns. A *Escherichia coli* foi o micro-organismo predominante, com 60,11% dos casos positivos, seguido por *Klebsiella* sp. com 9,3%, *Klebsiella oxytoca* com 4,29% e *Proteus mirabilis* com 4,11%. Os dados encontrados no presente estudo são similares aos encontrados por outros pesquisadores. Dados do SENTRY (*Antimicrobial Surveillance Program*) mostram que a *E. coli* é o patógeno mais comumente isolado de ITU na América Latina com uma prevalência de 66%, seguida de *Klebsiella pneumoniae* com 7% e *Proteus mirabilis* com 6,4% (ANDRADE *et al.* 2006). Estas duas últimas enterobactérias têm sido descritas como os uropatógenos mais frequentes em ITU, entre as ITU não causadas por *E. coli*, especialmente em pacientes adultos e idosos (GUPTA *et al.* 2001).

Quando analisada a prevalência de infecções por cocos Gram-positivos, verificou-se que o *Staphylococcus aureus* representa 5,19% dos casos e o *Enterococcus* sp. 0,72%. Estes resultados contrastam com alguns estudos (KAHLMETER, 2000; MURATANI & MATSUMOTO, 2004) onde o *Staphylococcus saprophyticus* segue sendo a principal

causa de ITU por cocos Gram-positivos. Já para Andrade *et al.*, 2006, os *Enterococcus* sp. estão entre as principais causas de ITU por Gram-positivos, podendo representar até 5% das ITU, dependendo do país estudado. Encontramos também uma baixa prevalência de ITU de origem fúngica, representada por *Candida* sp. em 2,5% dos casos. A infecção por *Candida* sp. é favorecida por um sistema imunológico menos atuante e ou por mudanças no trato urinário, incluindo anomalias anatômicas, redução do fluxo e alterações na composição da urina.

O resultado da análise do perfil de resistência pode ser visualizado nas figuras 1 (Gram-negativos) e figura 2 (Gram-positivos). Os agentes Piperacilina/Tazobactam, Amoxicilina/Ácido Clavulânico e Aztreonam apresentaram excelente atividade antimicrobiana contra Gram-negativos, tendo em vista os baixos índices de resistência (2,4%, 1% e 0,6% de cepas resistentes respectivamente). Nos Gram-positivos os agentes Amoxicilina/Ácido Clavulânico, Nitrofurantoína, e Cefotaxima, representaram importantes opções terapêuticas, evidenciadas pelos baixos índices de resistência (2,6% de cepas resistentes cada). Alguns aspectos foram evidenciados, como altas taxas de resistência frente à Eritromicina (43,6%), Penicilina (28,2%) e Oxacilina (20,5%).

Nosso estudo demonstrou índices significativos de resistência frente aos fármacos de primeira escolha para o tratamento de infecções do trato urinário, onde 17,2% do bacilos Gram-negativos foram resistentes à Norfloxacin, 55% à Ampicilina, 20,8% à Nitrofurantoína e 30,5% à Ácido Nalidíxico. Se somados ao índice de 37,9% de resistência frente à Sulfametoxazol/Trimetoprim, os medicamentos de uso oral, apresentam um elevado perfil de resistência. Estes dados corroboram com outros estudos e demonstram um crescente aumento da resistência aos medicamentos de uso oral. Andrade *et al.*, 2006 detectaram índices de resistência de 53,8% frente à Ampicilina, 22,6% frente ao Ciprofloxacina, 40,4% frente à Sulfametoxazol/Trimetoprim e índices extremamente baixos de resistência a Amoxicilina/Ácido Clavulânico (1,2%), comparável aos nossos resultados, onde detectamos 37,9% das cepas, resistentes à Sulfametoxazol/Trimetoprim e baixas taxas de resistência à Amoxicilina/Ácido Clavulânico (1%).

Taxas crescentes de resistência frente à Sulfametoxazol/Trimetoprim têm sido relatadas em diversos países, especialmente na América Latina, onde estes altos índices, podem ser o reflexo do uso indiscriminado deste medicamento. O Sulfametoxazol/Trimetoprim foi amplamente utilizada, pois apresentava baixo custo e boa eficácia para o tratamento de infecções do trato urinário. Além disto, ela foi e continua sendo utilizada como medida profilática de infecções pelo *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente denominado *P. carinii*) em pacientes HIV positivos (GUPTA, 2002).

Índices significativos de resistência à quinolonas também foram observados neste estudo, contrastando com estudos realizados nos Estados Unidos e países da Europa. Estes países têm relatado índices de aproximadamente 2% de resistência para algumas fluorquinolonas (GUPTA *et al.* 2001, KAHLMETER 2003). Já, na Espanha, em um estudo realizado em 2003, 19,3% dos isolados foram resistentes às Quinolonas (OTEO *et al.* 2005), resultado este similar ao encontrado pelo nosso estudo, que apresentou 20,8% de resistência à Nitrofurantoína e 30,5% frente ao Ácido Nalidíxico. Estes índices podem ser atribuídos à prescrição de Quinolonas ao longo dos anos na Espanha e no Brasil. A exposição prévia à Quinolonas foi recentemente reconhecida como um fator de risco para resistência à

Ciprofloxacina em bacilos Gram-negativos (KILLGORE *et al.* 2004), como podemos verificar na figura 1, índices de resistência de 17,8% frente à Ciprofloxacina.

Vários estudos de programa de vigilância internacionais têm relatados índices crescentes de resistência em múltiplos patógenos em pacientes ambulatoriais e hospitalizados (HÖRNER *et al.*, 2006; BLATT & MIRANDA, 2005; ANDRADE *et al.* 2003; GORDON & JONES 2003; MENDES *et al.*, 2005; SANTOS *et al.*, 2002). Provavelmente, estes índices estão relacionados com os padrões de utilização dos antimicrobianos, levando a uma alta pressão seletiva e consequentemente desencadeando a disseminação de clones resistentes.

TABELA I
Prevalência de micro-organismos em pacientes ambulatoriais de Santa Maria - RS.

Micro-organismo	Número de isolados (%)
<i>Escherichia coli</i>	336 (60,11)
<i>Klebsiella sp.</i>	52 (9,30)
<i>Staphylococcus aureus</i>	29 (5,19)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	24 (4,29)
<i>Proteus mirabilis</i>	23 (4,11)
<i>Proteus vulgaris</i>	19 (3,40)
<i>Enterobacter sp.</i>	19 (3,40)
<i>Candida sp.</i>	14 (2,50)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9 (1,61)
<i>Citrobacter freundii</i>	7 (1,25)
Bacilos Gram-negativos não fermentadores da glicose	6 (1,07)
<i>Morganella morganii</i>	4 (0,72)
<i>Enterococcus sp.</i>	4 (0,72)
Outros	13 (1,61)

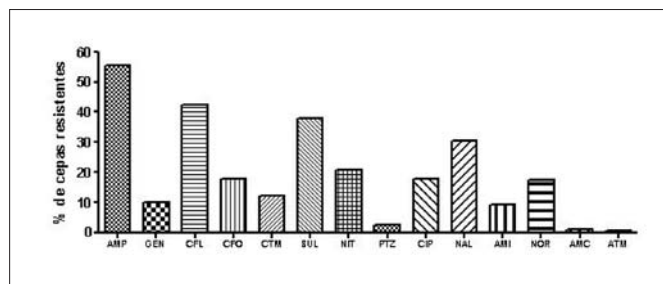


Figura 1. Perfil de resistência de bacilos Gram-negativos em pacientes ambulatoriais de Santa Maria-RS.

Legenda: Ampicilina (AMP), Cefalotina (CFL), Cefoxitina (CFO), Cefotaxima (CTM), Amicacina (AMC), Sulfametoxazol/Trimetopim (SUL), Nitrofurantoina (NIT), Norfloxacina (NOR), Ácido Nalidíxico (NAL), Gentamicina (GEN), Piperacilina/Tazobactam (PTZ), Ciprofloxacina (CIP), Amoxicilina/Ácido Clavulânico (AMC) e Aztreonam (ATM).

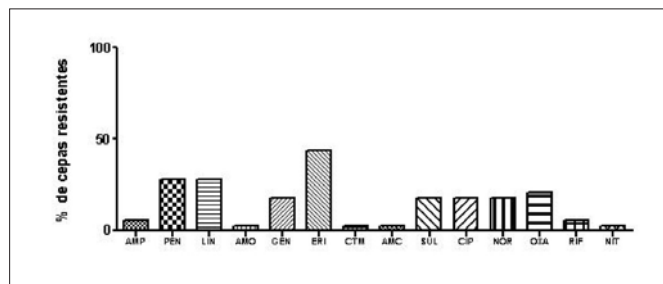


Figura 2. Perfil de resistência de cocos Gram-positivos em pacientes ambulatoriais de Santa Maria-RS.

Legenda: Penicilina (PEN), e Oxacilina (OXA), Ampicilina (AMP), Lincomicina (LIN), Nitrofurantoina (NIT), Norfloxacina (NOR), Cefotaxima (CTM) Sulfametoxazol/Trimetopim (SUL) Gentamicina (GEN) Amoxicilina/Ácido Clavulânico (AMC), Amoxicilina (AMO), Eritromicina (ERI), Ciprofloxacina (CIP) e Rifampicina (RIF).

CONCLUSÃO

Estudos como este, constituem importantes ferramentas indicadoras da escolha e eficácia da terapia empírica e na otimização e/ou uso racional dos antimicrobianos. A escolha da terapêutica empírica é extremamente importante, pois uma evolução clínica desfavorável poderá ocorrer se a terapêutica antimicrobiana adequada for retardada. Vários critérios podem ser utilizados para facilitar esta escolha, como o reconhecimento dos patógenos mais prováveis e a análise do perfil de resistência destes patógenos frente aos antimicrobianos utilizados na rotina.

Os micro-organismos mais prevalentes foram *Escherichia coli* com 60,11%, *Klebsiella sp.* com 9,30%, *Staphylococcus aureus* com 5,19%, *Klebsiella oxytoca* com 4,29% e *Proteus mirabilis* com 4,11%. Os agentes antimicrobianos que apresentam as menores taxas de resistência para Gram-negativos foram: Aztreonam, Amoxicilina/Ácido Clavulânico, Piperacilina/Tazobactam com 0,6%, 1%, 2,4% de resistência respectivamente. Para Gram-positivos os antimicrobianos que apresentaram as menores taxas de resistência foram Amoxicilina/Ácido Clavulânico, Nitrofurantoina e Cefotaxima com 2,6% de resistência cada.

Estudos que avaliam o perfil de resistência em infecções comunitárias são poucos, portanto, é necessário o estímulo para mais estudos desta natureza, pois contribuem para o conhecimento dos agentes infecciosos e das taxas de resistência locais úteis para a escolha da terapêutica.

AGRADECIMENTOS

Nossos sinceros agradecimentos à funcionária Rita Barros do Laboratório Labimmed-Ltda. pela importante contribuição na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, S.S.; JONES, R.N.; GALES, A.C.; SADER, H. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Latin American medical centres: 5 year report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *J Antimicrob Chemother.* 52: 140-141. 2003
- BLATT, J.M.; MIRANDA M.C. Perfil dos micro-organismos causadores de infecções do trato urinário em pacientes internados - *Rev Panam Infectol.* 7(4):10-14. 2005
- GORDON, K.A. & JONES, R.N. Susceptibility patterns of orally administered antimicrobials among urinary tract infection pathogens from hospitalized patients in North America: comparison report to Europe and Latin America. Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000). *Diag Microbiol Infect Dis.* 45: 295-301, 2003
- GUPTA, K.; SAHM, D.F.; MAYFIELD, D.; STAMM, W.E. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in women: a nationwide analysis. *Clin Infect Dis.* 33: 89-94. 2001
- GUPTA, K, STAMM, W.E. Outcomes associated with trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) therapy in TMP/SMX resistant community-acquired UTI. *Int J Antimicrob Agents.* 19: 554-556. 2002
- HÖRNER, R.; VISSOTTO, R.; MASTELLA, A; SALLA, A.; MENEGHETTI B.; DAL FORNO, N.L.F.; RIGH, R.A.; OLIVEIRA, L.O. Prevalência de micro-organismos em infecções do trato urinário de pacientes atendidos no Hospital Universitário de Santa Maria. *RBAC, vol. 38(3): 147-150, 2006*
- KAZMIRCZAK, A.F.H.G.; GOULART, L.S. Caracterização das Infecções do Trato Urinário Diagnosticadas no Município de Guarani das Missões-RS. *RBAC, vol. 37(4): 205-207. 2005.*
- KAHLMETER, G.A. Prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract

- pathogens-interim report. *J Antimicrob Chemother*: 46 (Suppl.): 15-22. 2000.
- KILLGORE, K.M.; MARCH, K.L.; GUGLIELMO, B.J. Risk factors for community-acquired ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* urinary tract infection. *Ann Pharmacother*: 2004. 38: 1148-1152, 2004.
- KUNIN, C. M. Urinary tract infections in females. *Clin. Infect. Dis*. 18:1-12, 1994.
- KUNIN C.M. Urinary tract infections and pyelonephritis: in *Cecil Textbook of Medicine*, 21 ed. p. 613-617, 2000.
- MENDES C, OPLUSTIL C, SAKAGAMI E, TURNER P, KIFFER C 2005. Antimicrobial susceptibility in intensive care units: MYSTIC Program Brazil. *Braz J Infect Dis* 9: 44-51. *Braz J Infect Dis* 9: 44-51. 2005.
- MURATANI, T.; MATSUMOTO, T.; Bacterial resistance to antimicrobials in urinary isolates. *Int J Antimicrob Agents (Supp.)*: S28-S31. 2004
- NATIONAL, Committe of Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility tests. Eleventh informational supplement M100-S15. NCCLS. Wayne, PA. 2005.
- OTEO, J.L.; ABAJO, DE E.; BAQUERO F.J.; CAMPOS, F.J. Antimicrobial-resistant invasive *Escherichia coli*, Spain. *Emerg Infect Dis*. 11: 546-553. 2005
- QUINN, J. P. Clinical Strategies for Serious Infection: A North American Perspective. *Revist. Diagnostic Microbiological of Infectious Diseases*: n° 31, Ed. Elsevier, p. 389-395, 1998.
- SANTOS, R.C.V.; LUNARDELLI, A.; CASTAMAN, T. A.; NUNES, F. B.; PIRES, M. G. S; OLIVEIRA, J.R; WACHTER, P. H.. Prevalência e perfil de sensibilidade de micro-organismos em infecções do trato urinário. *RBAC*, 35 (1): 27-28. 2003.
- RUBIN, R.H; TOLKOFF-RUBIN, N.E.; COTRAN, R.S.. Urinary tract infection: pyelonephritis, and reflux nephropathy, in Brenner & Rector's *The Kidney*, 6. ed. edited by Brenner BM, Philadelphia, WB Saunders, p. 1449-1506, 2000.
- WARREN, J. W.; ABRUTYN, E.; HEBEL, J. R.; SCHAEFFER, A. J; STAMM, W. E. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin. Infect. Dis*. 29:745-58, 1999.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Professor Roberto Christ Vianna Santos
 Centro Universitário Franciscano-UNIFRA
 Laboratório de Microbiologia Clínica
 Rua dos Andradas, 1614 Prédio 4 – Sala 115-B
 Fone: (55)3220-1200
 Cep:97010-032 Santa Maria - RS

*Faça como os melhores:
 Acredite o seu laboratório.*



**Acreditação de Sistema de Qualidade de
 Laboratórios Clínicos e de Organizações
 Prestadoras de Serviços de Saúde.**

*O mais completo organismo de acreditação de
 laboratórios clínicos da América Latina*

Saiba mais. Acesse: www.dicq.org.br ou entre em contato conosco pelo telefone 21 2187-0822
acreditacao@dicq.org.br e acreditacaodicqona@dicq.org.br

Triagem por exames clínicos de idosos residentes no Asilo Santo Antônio no Município De Cruz Alta – RS*

Screening or clinical tests of elderly residents in Asylum in Town of Santo Antonio Cruz High – RS*

BERNARDI, Anie Schiavo¹; FRIEDRICH, Lenara Wastowski² & RIZZI, Caroline³

RESUMO - O aumento da população idosa verificado nas últimas décadas tem elevado a incidência de doenças crônicas co-degenerativas e suas complicações como o *diabetes mellitus*, a hipertensão arterial sistêmica, as dislipidemias e as doenças vasculares e coronarianas. A função renal, o metabolismo de glicídeos e lipídeos foram avaliados no grupo de 60 idosos internos no asilo Santo Antônio através das dosagens bioquímicas de colesterol total, triglicérides, glicemia plasmática de jejum, uréia e creatinina séricas e, na urina, os parâmetros: glicosúria, cetonúria e proteinúria. As amostras apresentaram valores alterados de acordo com as referências em: 33,33% das dosagens de CT, 76,67% das de TG, 3,33% das de glicemia de jejum e ainda em 50% nas de uréia. Os valores de creatinina não apresentaram alterações significativas. Na análise das urinas, foram encontradas 29,41% com alterações de proteinúria e/ou glicosúria. De acordo com o estudo obtiveram-se resultados satisfatórios, considerando-se a idade avançada da população. Os valores alterados de uréia podem estar relacionados ao fluxo urinário baixo, uso de diuréticos, e fatores relacionados à queda da filtração glomerular. Os TG podem sofrer alteração fisiológica pelo tipo de alimentação. Índícios demonstraram que os cuidados com os idosos são eficazes, garantindo aumento da sobrevivência desta população.

PALAVRAS-CHAVE - Função renal. Hiperglicemia. Envelhecimento. Aterosclerose. Dislipidemias.

SUMMARY - The increase in elderly population in recent decades has found the high incidence of chronic co-degenerative diseases and their complications such as *diabetes mellitus*, hypertension, dyslipidemia and coronary and vascular diseases. The renal function, metabolism of *glycides* and lipids were assessed in the group of 60 elderly internal in asylum Santo Antônio through biochemical dosages of total cholesterol, triglycerides, fasting plasma glucose, urea and serum creatinine and urine, the parameters: glycosuria, cetonuria and proteinuria. Samples showed altered according to the references in: 33.33% of the strengths of TC, 76.67% of TG, 3.33% of the fasting plasma glucose and even at 50% in the urea. The values of creatinine did not show significant changes. In the analysis of urine, 29.41% were found with changes of protein and / or glycosuria. According to the study obtained satisfactory results, considering the advanced age of the population. The changed values of urea may be related to low urinary flow, use of diuretics, and factors related to the fall of glomerular filtration. The TG can be physiologically changed according the type of food. Evidence showed that the care with the elderly are effective in ensuring the survival of this population increase.

KEYWORDS - Renal Function. Hyperglycemia. Aging. Atherosclerosis. Dislipidemias.

INTRODUÇÃO

A geriatria tem emergido recentemente como uma disciplina distinta na prática médica. Com o aumento da expectativa de vida mundial, a população de idosos vem crescendo gradativamente, tornando mais relevante o entendimento do processo de envelhecimento que é complexo e individual¹. Estima-se que em 2025, quase 14% da população brasileira terá 60 anos ou mais, representando, em números absolutos, uma das maiores populações de idosos do mundo, cerca de 32 milhões de indivíduos. Nos últimos 30 anos vários estudos transversais e longitudinais têm demonstrado o efeito da idade no sistema respiratório e cardiovascular. Alterações renais anatômicas e fisiológicas também vêm sendo relatadas com o avançar da idade^{1,2}.

No Brasil, observa-se que grande parte dos pacientes aceitos para diálise são idosos, os quais são acometidos de insuficiência renal crônica terminal. Nestes indivíduos, o DM e hipertensão arterial são os diagnósticos de doenças de base mais frequentes¹.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define o DM como uma desordem metabólica de múltipla ação, caracterizada por hiperglicemia crônica com distúrbios metabólicos de carboidratos, gordura e proteína, resultante dos efeitos na secreção e na ação da insulina, ou ambos³. A dislipidemia é definida quando os índices de lipídios séricos alcançam níveis associados com o aumento de risco do desenvolvimento de Doenças Cardiovasculares (DCs)^{4,5,6}.

Estas patologias encontram-se co-relacionadas, o DM caracteriza-se por hiperglicemia crônica, freqüentemente acompanhada de dislipidemia, hipertensão arterial e disfunção endotelial⁷. A hiperglicemia crônica é responsável por gerar processos de glicação proteica e produção de radicais livres, que desencadeiam complicações crônicas estando entre elas: as neuropatias, retinopatias, nefropatias, aterosclerose, disfunção endotelial, infecções recorrentes, sendo a maioria destas patologias causadas por alterações vasculares⁸.

O aumento da população de idosos verificado nas últimas décadas tem também aumentado a incidência de doenças crônicas co-degenerativas e suas complicações como o *diabetes mellitus*, a hipertensão arterial sistêmica, as dislipidemias e as doenças vasculares e coronarianas. Sendo as doenças cardiovasculares (DCV) ou arteriocoronarianas (DAC) muito frequentes em idosos, qualquer redução do risco tem importante repercussão na sua morbidade e mortalidade^{9,10,11}. As DCs são muito frequentes em idosos e qualquer redução do risco tem importante repercussão na sua morbidade e mortalidade¹². Isto porque a ocorrência de doença coronariana nos homens até os 55 anos é cerca de 3 a 4 vezes maior do que nas mulheres, mas, entretanto, acima desta idade, com o advento da menopausa, o risco na população feminina aumenta gradativamente atingindo níveis semelhantes aos dos homens em torno dos 75 anos¹³.

Com o envelhecimento, importantes modificações morfológicas e funcionais podem ocorrer independentemente das

Recebido em 13/08/2008

Aprovado em 12/11/2009

*Universidade de Cruz Alta - UNICRUZ

¹Biomédica, mestranda em Docência Universitária da Universidad Tecnológica Nacional (UTN).

²Biomédica, aluna do curso de especialização em Ciências Farmacêuticas: Diagnóstico Laboratorial da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI) e mestranda em Docência Universitária da Universidad Tecnológica Nacional (UTN).

³Farmacêutica Bioquímica, MSc. em Ciências Biológicas - Bioquímica e Professora da Universidade de Cruz Alta (UNICRUZ).

patologias associadas. As artérias perdem elasticidade, tornando-se mais rígidas. Nas túnicas médias, as camadas musculares lisas se espessam e elevam-se as calcificações. O comprometimento da condução cardíaca e a redução da função barorreceptora são outras modificações observadas com o avançar dos anos¹⁴. Ademais, uma menor atividade lipolítica lipossômica pode facilitar o acúmulo de lipídios na parede arterial¹².

O mecanismo de declínio progressivo da tolerância à glicose se agrava com o envelhecimento, possivelmente devido a uma dieta deficitária e a inatividade física. Por outro lado, outros fatores estão relacionados com o desenvolvimento da patologia, como por exemplo, a redução da massa corpórea magra associada ao aumento da adiposidade percentual à medida que a população envelhece. Além disso, a maioria dos estudos revela um aumento da secreção de insulina durante o envelhecimento associados a um aumento da insensibilidade dos tecidos à insulina, o que pode ser o principal fator da redução da tolerância à glicose observada com o avanço da idade, e que pode evoluir para o DM¹⁵.

O objetivo deste trabalho foi, portanto, detectar alterações no metabolismo glicídico de idosos através do exame de glicemia de jejum; realizar dosagem de colesterol total e triglicerídeos; relacionando os níveis de CT e TG levando-se em conta o sexo e a idade do grupo. Além disso, o trabalho também procurou avaliar alterações na função renal, detectadas através do exame de uréia e creatinina sérica e a presença dos parâmetros bioquímicos semiquantitativos (proteína, glicose e cetonas) na avaliação urinária. Por fim, propor uma possível mudança na qualidade de vida dos idosos do Asilo Santo Antônio.

MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa tratou-se de um estudo transversal, sendo a amostra escolhida aleatoriamente, composta de sessenta idosos que residem o Asilo Santo Antônio no município de Cruz Alta – RS, coletadas no mês de setembro do ano de 2007. Todos os idosos moradores na Instituição asilar foram incluídos no estudo, não havendo, portanto, nenhuma exclusão.

A diretoria do asilo bem como os idosos foram informados do estudo e receberam um termo de consentimento, autorizando o uso dos dados obtidos. Os participantes foram esclarecidos sobre a metodologia empregada para o estudo e assinaram o termo de consentimento. Também foi realizado um cadastro, com a identificação do paciente, idade, sexo e uso de medicamentos.

Para a realização do estudo foram coletadas amostras de urina, sendo estas utilizadas na realização da proteinúria, cetonúria e glicosúria e amostras de sangue para as dosagens bioquímicas (glicemia de jejum plasmática e uréia e creatinina séricas).

Para a realização do EQU (exame qualitativo de urina), os pacientes foram orientados a coletar a primeira amostra da manhã em frasco estéril fornecido pela acadêmica, desprezando o primeiro jato de urina. Após a coleta, o material foi armazenado sob refrigeração e ao abrigo da luz até o momento da análise, para evitar a degradação da amostra. A análise da urina foi realizada avaliando-se os aspectos bioquímicos semiquantitativos (nitrito, leucócitos, proteínas, cetonas, urobilinogênio, bilirrubina, sangue e glicose), porém, para este estudo, as determinações relevantes dizem respeito à glicose e proteínas. os quais foram determinados através da utilização da fita urinária Urocolor*. As alterações observadas na dosagem de glicose pelas tiras reagentes foram confirmadas através de um método quantitativo (reação de Benedict¹⁶). A concentração de proteí-

nas na urina foi determinada pelo método de termocoagulação, onde as proteínas foram precipitadas utilizando-se o ácido tricloracético 2%¹⁷. As amostras de urina foram analisadas no Laboratório de Bioquímica da UNICRUZ, no município de Cruz Alta – RS.

Para a coleta do material para as dosagens bioquímicas, os participantes foram orientados a realizarem jejum de 8 a 12 horas antes da coleta. Os participantes também receberam orientação para evitar a realização da atividade física vigorosa antes da coleta. A coleta da amostra de sangue foi feita através de punção venosa de 10 mL de sangue. O sangue coletado foi dividido em duas alíquotas de volumes iguais, uma destas alíquotas foi armazenada em frasco contendo anticoagulante fluoreto de sódio, para a obtenção de plasma para a dosagem de glicemia. Na outra alíquota não foi adicionado anticoagulante, com o objetivo de obtenção de soro para as dosagens de uréia, creatinina, colesterol e triglicerídeos séricos. As amostras foram centrifugadas durante 5 (cinco) minutos a uma frequência de 3000 rpm* (rotações por minuto) e seqüencialmente extraídos os soros e plasmas para serem mantidos à uma temperatura entre 2-8 °C no Laboratório de Bioquímica da UNICRUZ, no município de Cruz Alta – RS. Estas permaneceram congeladas e sob refrigeração durante o transporte até o setor de bioquímica do Laboratório de Análises Clínicas LABIMED do município de Santa Maria – RS, onde as dosagens bioquímicas foram realizadas.

As metodologias analíticas utilizadas para as dosagens bioquímicas foram as seguintes: Glicemia de jejum, Método Enzimático* Uréia, Método Enzimático*, Creatinina, Método Enzimático* CT, Método Enzimático Colorimétrico* e TG, Método Enzimático - Trinder*.

Os pacientes receberam os laudos e aqueles que apresentaram alterações nos resultados dos exames foram devidamente encaminhados para assistência médica que atende voluntariamente a Instituição Asilar, onde foi prescrito o devido tratamento medicamentoso. Como assistência complementar os idosos receberam ainda, ao final da pesquisa, folders informativos de orientação e conscientização sobre como melhorar e/ou garantir a qualidade de vida, promovendo conhecimento sobre a maneira de adquirir um estilo de vida mais saudável através da prática de atividade física, balanceamento nutricional adequado às condições e as necessidades de cada um deles, além da promoção do lazer e bem estar social do grupo.

RESULTADOS

A maior parte das dosagens bioquímicas mostraram resultados dentro dos valores de referência, sendo que foram observadas somente algumas alterações no perfil glicídico e com maior relevância no perfil lipídico, principalmente no que diz respeito aos TG, considerando para este o valor de referência de até 150 mg/Dl¹⁸. Quanto ao CT e a glicemia de jejum, o valor de referência tomado é de 200 mg/dL¹⁸ e 100 mg/dL¹⁹, respectivamente.

A figura 1 mostra os idosos do sexo masculino e a frequência destes dentro das faixas de valores normais e alterados nas dosagens bioquímicas de colesterol (n=19 normais e n=12 alterados), triglicerídios (n=9 normais e n=22 alterados) e glicemia de jejum (n=29 normais e n=2 alterados).

A figura 2 mostra os idosos do sexo feminino e a frequência destes dentro das faixas de valores normais e alterados nas dosagens bioquímicas de colesterol (n=15 normais e n=14 alterados), triglicerídios (n=4 normais e n=25 alterados) e glicemia de jejum (n=27 normais e n=2 alterados).

A dosagem de uréia sérica apresentou alteração em 50% (n=30) dos indivíduos, segundo os valores de referência de 15 a 40 mg/dL²⁰, sendo que destes, 28,33% (n=17) são do sexo masculino e 21,67% (n=13) do sexo feminino e dentro dos valores de referência para os outros 50% (n=30) indivíduos, onde 23,33% (n=14) destes são do sexo masculino e 26,67% (n=16) do sexo feminino. (Tabela 1)

A creatinina não apresentou resultados significativamente alterados de acordo com os valores de referência que estão entre 0,4 e 1,3 mg/dL²⁰.

Das 34 urinas que foram possíveis realizar coleta e análise, foram encontradas 10 com alterações. As alterações consideradas foram: proteinúria (confirmada pelo teste de termocoagulação), glicosúria (confirmada pelo método de Benedict) e cetonúria. Considerando isto, dentro das 34 amostras analisadas, não houve detecção da presença de amostras com cetonúria, 5 apresentaram apenas glicosúria, 3 apresentaram apenas proteinúria e as outras 2 demonstraram a presença de proteinúria e glicosúria associadas. (Figura 3)

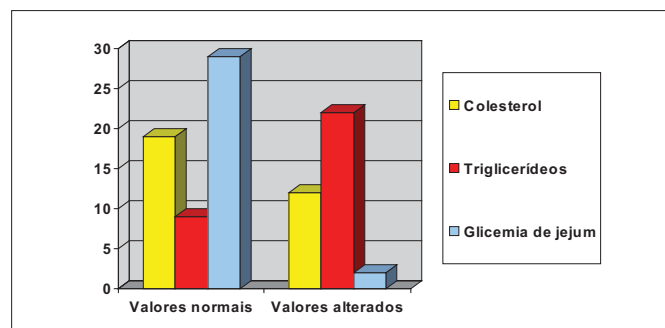


Figura 1: Distribuição dos parâmetros bioquímicos em idosos do sexo masculino.

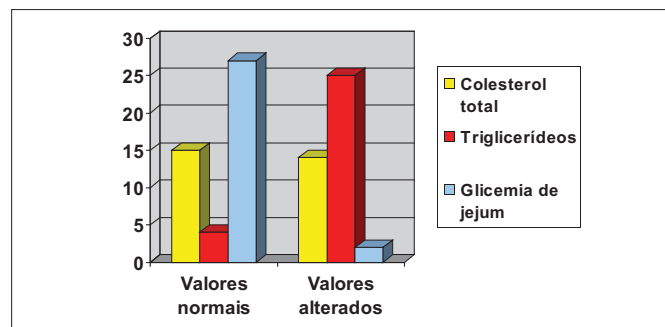


Figura 2: Distribuição dos parâmetros bioquímicos em idosos do sexo feminino.

TABELA I
Valores de uréia sérica em indivíduos idosos (n=60) residentes no asilo Santo Antônio.

RESULTADOS		
Valores*	Casos	(%)
Uréia sérica normal em homens (≥15mg/dL e ≤ 40mg/dL)	14	23,33
Uréia sérica normal em mulheres (≥15mg/dL e ≤ 40mg/dL)	16	26,67
Uréia sérica alterada em homens (> 40mg/dL)	17	28,33
Uréia sérica alterada em mulheres (> 40mg/dL)	13	21,67
TOTAL	60	100%

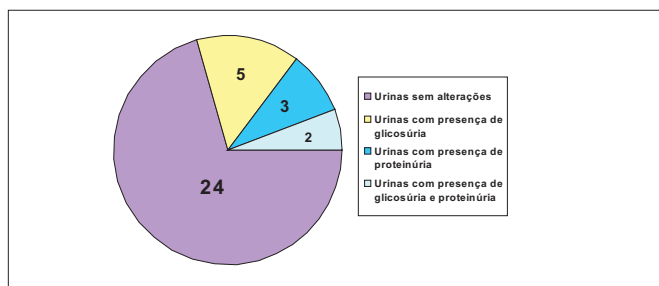


Figura 3. Incidência de alterações urinárias verificadas através do EQU.

DISCUSSÃO

A maior parte das dosagens bioquímicas demonstrou resultados dentro dos valores de referência considerados, sendo que foram observadas alterações nos valores do colesterol total, triglicerídeos, glicose de jejum plasmática e de uréia sérica, mesmo assim, valores aceitos levando-se em conta a idade avançada da população em estudo e o bom acompanhamento nutricional, visto que não apresentaram índices muito elevados. Além disso, o tipo de alimentação pode alterar fisiologicamente os valores de TG. Um programa de exercício físico bem orientado e regular e um programa nutricional adequado garante a melhoria dos níveis de lipídios plasmáticos, principalmente porque é capaz de diminuir significativamente os níveis séricos de TG²¹.

As mulheres apresentam valores de CT mais elevado que os homens, portanto o sexo feminino, nesse estudo, está menos protegido das ocorrências de doenças cardiovasculares que o sexo masculino, fato esse que contraria a relação fator de risco maior para o sexo masculino na ocorrência desses agravos. Acredita-se que, com o avanço da idade, especialmente após a menopausa, o risco feminino de desenvolver doenças cardiovasculares aumente e este fato está relacionado à diminuição dos níveis hormonais de estrogênio²². A terapia com estrogênio deve ser indicada, visto que este estabelece benefícios na prevenção da aterosclerose quando iniciada antes do desenvolvimento da placa aterosclerótica, pois numa fase inicial o estrogênio tem o poder de diminuir o risco de calcificação na artéria coronária⁴.

A importância dos TG como fator de risco para aterosclerose e suas complicações tem sido debatidas, sendo os resultados controversos, porém, sabe-se que os TG plasmáticos aumentam, significativamente, durante o envelhecimento, em ambos os sexos⁵. Nesta casuística, observou-se uma equiparação na incidência entre homens e mulheres, dentro dos valores alterados dos triglicerídeos.

Estas análises remetem a estudos que indicam que a ocorrência de doença coronariana nos homens até os 55 anos é cerca de 3 a 4 vezes maior do que nas mulheres. Acima desta idade, com o advento da menopausa, o risco na população feminina aumenta gradativamente atingindo níveis semelhantes aos dos homens em torno dos 75 anos²³. Para a hipercolesterolemia, deve ser indicada inicialmente a dieta com especial atenção para a ingestão calórica e as necessidades vitamínicas e minerais (cálcio)²⁴. Na avaliação do idoso, deve-se levar em consideração as idades biológica e cronológica, o perfil de longevidade familiar, a associação de outros fatores de risco comuns nessa faixa etária (hipertensão arterial e diabetes mellitus)²⁴.

Pode-se considerar também a presença de um grupo de indivíduos onde se demonstrou a possibilidade de haver algum tipo de disfunção renal, constituído por 35 indivíduos, onde se verificou a presença de indícios relaciona-

dos com algum tipo de alteração da função urinária, nos parâmetros utilizados comumente para esta avaliação, como o aumento dos valores de uréia e/ou a presença de proteinúria e/ou glicosúria.

É importante ainda considerar que os valores alterados de uréia podem estar relacionados quando há fluxo urinário baixo, onde a reabsorção de água nos segmentos distais do néfron aumenta a concentração intratubular de uréia, o que favorece sua reabsorção²⁵, além disso, o uso de diuréticos²⁶, verificado em 7 (sete) pacientes dentre os que apresentaram valores aumentados de uréia sérica, o discreto grau de contração intravascular, estase urinária, entre outros fatores relacionados à queda da filtração glomerular do indivíduo idoso podem contribuir para a elevação da uréia¹⁵.

Acrescenta-se o fato de apesar de significativos indícios de alterações da função renal observadas neste grupo, não há retenção no organismo de creatinina, o que descarta a possibilidade de algum tipo de disfunção renal em estágio mais avançado, além disso, a presença de glicosúria e proteinúria poderiam ser provenientes de outra origem. O que pode acontecer também é que a proteinúria inicie antes da retenção da creatinina no sangue, mas deve-se confirmar se a proteína excretada é albumina e não outra proteína. Por fim, deve-se considerar, porém, que no idoso, em virtude do hábito sedentário e da atrofia muscular consequente, a creatinina, tende a apresentar valores mais baixos¹⁵. Em casos como o das 30 (trinta) amostras em que os níveis de uréia estão acima dos valores de referência e os níveis de creatinina encontram-se normais, seria indicado realizar exames mais específicos para detectar a porcentagem de sua função renal, como o *clearance* de creatinina, detecção da excreção de proteínas, cistina C plasmática, inulina, radioisótopos e meios de contraste, detecção da concentração urinária máxima, capacidade de diluição urinária, prova de acidificação urinária, excreção de eletrólitos e excreção de outras substâncias^{25,27}.

CONCLUSÃO

De acordo com os resultados verificados, pode-se concluir que o estado de saúde dos idosos confere um quadro relacionado à uma considerável qualidade de vida e bem-estar.

O controle periódico dos níveis de CT e TG exerce um papel fundamental na prevenção e posterior melhora na qualidade de vida das pessoas, principalmente da população em estudo, visto que durante o envelhecimento a taxa metabólica basal diminui e o organismo passa a agir mais lentamente, contribuindo para as dislipidemias. Com isso, um dos maiores benefícios da atividade física regular é a melhora do perfil lipídico a longo prazo. Além disso, reduz de forma consistente as concentrações plasmáticas dos triglicérides, embora a diminuição do CT seja controversa, pois é mais eficiente quando associada à perda de peso e à restrição energética²⁸.

Reiteradas evidências indicam que a detecção precoce e o tratamento adequado permitem atenuar, prevenir e mesmo evitar o desenvolvimento das complicações de um paciente com DM²⁹, como a inclusão de um programa de exercício físico regular, que irá auxiliar no controle glicêmico, pois aumenta a sensibilidade à insulina^{30,31} de indivíduos com DM juntamente com um controle alimentar adequado^{32,33}.

A população analisada, com idade igual ou superior a 60 anos, não apresentou praticamente indícios de alteração da função renal, demonstrando que neste caso os rins possuem um funcionamento satisfatório, mas devido à faixa etária desta população é indicado realizar exames que ava-

liem a função renal com uma maior periodicidade, pois com o passar dos anos ocorre uma diminuição progressiva desta função renal²⁷.

Com a análise dos resultados encontrados no presente estudo, pode-se verificar indícios de que ocorrem cuidados com a alimentação, higiene e bem-estar dos idosos, propiciando um aumento da sobrevivência desta população, o que deve ser reconhecido e divulgado. Entretanto, para prosseguir com estes bons resultados, é necessária a realização freqüente de exames para que ocorra a prevenção de infecções urinárias, doenças ateroscleróticas, dentre outras comuns nesta faixa etária.

REFERÊNCIAS

1. ABREU, P. F., SESSO, R. C. C. & RAMOS, L. R. - Aspectos renais no idoso. J. Bras. Nefrol., 20(2): 158-165, 1998.
2. CIPRIANO, D. de O.; LIMA, H.V.; SOUZA, A.A. dos S.; SILVA, M.C.F.C. da & SANTOS, A.C.O dos. - Freqüência de indivíduos com intolerância à glicose em jejum em um hospital universitário: comparação de critérios diagnósticos. J. Bras. Patol. Med. Lab, 42 (6): 419-423, 2006.
3. PEREIRA, A. P. F.V. - Aspectos sócio-demográficos e de saúde dos idosos com diabetes auto-referido: um estudo para o estado de Minas Gerais, 2003. 2006. 85p. Tese de Doutorado - Demografia; População e Políticas Sociais - UFMG/Cedeplar. Belo Horizonte.
4. SILVA, E. B. da. Estudo do Perfil Lipídico de um Grupo de Idosos. Newslab, 72: 142-158, 2005.
5. SAAD, P. M. O envelhecimento populacional e seus reflexos na área da saúde. In: ENCONTRO NACIONAL DE ESTUDOS POPULACIONAIS, Caxambu. Anais. Belo Horizonte: ABEP, (353-369), 1990.
6. PEREIRA, A. V. Aspecto sócio-demográficos e de saúde dos idosos com diabetes auto-referido: um estudo para o estado de Minas Gerais, 2003. (tese de doutorado da Faculdade de Ciências Econômicas), UFMG/Cedeplar, Belo Horizonte, 2006.
7. MURRAY, R.K.; GRANNER, D.K.; MAYER, P.A. & RODWELL, V.W. - Harper: Bioquímica. 9.ed. São Paulo: Atheneu, 2002, 919p.
8. MOLYNEAUX, L.M; CONSTANTINO, M.I.; MCGILL, M.; ZILKENS, R. & YUE, D. K. - Better glycaemic control and risk reduction of diabetic complications in Type 2 diabetes: comparison with the DCCT. Diabetes Res Clin Pract., 42 (2): 77-83, 1998.
9. HAIDAR, M.A.; BARACAT, Edmund Chada; BONDUKI, Claudio Emilio; NUNES, Marcia Gaspar. TRH e risco cardiovascular. Hipertensão, v. 2 p. 76-79, 1999.
10. LIBERMAN, A.; TADDEI, C. F. G. & GRESPAN, S. M. Dislipidemias em Octagenários. Rev. Soc. de Card. de São Paulo, 115, 2005.
11. Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias Detecção, Avaliação e Tratamento. Arq Bras Endocrinol e Metab., 43 (4), 2004.
12. SILVA, Carlos A. da & LIMA, Walter C. de. Beneficial Effect of Short Time Physical Exercise on the Metabolic Control of Type 2 Diabetes Mellitus. Arq Bras Endocrinol Metab, 46 (5), 2002.
13. LENNER, D. J.; KANNEL, W. B. Patterns in coronary heart disease - morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. Amer. Heart Journal, 111 (383-390), 1986.
14. ZAGO, M. T. & MORETTO, M. B. Perfil Lipídico de Pacientes Ambulatoriais Atendidos em Laboratório Clínico de Caçapava do Sul (RS). Rev. Laes & Haes, 135: 78-94, 2002.
15. AZUL, L. G. C. C. S., FILHO, E. T. C. & DÉCOURT, L. V. - Clínica do Indivíduo Idoso. 1.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A, 1981, 352p.
16. CHAMPE, P. C. & HARVEY, R. A. - Bioquímica Ilustrada. 2.ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 2002, 446p.
17. MOTTA, MOTTA VT. - Bioquímica Clínica para o Laboratório: princípios e interpretações. Porto Alegre: Ed. Médica Missau, 2003.
18. RIQUE, A. B. R.; SOARES, E. de A. & MEIRELLES, C. de M.. Nutrição e exercício na prevenção e controle das doenças cardiovasculares. Rev Bras Med Esporte, 8 (6), 2002.
19. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES - Tratamento e Acompanhamento

- do Diabetes mellitus - Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Rio de Janeiro: Diagraphic Editora, 2006, 154p.
20. SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Disponível em: <<http://www.sbn.org.br>>. Acesso em: 14 de novembro de 2007.
21. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA – III Diretriz. Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, 2001.
22. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA – I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, 2005.
23. ROSINI, N.; ROSINI, A. D.; MOUSSE, D. M.; ROVARIS, M. L. & MACHADO, M. J. Prevalência e Associação de Dislipidemias em Pacientes com Três Fatores de Risco Associados para Doença Cardiovascular: Hipertensão, Tabagismo e Histórico Familiar. Rev. Newslab, 71: 130-135, 2005.
24. CAMPOS, M. T. F. de S.; MONTEIRO, J. B. R. & ORNELAS, A. P. R. de C. Fatores que afetam o consumo alimentar e a nutrição do idoso. Rev. Nutrição, 157-165, 2000.
25. RIELLA, M.C. - Avaliação Clínica e Laboratorial da Função Renal. 3. ed. São Paulo: Guanabara; 1997, p. 267-293.
26. SCHERING – PLOUGH - P.R. vade-mécun. 4 ed. São Paulo: Soriak, 1998, 1090p.
27. GUYTON, A. C. & HALL, J. E. - Tratado de Fisiologia Médica. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A, 1997, 1014p.
28. CABRERA, M. A. S. & JACOB FILHO, W. Obesidade em Idosos: Prevalência, Distribuição e Associação Com Hábitos e Co-Morbidades. Arq. Bras. de Endocrinol. e Metab., 45 (5), 2001.
29. LISBÔA, H.R.K.; SOUILLJEE, M.; CRUZ, C.S.; ZOLETTI, L. & GOBBATO, D.O. - Prevalência de Hiperglicemia Não Diagnosticada nos Pacientes Internados nos Hospitais de Passo Fundo, RS. Arq Bras Endocrinol Metab., 44 (3): 220-226, 2000.
30. CARVALHO FILHO, E. T.; ALENCAR, Y. M. G. & LIBERMAN, S. - Fatores de risco de aterosclerose na mulher após a menopausa. Arq Bras. Cardiol. , 66 (1): 37-48, 1996.
31. RIQUE, A. B. R.; SOARES, E. de A. & MEIRELLES, C. de M.. - Nutrição e exercício na prevenção e controle das doenças cardiovasculares. Rev Bras Med Esporte, 8 (6): 244-254, 2002.
32. SILVA, C. A. da & LIMA, W. C. de. - Efeito Benéfico do Exercício Físico no Controle Metabólico do Diabetes Mellitus Tipo 2 à Curto Prazo. Arq Bras Endocrinol Metab , 46 (5): 550-556, 2002 .
33. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES - Consenso brasileiro sobre diabetes 2002: diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito do tipo 2. Rio de Janeiro: Diagraphic Editora, 2003, 72p.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Dra. Lenara Wastowshi
Av. Getulio Vargas, 547/310 Bl. A
CEP: 98801-570 Santo Angelo - RS

Educação continuada à distância é com a **SBAC**

Navegue pelo portal **SBAC E-Learning**

www.sbac.org.br/ead



A mais perfeita tradução de proximidade!

PRÊMIO DOLES DE BIOQUÍMICA CLÍNICA

REGULAMENTO



I - DO PRÊMIO

- 1) O Prêmio Doles de Bioquímica Clínica é promovido pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas - SBAC, com o patrocínio da DOLES REAGENTES;
- 2) O Prêmio será no valor correspondente a R\$ 3.000,00 (três mil reais), além de diploma alusivo;
- 3) O Prêmio será entregue na solenidade programada pela SBAC nos Congressos Brasileiros de Análises Clínicas - CBAC.

II - DOS OBJETIVOS

- O Prêmio Doles de Bioquímica Clínica tem por objetivos;
- 11) Estimular o desenvolvimento de pesquisas na área de Bioquímica Clínica no País; e
 - 2) Premiar o melhor trabalho de bioquímica clínica inscrito e apresentado no Congresso Brasileiro de Análises Clínicas, com vistas a melhoria técnica do Laboratório Clínico.

III - DA PARTICIPAÇÃO

- 11) Poderão concorrer ao Prêmio, todos os trabalhos inscritos e apresentados na sessão de Temas Livres dos Congressos Brasileiros de Análises Clínicas;
- 2) Para concorrer ao Prêmio, os autores deverão remeter à Secretaria da SBAC, até 30 dias antes do Congresso, 05 (cinco) cópias em papel do trabalho original completo e uma cópia em disquete ou CD (linguagem word) e uma cópia em disquete (linguagem Word for Windows), atendendo às normas de publicação da Revista Brasileira de Análises Clínicas contendo: introdução (com objetivo definido do trabalho) material e métodos, resultados, discussão, conclusão, bibliografia, resumo em português, summary em inglês, palavras chaves (unitermos) e key words (uniterms).
- 3) Os trabalhos concorrentes deverão ser escritos em português e ser originais, ainda não publicados nem comprometidos para publicação em qualquer Revista Científica da Especialidade;
- 4) O trabalho premiado será obrigatoriamente publicado na íntegra, com exclusividade, na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
- 5) Os demais trabalhos selecionados pela Comissão Julgadora para concorrer ao Prêmio Doles de Bioquímica Clínica poderão ser publicados na Revista Brasileira de Análises Clínicas;
- 6) O não atendimento aos itens 1 à 3 desqualifica o trabalho e/ou o recebimento do Prêmio.

IV - DA COMISSÃO JULGADORA

- 1) A Comissão Julgadora será composta de pelo menos 05 (cinco) membros nomeados pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, sendo um o Presidente;
- 2) A composição da Comissão Julgadora será divulgada pela SBAC nos Programas oficiais dos CBAC;
- 3) A Comissão Julgadora selecionará os 03 (três) melhores trabalhos apresentados, outorgando a um deles o Prêmio Doles de Bioquímica Clínica, e aos outros 02 (dois), será outorgado um diploma de Menção Honrosa;
- 4) A decisão da Comissão Julgadora é soberana e irrecorrível.

V - DISPOSIÇÕES GERAIS

- 11) O Prêmio Doles de Bioquímica Clínica é indivisível e será conferido a apenas um trabalho, ficando a inteiro critério dos autores seu eventual rateio;
- 2) O Trabalho concorrente ao Prêmio Doles, obrigatoriamente, deve ser apresentado na sessão de Temas Livres por um dos autores regularmente inscrito no Congresso;
- 3) Caso a Comissão Julgadora dos Prêmios decidir não premiar nenhum dos trabalhos apresentados para concorrer ao prêmio em virtude de não atingir os objetivos de prêmios, o valor deste será revertido para pagamento dos anúncios da empresa promotora publicados na RBAC, no SBAC Jornal e divulgados no site da SBAC.
- 4) Os casos omissos serão resolvidos pela Diretoria da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, ouvida a Comissão Julgadora.

Rio de Janeiro, 30 de dezembro de 2004.

Dr. Ulisses Tuma
Presidente

Informações:

Sociedade Brasileira de Análises Clínicas
Prêmio Doles de Bioquímica Clínica

Rua Vicente Licínio, 95 • Tijuca • 20270-902 • Rio de Janeiro • RJ

LABS ARE VITAL™ - UM PROGRAMA IDEALIZADO PARA VOCÊ, PROFISSIONAL DE LABORATÓRIO

LABS ARE VITAL™ é um programa de valorização do profissional de laboratório, idealizado e patrocinado pela Abbott Diagnostics, cujo lançamento aqui no Brasil ocorreu em 2008, durante o IFCC Wordlab Fortaleza, em parceria com a SBAC (Sociedade Brasileira de Análises Clínicas), SBPC (Sociedade Brasileira de Patologia Clínica) e IFCC (Federação Internacional de Química Clínica e Medicina Laboratorial).

Este projeto foi desenvolvido com o intuito de desafiar a situação atual dos laboratórios clínicos, dando-lhes ferramentas e recursos para transformar as limitações e ressaltar as fortalezas, considerando a essencialidade de seus serviços para os médicos e seus pacientes.

Para tanto, independentemente de sua função dentro do laboratório, através do site www.labsarevital.com, você encontrará diversas ferramentas tais como: artigos, calendário de atividades, fórum de discussão, interação com outros profissionais, inclusão de comentários, enfim, um foro à sua disposição para explorar outros pontos de vista, expressar opiniões, questionar práticas estabelecidas e recomendar soluções. Para receber informações atualizadas, basta se cadastrar.

Atualmente o Programa **LABS ARE VITAL™** conta com a parceria das seguintes entidades: **ABBOTT** Laboratórios do Brasil Ltda – Divisão Diagnósticos; **SBAC** (Sociedade Brasileira de Análises Clínicas); **SBPC** (Sociedade Brasileira de Patologia Clínica); **CBDL** (Câmara Brasileira de Diagnósticos Laboratoriais); **Instituto Centro de Genomas** – Centro de Estudos Avançados e **SINDLAB** (Sindicato dos Laboratórios de Patologia, Pesquisas e Análises Clínicas de Minas Gerais). Se você quer ser mais uma voz, junte-se a nós e faça parte desta comunidade, pois quanto mais participação, mais **LABS ARE VITAL™** fará a diferença.

É importante ressaltar que a Campanha **LABS ARE VITAL™** objetiva, também, promover a carreira de laboratoristas e patologistas entre os estudantes universitários da área.

Neste ano, com o objetivo de continuar divulgando o programa, **LABS ARE VITAL™** já esteve presente no 36º Congresso Brasileiro de Análises Clínicas, ocorrido em junho, em Porto Alegre – RS, bem como no 43º Congresso de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial, realizado no mês de agosto, entre os dias 15 e 18, em Belo Horizonte – MG. Nos dois eventos os visitantes aproveitaram a oportunidade para se cadastrarem no site da campanha. Atualmente, mais de 1500 pessoas já participam do Programa.

LABS ARE VITAL™ traz notícias atualizadas do mundo inteiro relacionadas ao setor de diagnósticos, calendário com eventos das instituições inscritas na comunidade virtual, reportagens exclusivas, enquetes e pesquisas, entre outros. Para começar a participar da comunidade, basta entrar no site www.labsarevital.com e se inscrever gratuitamente.

LABS ARE VITAL™

Revista Brasileira de Análises Clínicas

AOS COLABORADORES

A REVISTA BRASILEIRA DE ANÁLISES CLÍNICAS tem por finalidade a divulgação de trabalhos relacionados com as atividades em laboratórios de análises clínicas.

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

INSTRUÇÕES INICIAIS: A Revista Brasileira de Análises Clínicas (RBAC) é uma publicação trimestral da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC) indexada no ISSN 0370 - 369 x.

LILACS - www.bireme.br

Portão periódicos - www.periodicos.capes.gov.br

Classificação CAPES: Nacional B - Engenharias III e IV, Interdisciplinar, Odontologia, Ciências Biológicas III, Medicina I, II e III, Medicina Veterinária e Saúde Coletiva

www.capes.gov.br www.qualis.capes.gov.br/webqualis/ConsultaPeriodicos.faces

As atividades enzimáticas devem ser expressas em unidades internacionais e seguir o adotado em "Enzime Nomenclature" (Enzime Nomenclature, Elsevier Publishing Co., 1965).
A nomenclatura dos micro-organismos deve obedecer os critérios adotados pelo Manual de Bergey (Breed, R. S.; Murray, E. G. D & Smith, N. R. - Bergey's Manual of Determinative Bacteriology, Baltimore, Williams & Wilkins Co., última edição).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS - Deverão ser apresentados somente os trabalhos consultados ligados ao assunto 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.

No texto - As referências no texto devem ser citadas assim:
VALLADA ¹ ou (1); Correspondente ao número da lista de referência bibliográfica.
MENDES & CARVALHO (2)
SOUZA, CABRAL & MACHADO (3)
GONTIJO, FILHO *et al* (4) ou GONTIJO FILHO & cols (4)
VALLADA; MENDES & CARVALHO ^{1,2} ou (1,2)

Na bibliografia - A relação das referências bibliográficas deve ser numerada e colocada em ordem alfabética dos sobrenomes dos autores, e seguir o disposto abaixo para artigos ou livros.

a) Para artigos - SOBRENOME(S) DO(S) AUTOR(ES), SEGUIDO DO(S) PRENOME(S) (abreviado ou não desde que haja padronização deste procedimento, separados entre si por ponto e vírgula seguidos de espaço, segundo NBR 6023) - Título do trabalho (em itálico ou negrito). Título do periódico (abreviaturas de acordo com o "Word Scientific Periodicals"), volume e número do volume: número da página inicial e final, ano de publicação.

Exemplos:
1- VALLADA, E. P. - Cultura de urina. Rev. Bras. Anál. Clín., 1 (1): 21-23, 1969.
2- MENDES, M. Q. & CARVALHO, M. A. - Padrão múltiplo para dosagem de lipídeos séricos, triglicérides lipídios totais e colesterol ("Trilícol"). Rev. Bras. Anál. Clín., 9 (1): 1-3, 1977.
3- SOUZA, M. M.; CABRAL, M.C. & MACHADO, R. D. - Técnica de fixação de complemento aplicado ao estudo da raiva. Rev. Bras. Anál. Clín., 8 (2): 17-24, 1976.
4- Colocar todos os autores.

Para livros - SOBRENOME(S) DO(S) AUTOR(ES), SEGUIDO DO(S) PRENOME(S) (abreviado ou não desde que haja padronização deste procedimento, separados entre si por ponto e vírgula seguidos de espaço, segundo NBR 6023). Título do livro (em itálico ou negrito); subtítulo (se houver). Número da edição (tradução se for o caso). Local de publicação: Editor, ano de publicação. Número de páginas ou volume. Se particulares páginas são conspurcadas, então citá-las.

Exemplos:
1 - MENDES, M. Q & LOPES, H. J. J. - Atualização em bioquímica clínica. 1 ed. Belo Horizonte, Mal Editora S., 1973, 305 p.
2 - HENRY, R. J. - Química clínica. Bases e princípios. 1. ed. Espanhola. Barcelona, Editorial Jims, 1969, 2 v.
3 - BURNET, G. W.; SCHERP, H. W. & SCHUSTER, G. S. - Microbiologia Oral e Doenças Infecciosas. 4. ed. (1. ed. Brasileira). Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S. A., 1978, 756 p.
4 - VERONESI, R. - Doenças Infecciosas e parasitárias. 4. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan S. A., 1095 p.
5 - CARVALHO, I. - Antibióticos e antibioticoterapia. In: VERONESI, R. - Doenças Infecciosas e parasitárias.

c) Para Tese: NOME DO AUTOR, SEGUIDO DO PRENOME (abreviado ou não). Título da Tese (em itálico); subtítulo (se houver). Ano de apresentação. Número de folhas. Categoria (grau e área de concentração) - Instituição, local.

Exemplo:
CIRIBELLI GUIMARÃES, J. - Febre Amarela Silvestre. 1975. 80 p. Tese de Docência Livre - Instituto de Microbiologia da UFRJ. Rio de Janeiro.

d) Para Norma: NOME DO ÓRGÃO NORMALIZADOR. Título: subtítulo (em itálico ou negrito), Número da norma. Local, ano, volume ou páginas.

Exemplo:
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. Informação e Documentação. Referências - Elaboração, NBR 6023. Rio de Janeiro, 2002. 24p.

ILUSTRAÇÕES - Deverão ser citadas no texto como "Fig.", numeradas e vir acompanhadas de legendas explicativas após o texto ou em arquivos separados. Os desenhos, fotos e ilustrações devem ter extensão JPEG e resolução mínima de 300 dpi's.

QUADROS E TABELAS - Deverão vir numerados em algarismo arábico e apresentados após o texto ou em arquivos separados. Cabeçalhos e legendas devem ser suficientemente claros e compreensíveis, sem necessidade de consultas ao texto. São permitidas notas explicativas de rodapé indicadas por asteriscos, mas não descrições das experiências. Seguir, o quanto possível, as normas do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Nenhuma casa, em quadros ou tabelas, deverá ficar vazia; a ausência de dados será representada por:

- quando o fenômeno não existe;
0,0/0 quando o fenômeno existe, não atingindo o seu valor, porém, o adotado no quadro;
... quando o dado não foi apurado, não implicando, porém, afirmar ou não a existência do fenômeno.

Quando o fenômeno for mensurável, deverá ser expresso de maneira a somente figurarem os algarismos significativos.

DA PUBLICAÇÃO

1 - A publicação de artigos na Revista está condicionada à aprovação dos Consultores Científicos.

2 - Os originais de trabalhos aceitos para publicação não serão devolvidos aos autores.

3 - No caso de mais de um autor deverão ser expressamente indicados os responsáveis pela publicação. Na ausência dessa informação, o primeiro será considerado o responsável.

4 - Os trabalhos em língua estrangeira serão submetidos a um revisor competente (pelo que será cobrada uma taxa dos autores) e devolvidos se a redação for inadequada.

5 - Para correspondência, os autores responsáveis devem fornecer os seus endereços.

6 - A reprodução dos trabalhos publicados na Revista será permitida quando citada a origem da publicação.

REVISTA BRASILEIRA DE ANÁLISES CLÍNICAS
Rua Vicente Licínio, 99 - Tijuca - Rio de Janeiro - RJ - 20270.902.
Tel.: 0xx (21) 2187-0800 / Fax: 0xx (21) 2187-0805
Home page: <http://www.sbac.org.br>
e-mail: rbac@sbac.org.br



Procurando cursos à distância em Análises Clínicas?

- Hematologia Clínica
- Microbiologia Clínica
- Imunologia Clínica
- Parasitologia Clínica
- Bioquímica Clínica
- Virologia Clínica
- Biologia Molecular
- Controle de Qualidade
- Gestão do Laboratório
- Outros

Mesmo que procure em diversos campos...
Mesmo que utilize a melhor ótica...

...só encontrará **AQUI!**

 **SBAC**
*e*LEARNING

Onde qualquer local é a sua sala de aula!

www.sbac.org.br/ead

Morfometria e quantificação de estruturas nucleares por meio de análise computadorizada de imagens para diagnóstico de malignidade - Carla Filippin; Larissa Duarte Chirstofoletti; Túlio Vinicius Duarte Chirstofoletti; Cidônia de Lourdes Vituri.....3

Tempo de tratamento para atingir níveis de normalidade na anemia ferropriva - Farias, I.L.G.; Colpo, E.; Pereira, W.V.; Luchesi, M.; Ambros, G.; Silva, J.E.P.....9

Frequência de bactérias gram-negativas em uroculturas de pacientes ambulatoriais, do Sistema Único de Saúde (SUS) de Maceió (AL), e sua sensibilidade a antibióticos - Anderson Brandão Leite, Ana Rachel V. Lima, Herbert C. S. Barros, Renata B. Leite, Istela C. Araújo ; Maria I.V.N. Tadeo & Ana Maria Q. López.....15

Prevalência do traço talassêmico beta em indivíduos com microcitose - Ralfo Cavalcanti de Medeiros, Raline dos Santos da Silva, Valéria Cristina Ribeiro Dantas, Tereza Maria Dantas de Medeiros.....21

Pesquisa de anticorpos anti-endomísio no laboratório de imunopatologia da ufpr: dez anos de experiência na triagem de doença celíaca em pacientes, grupos de risco e populações - Shirley Ramos da Rosa Utiyama, Lorete Maria da Silva Kotze, Renato Mitsunori Nishihara, Isabela Goeldner da Silva, Flávia Raphaela Nass, Ricardo de Bem, Thelma Skare, Márcia L. Baptista, Iara Taborda de Messias-Reason.....27

Ensaio clínico com as folhas de cissus sicyoides l.(vitaceae) em pacientes intolerantes à glicose e em diabéticas tipo 2- Hosana Bandeira Santos, João Modesto Filho, Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz, Tereza Helena Cavalcanti de Vasconcelos, Francisco Santiago de Brito Pereira, Josué do Amaral Ramalho, Jadson Gomes Dantas, Esther Bandeira Santos.....35

Prevalência de diabetes gestacional no município de São Joaquim - SC - Marcelo Luis Schmitt, Sérgio Luiz Ribeiro, Marco Antônio Siqueira Paes & Ricardo de Moraes Ribeiro.....43

Comparação entre a contagem manual e automatizada de células no líquido cefalorraquidiano - Andrei Gustavo Bonavigo, Vanessa Gelinski, Gislaiane Franco de Moura Costa, Jacqueline Plewka, Marco Antônio Costa.....47

Nocardiose disseminada em paciente leucêmico - Rossana Sette de Melo Rêgo, Norma Suely Sobral da Silveira, Kedma de Magalhães Lima & Francisco Montenegro Melo.....51

Alterações hematológicas e morfológicas em fluidos biológicos de trabalhadores do distrito industrial de Erechim, RS - Daniele Paula Simon, Lucida Ludmila Paula Gutierrez, Sandra Manoela Dias Macedo, Vanusa Manfredini.....55

Importância do controle de qualidade para a redução das amostras insatisfatórias cervico-vaginais - Etlinger DLR, Ducatti C, Gomes LP2, Pereira SMM, Teixeira MS, Silva VL, Yamamoto LSU.....61

Possíveis discrepâncias dos achados colposcópicos, citológicos, histológicos e moleculares-relato de um caso de pequena lesão cervical - FILIPPIN, Carla; HAMADA, Fábio Massayuki.; CHIS-TOFOLETTI, Larissa Duarte; VIEIRA, Daniella Serafin Couto; VITURI, Cidônia de Lourdes.....65

Testes salivares e bacteriológicos para avaliação do risco de cárie - Lourdes Botelho Garcia, Joice Renata Bulla, Cinthia Regiane Kotaka, Maria Cristina Bronharo Tognim, Celso Luiz Cardoso.....69

Lúpus eritematoso sistêmico (les): perfil clínico-laboratorial dos pacientes atendidos em um serviço privado de reumatologia na cidade de Santo Ângelo-RS - Ricardo de Mattos Dutra & Tiago Bittencourt de Oliveira.....77

Seleção de cepas de Staphylococcus aureus, β -lactamase positiva portadoras do gene MecA - Daiani Cristina Savi, Ana Paula de Col & Sidney Becker Onofre.....81

Prevalência de patógenos bacterianos e susceptibilidade aos antimicrobianos em infecções do trato urinário de amostras ambulatoriais - Alexandre Rieger; Fernando Ferrugem; George Horta; Caio Fernando de Oliveira; Marcelo Carneiro; Jorge André Horta.....87

Prevalência e importância do diagnóstico da anemia na insuficiência cardíaca - CARAFFINI, Ivete Serpa; MERISIO, Paulo Roberto.....91

Avaliação das atividades hipocleimiantes e hipolipemiantes da casca do maracujá-amarelo (Passiflora edulis, f. flavicarpa) - Josimar dos Santos Medeiros, Margareth de Fátima F. Melo Diniz, Armando Ubirajara Oliveira Sabaa Srur, Marcelo Barbosa Pessoa.....99

Prevalência de anemia em crianças de 1 a 5 anos moradores do bairro passo, vila arnelo matter - São Borja/RS e sua relação com estado nutricional e enteroparasitoses - FONTOURA, Simone; COSER, Janaina; FONTOURA, Taiane, ASSMANN; Alcione; AZEVEDO, Alessandra; & RIZZI, Caroline.....103

Coexpressão da proteína p53 e proteínas relacionadas resistência a múltiplas drogas em diferentes tipos de leucemias: associação predominante nos estágios avançados da doença - Geraldo Barroso Cavalcanti Júnior (MSc, PhD); Claudete Esteves Klumb (MD, PhD); Marcos Antonio Mauricio Scheiner (MSc); Flávia da Cunha Vasconcelos; Raquel C. Maia (MD, PhD).....109

Prevalência e Susceptibilidade in vitro a Itraconazol e Anfotericina B de Isolados Clínicos de Cândida - Paulo Murillo Neufeld, Luiz Henrique dos Santos, Marcos Dornelas Ribeiro, Mauricéia Francisco da Silva, Ana Carolina Mesquita Rocha, Manuela da Silva, Marcia dos Santos Lazera.....119

Polimorfismos no Receptor Scavenger classe B tipo I e sua relação com perfil lipídico sérico e resposta a atorvastatina em indivíduos Brasileiros - Cerda A., Arazi S.S., Genvigir F.D.V., Hirata M.H., Dorea E.L., Bernik M.M.S., Hirata R.D.C.....127

Controle Interno da Qualidade dos Exames Citopatológicos Cervicais: Desempenho dos Métodos de Pré-escrutínio Rápido e Revisão com Base em Critérios Clínicos de Risco - Suelene Brito do Nascimento Tavares; Nadja Lindany Alves de Souza; Edna Joana Cláudio Manrique; Zair Benedita Pinheiro de Albuquerque; Marcelo Rodrigues Martins; Cinara Silveira Zago; Luiz Carlos Zeferino; Rita Goreti Amaral.....133

Uma abordagem bioinformática na avaliação da especificidade de antígenos utilizados em ensaios imunoenzimáticos para diagnóstico da leishmaniose visceral - Caio César de Melo Freire, Lis Tavares Coelho Lobo & Maria de Fátima Freire de Melo Ximenes.....139

Avaliação de hematúria em praticantes e não praticantes de exercícios físicos variados - Claudia Liesenfeld, Gustavo Muller Lara, Adriana Simon Coitinho e Tiago Santos Carvalho.....141

Lesões cancerosas e pré-cancerosas do colo uterino: uma análise citopatológica na região noroeste do Paraná - Luciene de Cassia Farias Paiva, Ernesto Guilherme Kemmelmeier, Agenor Sorti Filho, Ione, Cristina Jorge de Mello, Robson J. da Silva Souza, Paola da Costa Souza.....147

Prevalência de anemia e fatores associados em pacientes da cidade de Luiziana - PR - Marli Pazzinato, Juliana Curí Martinichen Herrero.....151

Avaliação dos exames citológicos de papanicolaou com células epiteliais atípicas e respectivos exames colposcópicos com relação aos exames histopatológicos - Andressa de Azambuja Pias & Vera Regina Andrade Vargas.....155

Hormônio de estimulação da tireóide (TSH) e correlações laboratoriais - Patrícia MILHORANSA, Rosane SOARES.....161

Comparativo citológico, colposcópico e histológico de biópsias do colo uterino no ambulatório

Amaral Carvalho/Itararé-SP - Luciane Maria Buzzutti Silvani Munhoz, Pedro Luis Colturato, Thiago André Gross Borba, Sabrina Gonçalves, Júlio Cezar Merlin , Patrícia Haas.....167

Atividade *in vitro* do Ertapenem e Meropenem contra cepas de Acinetobacter baumannii isoladas em Fortaleza-Ceará - Everardo Albuquerque Menezes, Karla Pimenta Soares, Lia Nascimento Amorim, Kaline Medeiros do Nascimento, José Gadelha Lima Neto e Francisco Afrânio Cunha.....173

Avaliação da sensibilidade da citopatologia através de estudo comparativo com a colposcopia em portadoras de lesões cervicais induzidas pelo papilomavírus humano - Eleni Souto Nóbrega Ramos; Cynthia de Araújo Mafaldo Rezende; Geraldo Barroso Cavalcanti Junior; Daliana Caldas Pessoa da Silva.....177

Sífilis em gestantes atendidas em uma unidade de saúde pública de Anápolis, Goiás, Brasil - Keylla Caroline de Almeida, Ludmilla Costa Lindolfo, Keila Correia de Alcântara.....181

Triagem neonatal e hemoglobinopatias em Santa Catarina, Brasil - Graciele Martini, Beatriz Meneghetti Bastos, Nilsea Santos, Cecília de Oliveira, Léa Ruhlant, Paulo Henrique da Silva, Patrícia Haas.....185

Contribuição do LACEN-MS no diagnóstico da tuberculose e da resistência às drogas antituberculosas em Mato Grosso do Sul - Eunice Atsuko Totumi Cunha, Mari Marques, Clarice Queico Fugimura Leite, Caclida Tezelli Junqueira, César Augusto Brandão Arão, Izaias Pereira da Costa.....191

Deteção de metalo- β -lactamases em amostras de pseudomonas aeruginosa isoladas em Porto Alegre, Rio Grande do Sul - Rafael Silvio Remus Pulcinelli, Éder Moraes Saucedo, Renata Pereira, Marcelo Pilonetto, Alzira Rezende do Carmo Aquino, Roberto Christ Vianna Santos.....197

Leucemia linfóide aguda: a importância do laboratório de líquor para o sucesso do tratamento - Ecker, CS, Laghi, FV, Shinzato, F, Shinzato, LM, Costa Neto, JB.....201

Lactococcus garvieae: isolamento e caracterização fenotípica - Camilla Dellatorre Teixeira; Felipe Piedade Gonçalves Neves; Filomena Soares Pereira da Rocha & Sílvia Susana Bona de Mondino.....205

A coinfeção tuberculose e HIV: um importante desafio - artigo de revisão - Josie da Silva Santos, Sandra Trevisan Beck.....209

Avaliação da adequabilidade das amostras de exames citopatológicos realizados em um laboratório de Porto Alegre - RS no ano de 2005 - Camila Iansen Irion; Andréia Buffon.....217

Soroepidemiologia para HIV, HTLV e Sífilis em índios Kaingang do Sul do Brasil - Altair Rogério Ambrosio, Chiu Yu Yu Braga, Darci Braga, Luiz Eduardo Barbosa, Estela Maria Polato Martinelli, Suely Maria Arana Kamei, Soraia Reda Gilber e Iara Jose Taborda de Messias Reason.....221

Triagem dos perfis lipídico e glicídico em caminhoneiros que trafegam no centro unificado de fronteira, entre Brasil e Argentina - COSER, Janaina; FONTOURA, Simone; FONTOURA, Taiane & RIZZI, Caroline.....223

Riscos e Benefícios da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) em mulheres na menopausa - Ana Clara Grings, Juliana Kühne, Andressa Priscila Gomes, Tatiana Jacobsen, Ana Clara Cascaes e Gustavo Müller Lara.....229

Da mãe África aos filhos Brasil: expressão da herança genética para a anemia falciforme em estudantes do curso de farmácia da universidade federal do Piauí - Leonardo Ferreira Soares, Bernardo Melo Neto, Ciro Gonçalves e Sá, Evaldo Hipólito de Oliveira, Bismark Azevedo Cruz de Araújo, Rafael Pires Veloso.....235

Avaliação da resistência da *Escherichia coli* frente a Ciprofloxacina em uroculturas de três laboratórios clínicos de Aracaju-SE - Karoline Maria P. de Menezes; Marcela Almeida G. Góis; Isamar Dantas Oliveira; Malone Santos Pinheiro & Ana Maria Guedes de Brito.....239

Avaliação de clone da Hemoglobinúria Paroxística Noturna em pacientes com Anemia Aplástica - Diogo Castelo Branco Alves Torres, Maria Amélia Batista Neves, Joel Henrique Teles dos Santos, Ana Elita de Brito, Rosane Costa Porto de Araújo, Cintia Gonsalves de Faria Machado.....247

Incidência de enterobactérias produtoras de betalactamase de espectro estendido (ESBL) em um hospital do município de Duque de Caxias - RJ - Sérgio Barboza dos Santos251

Determinação laboratorial e aplicação clínica dos parâmetros de volume plaquetário - Samuel Ricardo Comar; Paulo Henrique da Silva.....257

O peptídeo-c como indicador de resistência à insulina em pacientes HIV positivos com TARV - Andréa S. Kramer; Eduardo Sprinz; Alexandre Ramos Lazzarotto.....267

Padronização e validação de metodologia para verificação de permeabilidade intestinal utilizando cromatografia gasosa - Jacqueline Nakau Mendonça; Nilian Carla Silva Souza, Guilherme Vannucchi Portari, Julio Sérgio Marchini, Paula Garcia Chiarello & Alceu Afonso Jordão Júnior.....271

Infeções do Trato Urinário: análise da frequência e do perfil de sensibilidade da *Escherichia coli* como agente causador dessas infecções - Ana Rosa de Oliveira Ramos Martins Amadeu, Joaquim Soares Sucupira, Rhosemberg Martins Moreira de Jesus e Mariana Lima Prata Rocha.....275

Identificação das leveduras do gênero Candida pelo método cromogênico CHROMagar® Candida obtidas de pacientes com infecção das vias urinárias- Ana Paula de Col, Daiani Cristina Savi & Sidney Becker Onofre.....279

Isospora belli: aspectos clínicos e diagnóstico laboratorial - Diana Ana Pereira, Juliano Damin, Lenilza Mattos Lima, Raquel Wolff Uliano.....283

Taxa de Mortalidade e Morbidade por Diabetes Mellitus - Carolina Schneider, Fernanda Mossmann, Franciele Coletti, Mariana Possas e Michele Daudt.....287

Aspectos Epidemiológicos da Febre Clássica da Dengue, em Giruá - RS - Carla Juliana Baroni; Tiago Bittencourt de Oliveira.....289

Análise comparativa do perfil lipídico de homens do estado de Pernambuco em relação às III e IV diretrizes brasileiras sobre dislipidemias - Bianka Santana dos Santos, Mário Ribeiro de Melo Junior, Marcelo Henrique Santos Paiva, Adenor de Almeida Pimenta Filho, Tiago Ferreira da Silva Araújo, Ewerton Gomes Florêncio, Amanda Priscila Amâncio, Carlos Renato França de Carvalho Mota, Conrado Bastos Batista, Maria Dorotéia Ferreira de Andrade Miranda, Carmem Juliana da Silva Costa, Vera Lúcia de Menezes Lima.....295

Análise soroepidemiológica da toxoplasmose em universitários - Yamamoto, Yoshimi Imoto; Mourad, Amouni Mohmod; Prescendo, Fabiana Rubino; Ribeiro, Kleber da Silva; Oliveira, Carolina Barbosa & Garcia, Rômulo Santiago de Lima.....299

Desvendando a psoríase - Ana Paula Rodrigues, Raquel Maria Teixeira.....303

Prevalência e perfil de resistência de micro-organismos em infecções do trato urinário diagnosticados em pacientes ambulatoriais em Santa Maria, Rio Grande do Sul - Roberto Christ Vianna Santos, Djeines Roni Klein & Marta Duarte.....311

Triagem por exames clínicos de idosos residentes no asilo Santo Antônio no município de Cruz Alta - RS - BERNARDI, Anie Schiavo; FRIEDRICH, Lenara Wastowski; RIZZI, Caroline.....315