

PUBLICAÇÃO OFICIAL DO NÚCLEO HOSPITALAR DE EPIDEMIOLOGIA DO
HOSPITAL SANTA CRUZ E PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM PROMOÇÃO
DA SAÚDE - DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA E FARMÁCIA DA UNISC

REFECCI

Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção

ISSN 2238-3360 | Ano VIII- Volume 8 - Número 4 - 2018

Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção



Editora geral:

- Lia Gonçalves Possuelo
Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

Editora executiva:

- Andréia Rosane Moura Valim,
Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

Editores Associados:

- Marcelo Carneiro
Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.
- Luciana de Souza Nunes
Universidade Federal do Pampa, Uruguiana, RS, Brasil.
- Nathalia Halax Orfão
Fundação Universidade Federal de Rondônia, Porto Velho, RO, Brasil.

Produção Editorial

Secretaria Executiva:

- Isabela Zarpellon
Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.
- Daniela Troian dos Santos
Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.
- Janete Aparecida Alves Machado
Hospital Santa Cruz, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

Tradução e Revisão de Texto (inglês)

- Sonia Maria Strong
(colaboradora)

Revisão de Texto (espanhol):

- Prioridade Excelência em Tradução

Diagramação:

- Álvaro Ivan Heming
(colaborador)

Normalização bibliográfica:

- Fabiana Lorenzon Prates
Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

Editoração eletrônica:

- Jorge Luiz Schmidt
Editora da Unisc, EDUNISC.

Conselho Editorial:

- Alberto Novaes Ramos Junior
Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.
- Alvaro Antonio Bandeira Ferraz
Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.
- Andréa Lúcia Gonçalves da Silva
Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.
- Andreza Francisco Martins
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.
- Antonio Ruffino Netto
Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
- Bruno Pereira Nunes
Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil.
- Claudia Maria Antunes Uchôa Souto Maior
Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.
- Clodoaldo Antônio De Sá
Universidade Comunitária da Região de Chapecó, Chapecó, SC, Brasil.
- Daphne Rattner
Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.
- Diego Rodrigues Falci
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.
- Eliane Carlosso Krummenauer
Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.
- Gisela Unis
Hospital Sanatório Partenon, Porto Alegre, RS, Brasil.
- Guilherme Augusto Armond
Universidade Federal de Minas Gerais, Hospital das Clínicas, MG, Brasil.
- Heloisa Helena Karnas Hoefel
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.
- Irene Clemes Kulkamp Guerreiro
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.
- Ivy Bastos Ramis
Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, RS, Brasil.
- Julio Henrique Rosa Croda
Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, MS, Brasil.
- Lessandra Michelim
Universidade de Caxias do Sul, Hospital Geral de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brasil.
- Magno Conceição das Mercês
Universidade do Estado da Bahia, Salvador, BA, Brasil.
- Marcia Regina Eches Perugini
Universidade Estadual de Londrina, Londrina, PR, Brasil.
- Mariana Soares Valença
Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil.
- Nadia Mora Kuplich
Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.
- Pedro Eduardo Almeida Silva
Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, RS, Brasil.
- Rita Catalina Caregnato
Universidade Federal Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.
- Suely Mitoi Ykko Ueda
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
- Suzane Beatriz Frantz Krug
Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.
- Suzanne Frances Bradley
University of Michigan Geriatrics Center, Ann Arbor, MI, Estados Unidos da América.
- Thiago Prado Nascimento
Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil.
- Valéria Saraceni
Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção



R454 Revista de epidemiologia e controle de infecção [recurso eletrônico] / Núcleo Hospitalar de Epidemiologia do Hospital Santa Cruz, Programa de Pós Graduação em Promoção da Saúde. Vol. 8, n. 4 (2018) Out./Dez. - Santa Cruz do Sul : EDUNISC, 2018.

Dados eletrônicos.

Modo de acesso: World Wide Web: <<http://www.unisc.br/edunisc>>

Trimestral

eISSN 2238-3360

Temas: 1. Epidemiologia - Periódicos. 2. Microbiologia - Periódicos.

3. Doenças transmissíveis - Periódicos.

I. Núcleo Hospitalar de Epidemiologia do Hospital Santa Cruz. II. Título.

CDD: 614.405

Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção



ARTIGO ORIGINAL

Association between respiratory variables and exercise capacity in COPD patients 05

Ações de rastreio dos cânceres de mama e do colo do útero em uma região do Paraná 12

Perfil da leishmaniose cutânea americana na Amazônia Sul-Occidental brasileira: uma abordagem multivariada 21

Eficácia do álcool etílico e quaternário de amônio na desinfecção de equipamentos médicos hospitalares 29

Características da constipação funcional em crianças de zero a doze anos atendidas em um ambulatório de gastroenterologia pediátrica 35

Características moleculares de *Staphylococcus aureus* suscetível à vancomicina poderia ajudar a prever falhas no tratamento devido à reduzida suscetibilidade à vancomicina 42

Leishmaniose Visceral: Características clínico-epidemiológicas de casos e óbitos no estado de Sergipe 48

Conhecimento sobre situação vacinal e perfil de imunoproteção para hepatite B de trabalhadores da assistência hospitalar 55

Mortalidade de mulheres em idade fértil no Piauí, Brasil, 2008-2012: causas básicas dos óbitos e fatores associados 62

Sepse tardia em Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal 70

Avaliação do conhecimento de reeducandas de Cadeia Pública de Mato Grosso sobre o câncer de mama e câncer de colo do útero 77

Artroplastia de quadril em idosos hospitalizados e o uso de antibioticoprofilaxia 85

ARTIGO DE REVISÃO

Resistência aos antimicrobianos: uma revisão dos desafios na busca por novas alternativas de tratamento 92

Vibrio cholerae: doença, manifestações clínicas e microbiologia 103

RELATO DE EXPERIÊNCIA

Tuberculose extrapulmonar ou sarcoidose associada a tuberculose? Relato de caso 109



Association between respiratory variables and exercise capacity in COPD patients

Associação entre variáveis respiratórias e capacidade de exercício em portadores de DPOC
Asociación entre variables respiratorias y capacidad de ejercicio en portadores de EPOC

<https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.11395>

Recebido em: 28/11/2017

Aceito em: 26/06/2018

Disponível online: 08/10/2018

Autor Correspondente:

Andréa Lúcia Gonçalves da Silva.
andreag@unisc.br

Rua Vereador Benno Kist, 1780/15. Bairro Santo Inácio, CEP: 96820-688. Santa Cruz do Sul/RS, Brazil.

Andréa Lúcia Gonçalves da Silva,¹ <https://orcid.org/0000-0002-8893-286X>
Cássia da Luz Goulart,¹ <https://orcid.org/0000-0001-8731-689X>
Paloma de Borba Schneiders,¹ <https://orcid.org/0000-0001-9545-3413>
Elisabete Antunes San Martin,¹
Ricardo Gass,²
Diogo Fanfa Bordin,³ <https://orcid.org/0000-0003-1056-5155>
Camila da Cunha Niedermeyer,⁴ <https://orcid.org/0000-0002-3686-5108>
Natacha Angélica da Fonseca Miranda,¹
Dannuey Machado Cardoso,¹ <https://orcid.org/0000-0003-2891-1028>
Dulciane Nunes Paiva,¹ <https://orcid.org/0000-0001-5629-3285>

¹Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

²Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brasil.

³Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, RS, Brasil.

⁴Santa Casa de Misericórdia, Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO

Justificativa e Objetivos: A DPOC é caracterizada pela limitação progressiva do fluxo aéreo associada a uma resposta inflamatória. O objetivo do estudo foi avaliar a influência e a associação das variáveis respiratórias sobre a capacidade de exercício em portadores de DPOC. **Métodos:** Estudo transversal avaliou 39 portadores de DPOC para obtenção do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e a capacidade vital forçada (CVF). A força muscular respiratória (FMR) avaliada em seus componentes de pressão inspiratória máxima (PI_{max}) e pressão expiratória máxima (PE_{max}). Capacidade de exercício avaliada pelo Teste de Caminhada de Seis Minutos (TC6m) e *Incremental Shuttle Walking Test* (ISWT). **Resultados:** O VEF₁ (% 39,8±15,3) e CVF (% 60,2±17,1) se encontram reduzidos em relação ao predito classificando-os em estadiamento grau II (21%), III (51%) e IV (28%). A PI_{max} (92,7±14,6 % predito) e PE_{max} (97,6±19,0 % predito) se encontram dentro dos valores previsto para os sujeitos. Evidenciada correlação moderada entre a distância percorrida no ISWT vs VEF₁ (r=0,35; p=0,02) e ISWT vs CVF (r=0,42; p<0,001), TC6m vs VEF₁ (r=0,38; p=0,01) e TC6m vs CVF (r=0,52; p<0,001). A FMR se correlacionou diretamente com a distância percorrida no ISWT [PI_{max} (r=0,44; p=0,005); PE_{max} (r=0,57; p<0,001)] e com TC6m [PI_{max} (r=0,43; p=0,006); PE_{max} (r=0,59; p<0,001)]. A PE_{max} e o VEF₁ influenciaram 37% do desempenho no TC6m e a PE_{max} influenciou isoladamente 58% da distância percorrida no ISWT. **Conclusão:** A força muscular respiratória e os volumes pulmonares reduzidos se associaram e influenciaram diretamente na capacidade de exercício máximo e submáximo de portadores de DPOC.

Descritores: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Teste de esforço. Força muscular.

ABSTRACT

Background and Objectives: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is characterized by progressive airflow limitation associated with an inflammatory response. The aim of the study was to evaluate the influence and the association of respiratory variables on exercise capacity in COPD patients. **Methods:** A cross-sectional study evaluated 39 COPD patients to obtain forced expiratory volume in one second (FEV₁) and forced vital capacity (FVC). Respiratory muscle strength (RMS) was evaluated at its maximal inspiratory pressure (MIP) and maximal expiratory pressure (MEP) components. Exercise capacity was assessed by Six-Minute Walk Test (6MWT) and Incremental Shuttle

Walking Test (ISWT). **Results:** FEV₁ (39.8±15.3% predicted) and FVC (60.2±17.1% predicted) were reduced, which classified them in stages II (21%), III (51%) and IV (28%). MIP (92.7±14.6% predicted) and MEP (97.6±19.0% predicted) were within the expected values. A moderate correlation was observed between the ISWT vs FEV₁ (r=0.35;p=0.02) and ISWT vs FVC (r=0.42;p<0.001), 6MWT vs FEV₁ (r=0.38;p=0.01) and 6MWT vs FVC (r=0.52;p<0.001). RMS showed a moderate correlation with the ISWT [MIP (r=0.44;p=0.005); MEP (r=0.57;p<0.001)] and 6MWT [MIP (r=0.43;p=0.006); MEP (r=0.59;p<0.001)]. MEP and FEV₁ influenced 37% of performance at the 6MWT and MEP alone influenced 58% of distance walked at the ISWT. **Conclusion:** Reducing both respiratory muscle strength and lung volumes were associated with changes in exercise and they adversely affected the maximum and submaximal exercise capacity in COPD patients.

Keywords: Pulmonary Disease, Chronic Obstructive. Exercise Test. Airway obstruction. Muscle strength.

RESUMEN

Justificación y objetivos: La EPOC se caracteriza por la limitación progresiva del flujo aéreo asociada a una respuesta inflamatoria. El objetivo del estudio fue evaluar la influencia y la asociación de las variables respiratorias sobre la capacidad de ejercicio portadores de EPOC. **Métodos:** Estudio transversal evaluó 39 portadores de EPOC para obtener el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) y la capacidad vital forzada (CVF). La fuerza muscular respiratoria (FMR) evaluada en sus componentes de presión inspiratoria máxima (PImax) y presión espiratoria máxima (PEmax). Capacidad de ejercicio evaluada por la Prueba de Caminata de seis minutos (TC6m) e *Incremental Shuttle Walking Test* (ISWT). **Resultados:** El VEF₁ (% 39,8 ± 15,3) y CVF (% 60,2 ± 17,1) se encuentran reducidos en relación al predicado clasificándolos en estadificación grado II (21%), III (51%) y IV (28%). La PImax (92,7 ± 14,6% predito) y PEmax (97,6 ± 19,0% predito) se encuentran dentro de los valores previstos para los sujetos. Se observó una correlación moderada entre la distancia recorrida en el ISWT vs VEF₁ (r = 0,35; p = 0,02) e ISWT vs CVF (r = 0,42; p < 0,001), TC6m vs VEF₁ (r = 0,38; p = 0,01) y TC6m vs CVF (r = 0,52; p < 0,001). La FMR se correlacionó directamente con la distancia recorrida en el ISWT [PImax (r = 0,44; p = 0,005); (P = 0,001) y con TC6m [PImax (r = 0,43; p = 0,006); PEmax (r = 0,59; p < 0,001)]. La PEmax y el VEF₁ influenciaron el 37% del rendimiento en el TC6m y la PEmax influenció aisladamente el 58% de la distancia recorrida en el ISWT. **Conclusión:** La fuerza muscular respiratoria y los volúmenes pulmonares reducidos se asociaron e influenciaron directamente en la capacidad de ejercicio máximo y submáximo de portadores de EPOC.

Palabras Clave: Enfermedad Pulmonar Obstruktiva Crónica. Prueba de Esfuerzo. Obstrucción de las Vías Aéreas. Fuerza Muscular.

INTRODUCTION

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is characterized by progressive airflow limitation associated with an inflammatory response to harmful particles and gases, mainly caused by smoking.¹ Inflammatory cells are active and there are increased plasma levels of proinflammatory cytokines in the systemic circulation that causes oxidative stress, which, in turn, will result in musculoskeletal disorders and reduced exercise capacity.² Therefore, pulmonary dysfunction, systemic manifestations and increased dyspnea lead to progressive worsening in physical fitness and inactivity.^{3,4} It is noteworthy that physical inactivity in COPD patients predisposes them to heart disease, increased risk of hospitalizations and higher mortality rate.^{4,5}

Exercise capacity is commonly assessed by maximal and submaximal tests, which reflect different pathophysiological alterations in COPD regarding aerobic, muscular strength, cardiovascular and respiratory fitness systems.⁶⁻⁸ The submaximal exercise capacity can be assessed by the Six-Minute Walk Test (6MWT) and the maximal capacity through the Incremental Shuttle Walking Test (ISWT) and both allow assessing the impact of COPD on the quality of life and activities of daily living (ADLs).^{6,7}

The causes and mechanisms of exercise intolerance in these patients are still complex and involve respiratory function, gas exchange limitations and reduced peripheral skeletal muscle mass.^{9,10} Thus, it is extremely important to identify and understand what changes in pulmonary volumes and reduction of respiratory muscle strength may impact the submaximal and maximal exercise capacity in

patients with moderate - very severe COPD. Our aim was to evaluate the influence and association of respiratory variables (pulmonary function and respiratory muscle strength) on maximal and submaximal exercise capacity of patients with COPD. We hypothesized that respiratory changes such as reduced lung volumes and respiratory muscle strength may directly influence exercise capacity in COPD patients.

METHODS

Study design

This cross-sectional study was designed following recommendations of the STROBE statement. The patients were screened from Pulmonary Rehabilitation (PR) program of Hospital Santa Cruz, in Santa Cruz do Sul, state of Rio Grande do Sul, Brazil and performed the evaluations in the PR. The study was approved by the Research Ethics Committee of University of Santa Cruz do Sul (Protocol N. 1.514.705) and all subjects involved in the study agreed to participate and signed the Informed Consent Form.

Subjects

The initial sample consisted of 41 COPD patients. Two subjects were excluded for not meeting the study inclusion criteria, which determined a clinical diagnosis of COPD attained by spirometry test, with a sedentary life style and clinically stable. Individuals with musculoskeletal disorders and/or neurological sequelae that affected the musculoskeletal system, those with cognitive impairment, skin lesions in the lower extremities, non-controlled

ischemic heart disease or those with disease exacerbations within 30 days prior to the study were excluded.

Measurements

The evaluations were carried out in 3 days: (1) the sample was evaluated regarding its demographic, clinical and epidemiological profile, including date of birth, sex, smoking history and body mass index (BMI), pulmonary function and respiratory muscle strength (RMS); (2) Submaximal exercise capacity; (3) Maximal exercise capacity.

Pulmonary function

Pulmonary function was assessed using a digital spirometer (EasyOne®, Model 2001, Zurich, Switzerland) and the forced expiratory volume in one second (FEV₁), forced vital capacity (FVC) and the association between these variables (FEV₁/FVC) were obtained. The test was performed according to guidelines of the American Thoracic Society and the results analyzed according to the values predicted by Pereira, Sato and Rodrigues (2007).^{11,12} Disease staging was assessed according to GOLD (2018), as mild (GOLD I), moderate (GOLD II), severe (GOLD III) and very severe (GOLD IV).¹

Respiratory muscle strength

RMS was evaluated at its maximal inspiratory pressure (MIP) and maximal expiratory pressure (MEP) components using a digital manometer (MDI® model MVD300, Porto Alegre, Brazil). The highest value obtained from the three measurements was considered for the assessment and these values were compared with those described in literature and expressed as percentage of predicted values.¹³

Maximal exercise capacity

The Incremental Shuttle Walking Test (ISWT) was performed according to Holland et al., (2014) in a 10-meter corridor, signaled at each end by a cone with a 0.5-meter setback.¹⁴ The subject was instructed regarding the incremental nature of the test, which is indicated by sound media that emits short and long signals. The short signals demarcate the meters during the level and the long signal indicates change in level and the increase in step cadence. The test was terminated when the subject showed intolerance or when he/she reached the end of the corridor up to the sound signal for two consecutive times.¹⁵ The percentage of the predicted walked distance (dISWT) was calculated considering sex, age, height and weight of each patient.¹⁴

Submaximal exercise capacity

The 6MWT was carried out according to the guidelines of the ATS (2006), in order to measure the distance walked during the 6-minute test on a flat 30-meter corridor.¹⁶ The subjects were instructed to walk as far as possible, at a constant speed. The 6MWT was developed based on the study by Holland et al. (2014).¹⁵ The test was terminated when the subject showed intolerance. The percentage of the predicted distance walked was cal-

culated considering sex, age, height and weight of each patient based on the equation of Enright et al. (2003).¹⁷

Statistical analysis

The data were analyzed using the SPSS software (version 20.0). The results were evaluated for normality using the Shapiro-Wilks test and showed descriptively as mean and standard deviation, frequency (%) or median (minimum and maximum values). The association between variables was assessed by Spearman's correlation. Simple and multiple linear regression models were used to evaluate the effect of independent variables on the distance traveled during the exercise testing. The significance of the final model was evaluated by the ANOVA F-test and quality adjustment by the adjusted determination coefficient (adjusted R²). Residues were evaluated according to the assumptions of normality, constant variance and independence. Significance level was set at p <0.05.

RESULTS

The sample consisted of 39 patients with COPD and their clinical characteristics are showed in Table 1. Where we observed predominance of male, obese, staging of severe disease and low distance of predicted in the ISWT.

Table 1. Clinical characteristics of the COPD patients and performance in the exercise tests.

Variables	COPD (n=39)
Age (years)	63.5±7.3
Sex, male n (%)	22 (56.4)
Ethnicity	
Caucasian n (%)	34 (87.2)
Non-caucasian n (%)	5 (12.9)
BMI (Kg/m²)	27.5±6.4
BMI Classification	
Underweight n (%)	6 (15.4)
Normal weight n (%)	13 (33.3)
Obesity n (%)	20 (51.3)
Smoking Status	
Former n (%)	31 (79.5)
Current n (%)	8 (20.5)
RMS	
MIP (cmH ₂ O)	- 63.5±24.2
MIP (%predicted)	92.7 ± 14.6
MEP (cmH ₂ O)	108.1±38.5
MEP (%predicted)	97.6±19.0
Pulmonary function	
FEV ₁ (L/s)	1.0±0.4
FEV ₁ (L/s) (% predicted)	39.8±15.3
FVC (L/s)	2.0±0.7
FVC (% predicted)	60.2±17.1
FEV ₁ /FVC	0.6 (0.2-82.0)
FEV ₁ /FVC (% predicted)	65.9 (33.0-104.0)
Staging (GOLD)	
Stage II n (%)	8 (21)
Stage III n (%)	20 (51)
Stage IV n (%)	11 (28)

ISWT	
Distance (meters)	257.4±109.2
Distance % predicted	38.1±16.2
6MWT	
Distance 6MWT (meters)	390.9±133.8
Distance % predicted	86.6±38.2

Data are presented as mean \pm SD and median (minimum and maximum); n (%): number sample (frequency); COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; BMI: Body Mass Index; RMS: Respiratory Muscle Strength; MIP: Maximum Inspiratory Pressure; MEP: Maximum Expiratory Pressure; FVC: Forced Vital Capacity; FEV₁, Forced Expiratory Volume in the 1 second; FEV₁/FVC= Forced Expiratory Volume in the 1 second / Forced Vital Capacity; GOLD: Global Initiative for Chronic Lung Disease; ISWT: Incremental Shuttle Walking Test; 6MWT: 6-Minute Walk Test.

A moderate and significant correlation was demonstrated between the distance walked in the ISWT and

FEV₁ ($r=0.35$; $p=0.028$) and FVC ($r=0.42$; $p=0.007$) and between the distance walked in the 6MWT and FEV₁ ($r=0.38$; $p=0.019$) and FVC ($r=0.52$; $p=0.001$) (Figure 1). Demonstrating the direct association between pulmonary volumes with maximal and submaximal exercise capacity.

RMS was moderately correlated with the distance at the ISWT [MIP ($r=0.44$; $p=0.005$); MEP ($r=0.57$; $p<0.001$)] and at the 6MWT [MIP ($r=0.43$; $p=0.006$), MEP ($r=0.59$; $p<0.001$)] (Figure 2). Demonstrating the direct association between RMS with maximal and submaximal exercise capacity.

A multiple linear regression test showed that MEP and FEV₁ influenced the performance at the 6MWT by 37% (Table 2). Simple linear regression showed that MEP alone influenced the distance walked at the Incremental Shuttle Walk Test by 58% (Table 2).

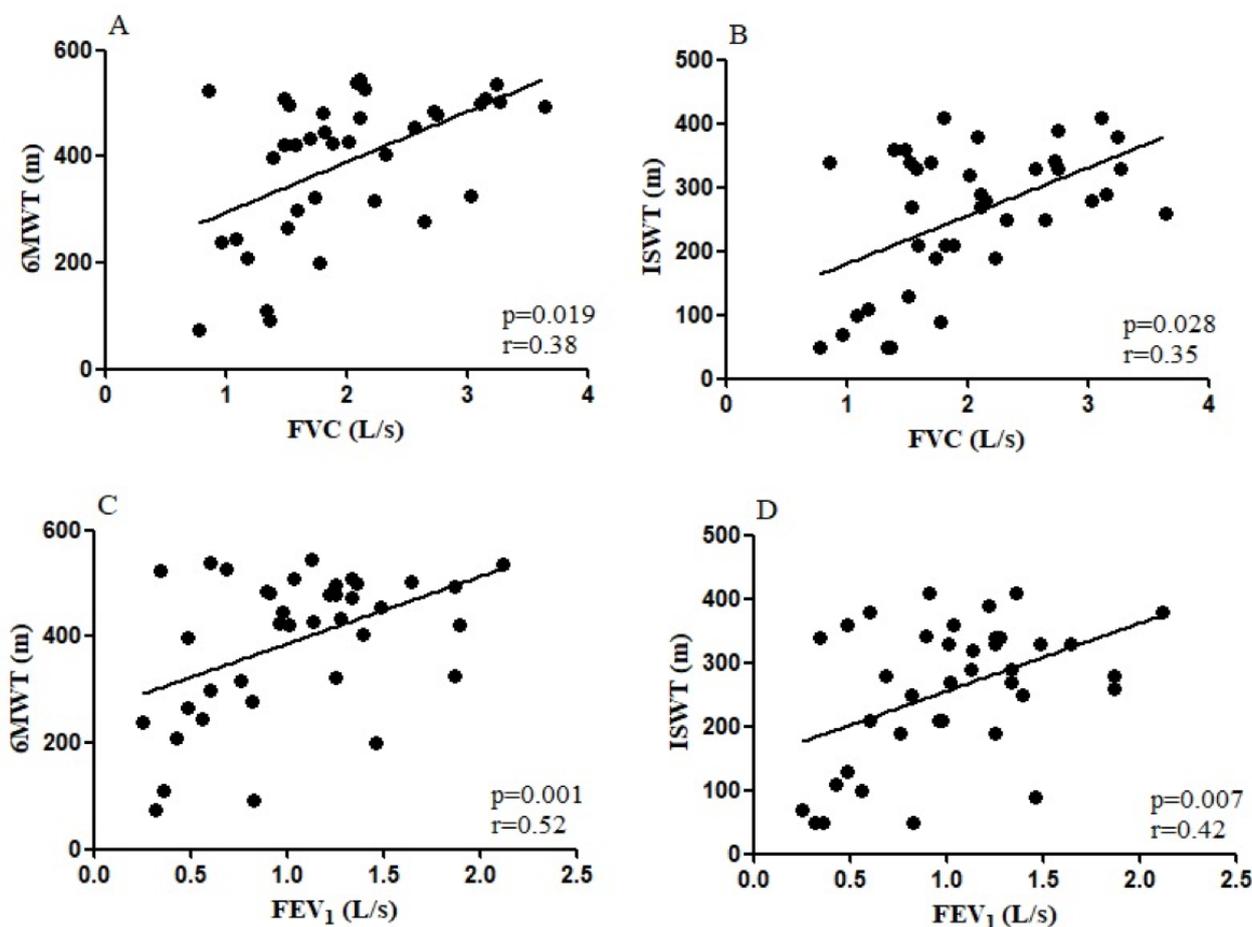


Figure 1. Correlations were also observed between respiratory muscle strength with exercise capacity in COPD

- A.** Correlations between maximum inspiratory pressure (MIP) and distance Incremental shuttle walking test (ISWT);
B. Correlations between maximum inspiratory pressure (MIP) and distance 6-minute walk test (6MWT);
C. Correlations between maximum expiratory pressure (MEP) and distance Incremental shuttle walking test (ISWT);
D. Correlations between maximum expiratory pressure (MEP) and distance 6-minute walk test (6MWT). The association between the variables was analyzed by using Spearman's correlation test ($p<0,05$).

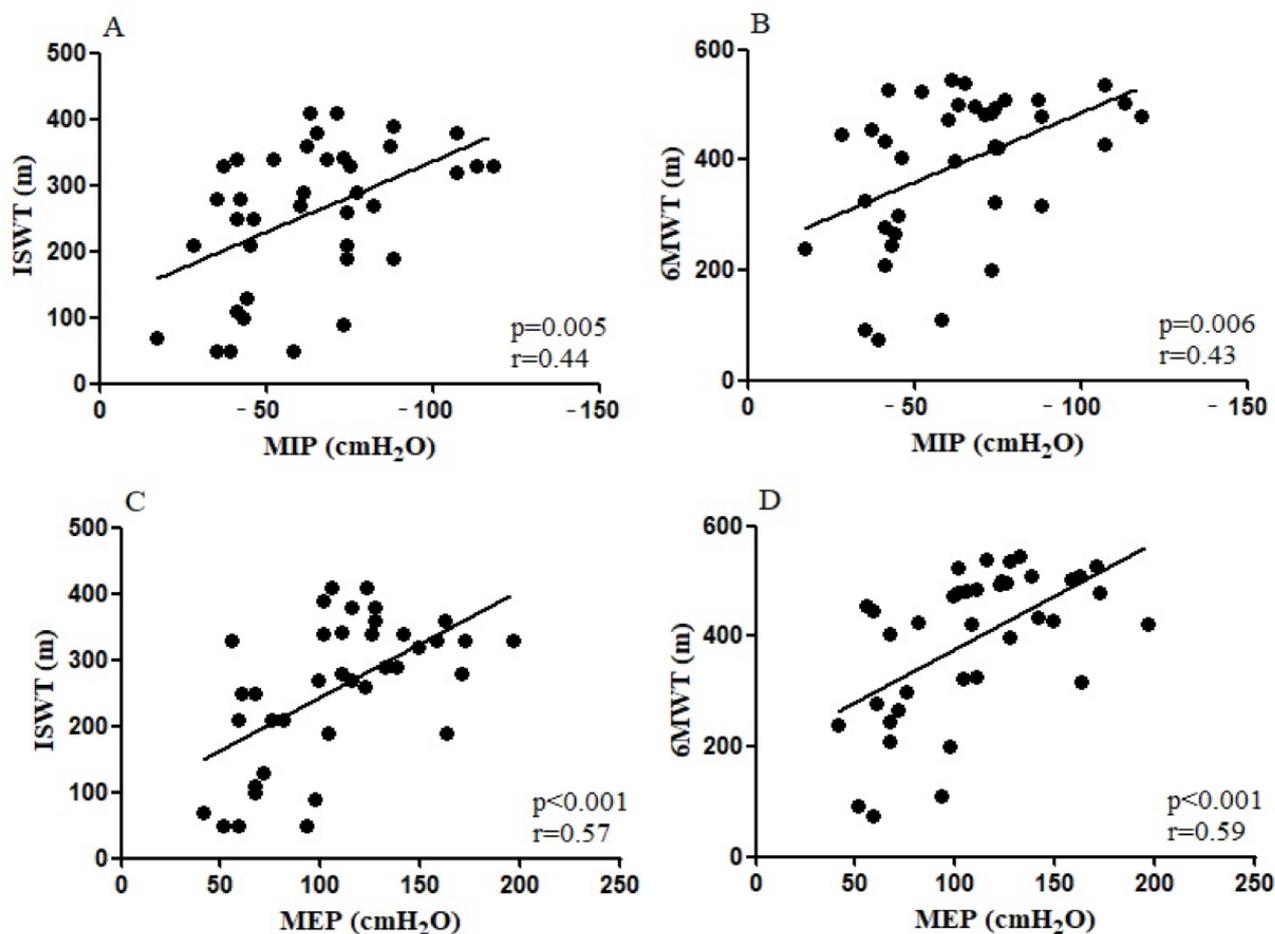


Figure 2. Correlations were also observed between pulmonary function with exercise capacity in COPD patients.

A. Correlations between forced vital capacity (FVC) and distance 6-minute walk test (6MWT);
B. Correlations between forced vital capacity (FVC) and distance Incremental shuttle walking test (d ISWT);
C. Correlations between forced expiratory volume in the 1 second (FEV₁) and distance 6-minute walk test;
D. Correlations between forced expiratory volume in the 1 second (FEV₁) and distance Incremental shuttle walking test.
 The association between the variables was analyzed by using Spearman's correlation test ($p < 0,05$).

Table 2. Linear regression analysis to identify influence of clinical variables on exercise capacity.

To predict distance in 6MWT from MEP and FEV ₁ [$R^2_{\text{adjusted}} = 0.374$; $F = 12.37$ ($p = 0.001$)].		
Variables	B coefficient	p-value
Constant	129.23	0.026
MEP (cmH ₂ O)	1.61	0.001
FEV ₁ (L/s)	85.79	0.027

To predict distance in ISWT from MEP [$R^2_{\text{adjusted}} = 0.577$; $F = 17.94$ ($p = <0.001$)].		
Variables	B coefficient	p-value
Constant	82.89	0,050
MEP (cmH ₂ O)	1,61	<0,001

MEP: Maximum Expiratory Pressure; FEV₁: Forced Expiratory Volume in the 1 Second;

DISCUSSION

Our results showed reduced respiratory capacity and moderate associations between pulmonary function and respiratory muscle strength with performance at the 6MWT and ISWT, with a reduced performance being shown in submaximal and maximal exercise capacity as demonstrated by the regression models used. In COPD patients, some factors directly contribute to the reduction in exercise capacity, among which nutritional depletion, skeletal muscle dysfunction and respiratory muscle weakness are emphasized.¹⁸

Studies that show the influence of FEV₁ and FVC reduction on exercise capacity used the 6MWT so that the use of ISWT and its association with respiratory muscle strength leads to original results in our study.^{19,20} The response required by the 6MWT reflects the efforts made in ADL and the short distance walked in the test reproduces such limitations in daily life, which may also be used as a predictor of exercise capacity and COPD severity.^{19,21} That is because exercise intolerance is multifactorial in patients with COPD, involving more effort and oxygen consumption by respiratory muscles, which are at a mechanical disadvantage due to dynamic pulmonary hyperinflation, and lower-limb skeletal muscle dysfunction.²² Notwithstanding the evidence in the literature, in our study FEV₁ and MEP influenced 37% of the 6MWT; however, this finding did not reflect on the test performance, which reached on average 86% of the predicted.

Because ISWT induces a progressive effort and requires physiological responses from the cardiorespiratory system that reflect the aerobic capacity, it has been used to evaluate the effectiveness of rehabilitation programs (cardiac and pulmonary), being considered less stressful to the cardiovascular system when compared to the treadmill stress testing with progressive load, but more stressful than the 6MWT.^{23,24} We found that the MEP explains 58% of the performance at the ISWT and this is a relevant finding, as COPD patients in this study reached an average of 38% of the predicted value for this test.

It is known that the pathophysiological mechanism of COPD can cause respiratory muscle weakness and peripheral muscle dysfunction and it should be emphasized that these aspects can be explained by changes in muscle fiber composition and subsequent atrophy.^{25,26} Respiratory muscle weakness may be associated with increased mortality in patients with COPD and there is evidence that expiratory muscle weakness is a risk factor for the occurrence of exacerbations by triggering hyperinflation, increased sensation of dyspnea and, in individuals with severe COPD, it may reflect CO₂ retention during exercise, thus hindering daily activities or exercise.^{25,27} As cardiorespiratory responses require more effort in ISWT due to the influence of changes in expiratory muscle strength, they were also more significant in these patients with COPD.

As a limitation, it should be emphasized that only patients with GOLD II to IV were selected for this study and early-stage disease could have a lower impact on respiratory changes. In clinical practice, using spirometry and manometry, one cannot predict exercise intolerance.

Therefore, it is necessary to use and associate functional criteria, such as submaximal and maximal exercise capacity, to better quantify, diagnose and determine treatment for patients with moderate to very severe COPD. Moreover, due to the associations found by this study, we suggest that by using ISWT, it is possible to monitor disease progression, as well as disease response to PR programs.

In conclusion, we emphasize that changes in respiratory muscle strength and assessed pulmonary volumes were directly associated with the reduction in maximal and submaximal exercise capacity in patients with COPD.

ACKNOWLEDGMENT

University of Santa Cruz do Sul - UNISC, DECIT/SCTIE-MS/FAPERGS/CNPq 1264-2551/13-1 and Hospital Santa Cruz - RS.

REFERENCES

1. GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnoses, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease updated 2018.
2. Borel B, Provencher S, Saey D, et al. Responsiveness of Various Exercise-Testing Protocols to Therapeutic Interventions in COPD. *Pulm Med* 2013;410748:11. doi: 10.1155/2013/410748
3. Zanoni TC, Rodrigues CMC, Mariano D, et al. Inspiratory muscle training effects in smokers and nonsmokers university students. *Fisioter. Pesqui* 2012;19(2):147-52. doi: 10.1590/S1809-29502012000200010
4. Hartman JE, Boezen HM, Zuidema MJ, et al. Physical Activity Recommendations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* 2014;88 (2):92-100. doi: 10.1159/000360298
5. Jehn M, Schindler C, Meyer A, et al. Associations of daily walking activity with biomarkers related to cardiac distress in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2013;85(3):195-202. doi: 10.1159/000345218
6. Altenburg WA, Duiverman ML, Hacken NHT, et al. Changes in the endurance shuttle walk test in COPD patients with chronic respiratory failure after pulmonary rehabilitation: the minimal important difference obtained with anchor- and distribution-based method. *Respir Res* 2015;16:27. doi: 10.1186/s12931-015-0182-x
7. Holland AE, Spruit MA, Singh SJ. How to carry out a field walking test in chronic respiratory disease. *Breathe* 2015;11(2):128-39. doi: 10.1183/20734735.021314
8. Miranda NAF, Goulart CL, Borghi e Silva A, et al. Does peripheral arterial occlusive disease influence muscle strength and exercise capacity in COPD patients? *J Vasc Bras* 2017;16(4):285-292. doi: 10.1590/1677-5449.004417
9. Ho DC, Hsu MF, Kuo MP, et al. The relationship between anthropometric indicators and walking distance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10(1):1857-1862. doi: 10.2147/COPD.S87714
10. Jaitovich A, Barreiro E. Skeletal Muscle Dysfunction in Chronic

- Obstructive Pulmonary Disease (COPD): What We Know and Can Do for Our Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(2):175-86. doi: 10.1164/rccm.201710-2140CI
11. Pereira CAC. Espirometria [Internet]. *J Pneumol* 2002 [citado 2017 nov 20];28(3):1-82. Disponível em: http://www.saude.ufpr.br/portal/labsim/wp-content/uploads/sites/23/2016/07/Suple_139_45_11-Espirometria.pdf
 12. Pereira CAC, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol* 2007;33(4):397-406. doi: 10.1590/S1806-37132007000400008
 13. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, et al. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res* 1999;32(6):719-727. doi: 10.1590/S0100-879X1999000600007
 14. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society/ American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Europ Respir J* 2014;44:1428-1446. doi: 10.1183/09031936.00150314
 15. Dourado VZ, Guerra RLF, Suzana ET, et al. Reference values for the incremental shuttle walk test in healthy subjects: from the walk distance to physiological responses. *J Bras Pneumol* 2013;39(2):190-97. doi: 10.1590/S1806-37132013000200010
 16. American Thoracic Society/Statement. Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):111-117. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102
 17. Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care* 2003;48(8):783-785. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102
 18. Nascimento ESP, Sampaio LMM, Souza FSP, et al. Home-based pulmonary rehabilitation improves clinical features and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10(1):645-653. doi: 10.2147/COPD.S76216
 19. Agrawa MB, Awad NT. Correlation between Six Minute Walk Test and Spirometry in Chronic Pulmonary Disease. *J Clin Diagn Res* 2015;9(8):OC01-OC04. doi: 10.7860/JCDR/2015/13181.6311
 20. Agrawal SR, Joshi R, Jain J. Correlation of severity of chronic obstructive pulmonary disease with health related quality of life and six minute walk test in a rural hospital of central India. *Lung India* 2015;32(3):233-240. doi: 10.4103/0970-2113.156231
 21. Rabinovich RA, Vilaró J, ROCA J. Evaluation exercise tolerance in COPD patients: the 6-minute walking test. *Arch Bronconeumol* 2004;40(2):80-5. doi: 10.1016/S0300-2896(04)75477-0
 22. Moreira MAF, Medeiros GA, Boeno FP, et al. Análise da dessaturação de oxigênio durante o teste de caminhada de seis minutos em pacientes com DPOC. *J Bras Pneumol* 2014;40(3):222-228. doi: 10.1590/S1806-37132014000300004
 23. Zainuldin R, Mackey MG, Alison JA. Prescription of walking exercise intensity from the incremental shuttle walk test in people with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2012;91(7):592-600. doi: 10.1097/PHM.0b013e31824660bd
 24. Zwierska I, Nawaz S, Walker RD, et al. Treadmill versus shuttle walk tests of walking ability in intermittent claudication. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36(11):1835-1840. doi: 10.1249/01.MSS.0000145471.73711.66
 25. Neves LF, Reis MH, Plentz RDM, et al. Expiratory and Inspiratory Plus Inspiratory Muscle Training Improves Respiratory Muscle Strength in Subjects With COPD: Systematic Review. *Respir Care* 2014;59(9). doi: 10.4187/respcare.02793
 26. Weiner P, Magadle R, Beckerman M, et al. Specific expiratory muscle training in COPD. *Chest* 2003;124(2):468-473. doi: 10.1378/chest.124.2.468
 27. Castro AA, Kümpel C, Rangueri RC, et al. Daily activities are sufficient to induce dynamic pulmonary hyperinflation and dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clinics* 2012;67(4):319-325. doi: 10.6061/clinics/2012(04)04

Ações de rastreio dos cânceres de mama e do colo do útero em uma região do Paraná

Screening Actions for Breast Cancer and Cervix Cancer on a Region of Paraná - Brasil

Acciones de Rastreo de los Cánceres de Mama y del Colo del Útero en una Región de Paraná

<https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.11083>

Recebido em: 13/09/2017

Aceito em: 14/05/2018

Disponível online: 08/10/2018

Autor Correspondente:

Marcelo Picinin Bernuci
mbernuci@gmail.com

Av Guedner, 1610 – Bloco 7/sala 11.
CEP: 87050-390. Maringá/PR, Brasil.

Eliane da Silva Gomes,¹ <http://orcid.org/0000-0003-0787-3966>

Sabrina de Almeida Rodrigues,¹ <http://orcid.org/0000-0003-1486-3440>

Karen Fernanda de Deus Dantas,¹ <http://orcid.org/0000-0002-5607-2877>

Fernanda Shizue Nishida,¹ <http://orcid.org/0000-0002-5078-9017>

*Marcelo Picinin Bernuci,¹ <http://orcid.org/0000-0003-2201-5978>

¹Centro Universitário de Maringá, Maringá, PR, Brasil.

RESUMO

Justificativa e Objetivos: Mundialmente é significativa a mortalidade por câncer de mama e câncer do colo do útero. No Paraná estas incidências estão aumentando, crescendo a necessidade de implementação de rastreio para tratamento precoce para melhorar chances de cura. Para melhor administrar os recursos é necessário conhecer como estão sendo feitos esses exames. O objetivo do presente trabalho foi realizar análise da frequência de realização das ações de rastreio dos cânceres de mama e do colo de útero, com mamografias e colpocitologias, nos anos de 2010 a 2013 e 2006 a 2013, respectivamente, na região do “Consórcio Público Intermunicipal de Saúde do Setentrião Paranaense” (CISAMUSEP), e estimar as coberturas tanto da região do CISAMUSEP quanto do Paraná e compara-las, por faixas etárias das pacientes. **Métodos:** Foi um estudo transversal utilizando dados secundários do SISMAMA e do SISCOLO. Para calcular coberturas estimou-se uma porcentagem de usuárias do SUS, não alcançando coberturas recomendadas. **Resultados:** Como resultado foi encontrado um aumento das mamografias de 2010 a 2012 e decréscimo em 2013. Em todos os anos 70% das mulheres que realizaram mamografias tinham de 40 a 59 anos, somente no ano de 2013 realizou-se mais exames entre as mulheres de 50 a 59 anos de idade do que mulheres de 40 a 49 anos. As colpocitologias aumentam e diminuem repetidamente de ano a ano. Sendo que cerca de 80% foram feitas em mulheres com idade de 25 a 64 anos. **Conclusão:** Comparando-se as coberturas do CISAMUSEP com o estado do Paraná, o primeiro tem melhor desempenho com mamografias e pior desempenho com colpocitologias.

Descritores: Prevenção & controle, Teste de Papanicolaou, Mamografia.

ABSTRACT

Background and Objectives: Worldwide mortality from breast and cervical cancer is significant. At Parana – Brazil they are increasing, it is growing the need of doing screening to early treatment to improve healing opportunity. To better administrate resources is need know how exams are been doing. The objective of the present study was to analyze the frequency of the accomplishment of the screening actions of breast and cervical cancers, with mammograms and colpocitologys, by the yeas of 2010 to 2013 and 2006 to 2013, respectively, at place of “Public Inter-cities Health Consortium Northern Paraná- Brazil (CISAMUSEP), and to estimate the coverages as CISAMUSEP place as Paraná state, and to compare by patient age interval. **Methods:** That was a cross-sectional study using secondary data from

SISMAMA and SISCOLO. To coverage calculations were estimated percentage of SUS users and didn't reach recommended coverage.

Results: As result it was found increase of mammograms from 2010 to 2012 and decrease on 2013. On years of study 70% of women that do mammograms had age about 40 to 59 years old, only in the year of 2013 were done more exams between women of 50 to 59 years old than of 40 to 49 years old. The colpocitology numbers go up and down, repeatedly, year a year. There are 80% of exams were done to women with the age of 25 to 64 years old. **Conclusion:** When we compare the CISAMUSEP coverage to the Paraná state, the first have better performance to mammograms and worse to colpocitology.

Keywords: Prevention & control, Papanicolaou Test, Mammography.

RESUMEN

Justificación y objetivos: En todo el mundo es significativa la mortalidad por cáncer de mama y el cuello del útero. En el Paraná estas incidencias están aumentando, creciendo la necesidad de implementación de rastreo para tratamiento precoz para mejorar las posibilidades de curación. Para administrar mejor los recursos es necesario conocer cómo se están realizando estos exámenes. El objetivo del presente trabajo fue realizar análisis de la frecuencia de realización de las acciones de cribado de los cánceres de mama y del cuello del útero, con mamografías y colpocitologías, en los años 2010 a 2013 y 2006 a 2013, respectivamente, en la región del "Consortio Público Intermunicipal de Salud del 2006, (Cisamusep), y estimar las coberturas tanto de la región del Cisamusep como del Paraná y compararlas, por franjas etarias de las pacientes. **Métodos:** Fue un estudio transversal utilizando datos secundarios del SISMAMA y del SISCOLO. Para calcular coberturas se estimó un porcentaje de usuarias del SUS, no alcanzando coberturas recomendadas. **Resultados:** Como resultado se encontró un aumento de las mamografías de 2010 a 2012 y decrecimiento en 2013. En todos los años el 70% de las mujeres que realizaron mamografías tenían de 40 a 59 años, sólo en el año 2013 se realizaron más exámenes entre las mujeres de 50 a 59 años de edad que mujeres de 40 a 49 años. Las colpocitologías aumentan y disminuyen repetidamente de año a año. Siendo que alrededor del 80% se hizo en mujeres de 25 a 64 años. **Conclusión:** En comparación con las coberturas del Cisamusep con el estado de Paraná, el primero tiene mejor desempeño con mamografías y peor desempeño con colpocitologías.

Palabras Clave: Prevención & control, Prueba de Papanicolaou, Mamografía.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, apenas em 2015, o câncer foi responsável por 8,8 milhões de óbitos no mundo, ou seja, uma em cada seis mortes ocorridas.^{1,2} Atualmente, nos países em desenvolvimento, o aumento na implementação de estratégias de prevenção e tratamento não tem acompanhado o perfil de crescimento do número de novos casos de câncer. A meta mundial para o ano de 2025, em prevenção, rastreo, tratamento precoce e melhora do tratamento, alcançaria uma redução de 25% da mortalidade total por câncer.³

No que tange a saúde da mulher, apenas em 2012, estimou-se o diagnóstico de 1,67 milhões de novos casos de câncer de mama, cerca de 25% do total dos cânceres no mundo; e 527.000 novos casos de câncer do colo do útero, cerca de 7,9% do total dos cânceres, tornando, portanto, estes, um dos principais problemas de saúde a serem enfrentados por essa população ao longo dos próximos anos.⁴

A região sul do país tem o maior índice de câncer no Brasil e o Paraná está entre os cinco e oito estados com mais casos de câncer de mama e do colo do útero, respectivamente.⁴ No ano de 2016, foram identificados no Paraná 3730 casos novos de câncer de mama e 860 casos novos de câncer do colo do útero, 16% e 10,4% acima do apresentado no ano de 2012, respectivamente.⁴

Diante do fato de que no Brasil as mortalidades por câncer de mama e câncer do colo do útero continuam expressivas, há de se pensar que os programas de detecção precoce não tenham sido tão efetivos, e que mesmo em regiões socioeconomicamente desenvolvidas, como a região Sul, o sucesso do controle destas malignidades não tem sido a contento. Assim, objetivou-se no presente estu-

do caracterizar as ações de rastreo dos cânceres de mama e do colo do útero em uma região do Estado do Paraná.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, descritivo que utilizou dados secundários obtidos no SISMAMA e no SISCOLO (Sistemas de Informação) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DataSUS). Os dados referem-se a mamografias e colpocitologias oncológicas (CO) realizadas nos 30 municípios que compõem a região do Consórcio Intermunicipal de Saúde (CISAMUSEP) e no estado do Paraná no período de 2010 a 2013 e 2006 a 2013, respectivamente, que são os anos onde o preenchimento dos dados do DataSUS está completo para cada rastreo. O CISAMUSEP é um conjunto de 30 municípios do estado do Paraná e tem como sede Maringá.

Para caracterizar o rastreo do câncer de mama e câncer do colo do útero, foram obtidos o número de mamografias e colpocitologias realizadas por faixa etária e o resultado do diagnóstico dos mesmos. As coberturas dos exames em todos os municípios que pertencem ao CISAMUSEP foram comparadas com as coberturas para todo o Estado do Paraná, ano a ano. Os resultados das mamografias são classificados de acordo com o Sistema BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*) como: Categoria 0 – inconclusivo; Categoria 1 – sem achado; Categoria 2 – achados benignos; Categoria 3 – achado provavelmente benigno; Categoria 4 – achado suspeito de malignidade; Categoria 5 – achado altamente sugestivo de malignidade e Categoria 6 – exame com biópsia prévia com malignidade comprovada.⁵⁻⁷ A colpocitologia é classificada como: normal ou alterações celulares benignas; atípicas

de significado indeterminado (células escamosas, células glandulares ou de origem indefinida); atípicas em células escamosas (lesão intra-epitelial de baixo grau = NIC I; lesão intra-epitelial de alto grau =NIC II e III; lesão intra-epitelial de alto grau não podendo excluir microinvasão; carcinoma epidermóide invasor) e atípicas em células escamosas (adenocarcinoma *in situ* e adenocarcinoma invasor).⁶

Para analisar a cobertura de rastreio utilizou-se apenas a população usuária do SUS. Estimou-se 50% de usuárias exclusivas do SUS na região do estudo. Para o câncer de mama, não foi considerado diferença entre mamografias diagnóstica e de rastreio, pelo número pequeno de mamografias diagnósticas e dificuldades para distingui-las. Não é possível, a partir dos dados usados, saber se houve repetição de exames por uma mesma paciente antes do intervalo previsto. Como periodicidade da mamografia é bienal, a cobertura foi calculada como a razão do número de exames de mamografia realizados pelo SUS, em mulheres de 50 a 59 e 60 a 69 anos, residentes na região do CISAMUSEP e no estado do Paraná, no período de dois anos pela população feminina de mesma faixa etária, residente na região, no último ano do biênio avaliado. O tamanho da população feminina na faixa etária indicada foi calculado com base nas estimativas populacionais fornecidas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), ponderada pela porcentagem de mulheres de 50 a 59 e 60 a 69 anos sobre a população total do estado do Paraná. Os cálculos da cobertura foram realizados de acordo com a equação abaixo:

$$\frac{M1+M2}{H2 \times 50\%}$$

Para determinar a cobertura de mamografias no intervalo de idade avaliado foram considerados: M1=número de mulheres com idades de 50 a 69 anos que fizeram mamografias no primeiro ano do biênio; M2=número de mulheres com idades de 50 a 69 anos que fizeram mamografias no segundo ano do biênio; H2=número da população estimada para o intervalo de 50 a 69 anos de idade no segundo ano do biênio, calculado conforme informações do IBGE; e 50%: estimativa da população usuária do SUS.

Para o câncer do colo do útero, foi estimada a cobertura das colpocitologias na população alvo, constituída de mulheres de 25 a 64 anos. Uma vez que a periodicidade do exame é trienal, a cobertura foi calculada como a razão do número de exames de colpocitologias, realizados pelo SUS, em mulheres de 25 a 64 anos, residentes na região do CISAMUSEP e no estado do Paraná, somados os exames do período de três anos, pela população feminina de mesma faixa etária, residente na região, no último ano do triênio avaliado. O tamanho da população feminina foi calculado da mesma forma adotada para mamografia. A equação abaixo permitiu determinar a cobertura.

$$\frac{CO1 + CO2 + CO3}{H3 \times 50\%}$$

Para determinar a cobertura de colpocitologias no intervalo de idade avaliado foram considerados: CO1=número de mulheres com idades de 25 a 64 anos que fizeram colpocitologia no primeiro ano do triênio; CO2=número de mulheres com idades de 25 a 64 anos que fizeram colpocitologia no segundo ano do triênio; CO3=número de mulheres com idades de 25 a 64 anos que fizeram colpocitologia no terceiro ano do triênio; H3=número da população estimada conforme informações do IBGE, para o intervalo de idade de 25 a 64 anos, no terceiro ano do biênio; e 50% estimativa da população coberta pelo SUS. A análise descritiva dos resultados foi realizada com o auxílio do ambiente estatístico R (*R Development Core Team*).

RESULTADOS

O número de mamografias realizadas aumentou no período de 2010 a 2012, indo de 6.561 para 20.204 exames realizados. Já do ano de 2013, o total de mamografias teve um leve decréscimo, correspondendo a 17.329 exames (Figura 1).

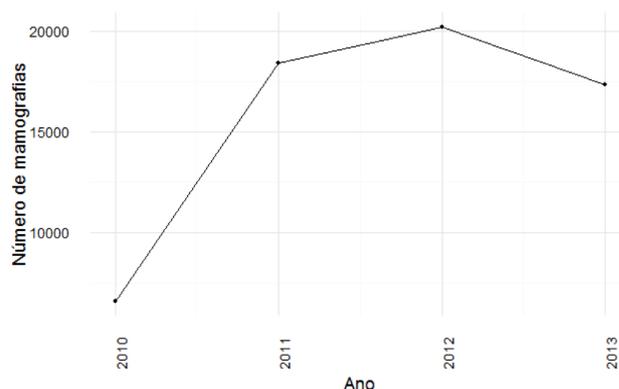


Figura 1. Número total de mamografias realizadas na região do CISAMUSEP de 2010 a 2013.

Os dados referentes a distribuição do número de mamografias realizadas na região do CISAMUSEP de 2010 a 2013, de acordo com a faixa etária da paciente e diagnóstico obtido, estão apresentados na Figura 2. Nota-se que independente do ano, a maior parte das mamografias (70%), foram realizadas por mulheres entre 40 e 59 anos de idade. Observa-se também que apesar do número total de exames ter variado entre os anos, a distribuição entre as faixas etárias foi aproximadamente constante, sendo que apenas o ano de 2013 apresentou uma leve mudança, no qual foram realizados mais exames por mulheres na faixa etária de 50-59 anos do que por mulheres de 40-49 anos. A maior parte dos resultados foram enquadrados nas categorias 1 e 2, sendo que para todos os anos, mais da metade de exames resultaram na primeira categoria. Poucos foram as mamografias classificadas nas categorias 5 e 6, sendo que para a última, foram observados apenas 4 e 3 casos nos anos de 2011 e 2012, respectivamente.

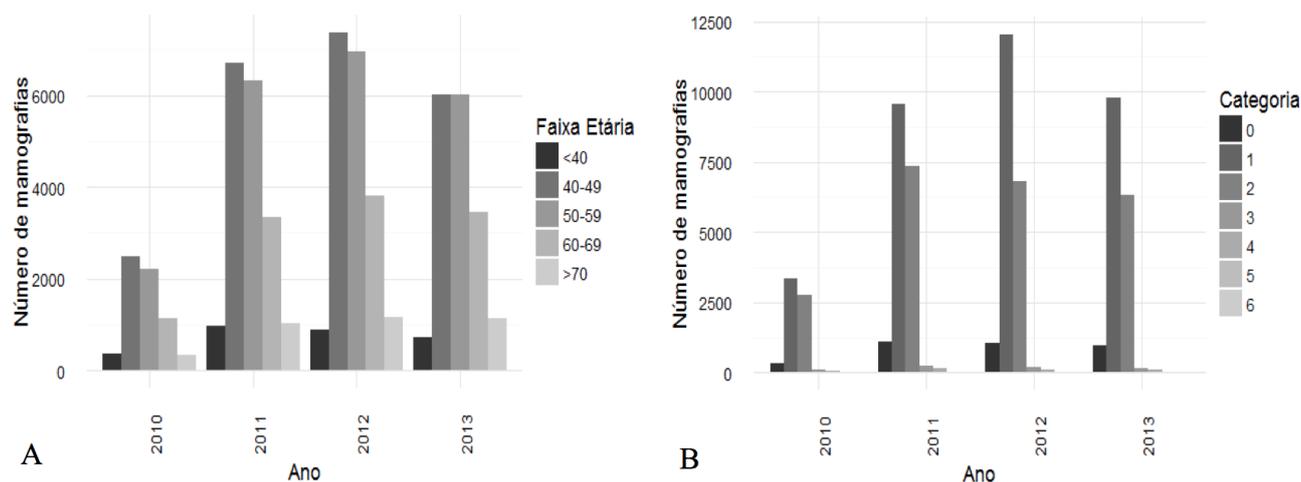


Figura 2. Distribuição do número de mamografias realizadas na região do CISAMUSEP de 2010 a 2013, de acordo com a faixa etária da paciente (A) e diagnóstico obtido (B).

A figura 3 apresenta os dados referentes ao número total de colpocitologias realizadas na região do CISAMUSEP de 2006 a 2013. Nota-se que o número de colpocitologias realizadas na região varia entre 38 e 47 mil exames por ano, no período de 2006 a 2013, não apresentando um padrão definido de crescimento ou decréscimo ao longo do período considerado, sendo que foi realizado um total de 338.689 exames entre tais anos.

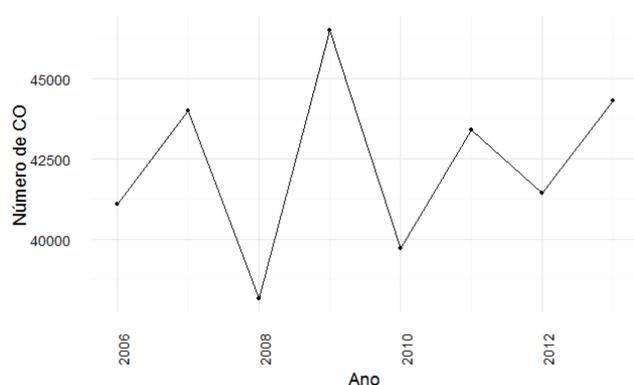


Figura 2. Número total de colpocitologias oncóticas (CO) realizadas na região do CISAMUSEP de 2006 a 2013.

Os dados da distribuição do número de colpocitologias realizadas na região do CISAMUSEP de 2006 a 2013, de acordo com a faixa etária da paciente e diagnóstico obtido estão mostrados na Figura 4. Verifica-se que, independente do ano, a maior parte das colpocitologias, cerca de 80%, é realizada por mulheres entre 25 e 64 anos de idade. Observa-se também que, apesar do número total de exames ter variado entre os anos, é possível identificar uma tendência de aumento do número de mulheres com mais de 45 anos, que realizam a CO ao

longo do período considerado, sendo que a faixa etária de 45-64, que representava 30% do total de exames em 2006 passou a representar 40% das colpocitologias realizadas em 2013. Além disso, observa-se que são poucas as colpocitologias para as quais foi obtido o diagnóstico, não havia anotações de diagnóstico "normal", "alterações celulares reativas e/ou reparativas" e tampouco "negativo para neoplasias". As lesões foram classificadas em: baixo grau, alto grau e invasora. Nota-se que a maior parte se enquadrou como lesão de baixo grau, correspondendo a cerca de 70% a 80% do total de exames aos quais foi obtido o diagnóstico, a exceção de 2010, em que apenas 60% dos exames apresentaram baixo grau de lesão. As lesões invasoras corresponderam apenas a uma pequena parcela dos diagnósticos, sendo que a maior frequência (5% do total de diagnósticos) foi observada no ano de 2010. Como não há anotações referentes a normalidade, esses dados podem estar subnotificados, e em um resultado sem anotações, não sabemos se é normal ou alterado, e se o aumento se deve apenas à maior número de notificações, melhora na qualidade dos exames, ou verdadeiro aumento da doença.

Os dados referentes a estimativa da cobertura de mamografias e colpocitologias realizadas na região do CISAMUSEP e no Paraná de 2011 a 2013 estão apresentados na Tabela 1. Em relação à cobertura, nota-se que a exceção do ano de 2011, a cobertura de mamografias estimada foi maior na região do CISAMUSEP quando comparada a cobertura do Paraná, em quase 5%. Também é possível notar uma diminuição da cobertura entre 2012 e 2013 para ambas as regiões. Uma vez que o cálculo da estimativa da cobertura leva em conta o total de exames realizados nos dois últimos anos, não foi possível estimar a cobertura de 2010.

Nota-se que a estimativa da cobertura de colpocitologia atingiu seu máximo em 2009, tanto para a região do CISAMUSEP quanto para o Paraná, sendo que

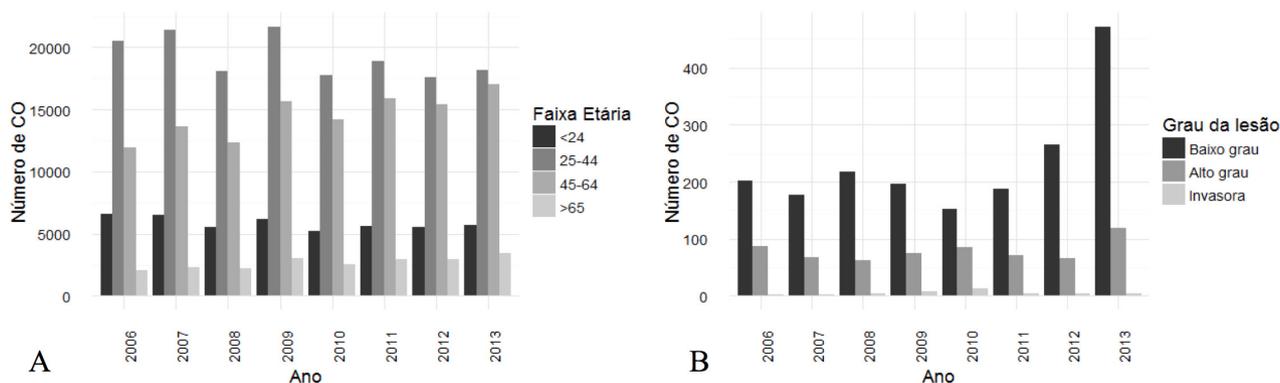


Figura 2. Distribuição do número de colpocitologias oncóticas (CO) realizadas na região do CISAMUSEP de 2006 a 2013, de acordo com a faixa etária da paciente (A) e diagnóstico obtido (B).

Tabela 1. Estimativa da cobertura de mamografias e colpocitologias realizadas na região do CISAMUSEP e no Paraná de 2011 a 2013.

Ano	Região	
	CISAMUSEP	Paraná
Mamografia (%)		
2011	20,10	25,00
2012	30,20	25,60
2013	27,80	23,00
Colpocitologia (%)		
2008	53,80	54,30
2009	55,40	57,40
2010	51,60	55,70
2011	53,00	57,10
2012	49,90	54,80
2013	49,00	53,90

o número de exames realizados corresponde a mais de 55% e 57% da população de mulheres na faixa etária em questão, respectivamente. Por outro lado, observa-se um declínio da cobertura para os anos de 2012 e 2013, nos quais menos da metade da população alvo foi coberta pela colpocitologia ao contrário dos anos anteriores, para a região do CISAMUSEP. Também é possível notar que para todos os anos, a cobertura estimada do Paraná foi maior que a cobertura do CISAMUSEP. Uma vez que o cálculo da estimativa da cobertura leva em conta o total de exames realizados nos três últimos anos, não foi possível estimar a cobertura de 2006 e 2007.

DISCUSSÃO

Paradoxalmente ao aumento da incidência do câncer de mama no Brasil a mortalidade brasileira permanece estável desde 1994, têm-se relatado redução na mortalidade por esta neoplasia ao longo dos anos de 1994 até 2011 nos estados do Rio Grande do Sul, São Paulo e Rio de Janeiro.^{4,8-9} Para o câncer do colo do útero têm-se evidenciado, no Brasil como um todo, tanto queda na incidência quanto na mortalidade, mas ainda

na região Sul a mortalidade por este tipo de câncer é expressiva.¹⁰⁻¹² Diante deste cenário, pelo menos para o estado do Paraná e mais especificamente para 30 municípios da Região do CISAMUSEP, evidencia-se no presente estudo que as ações de rastreamento das lesões malignas de câncer de mama e lesões precursoras do câncer do colo do útero têm tentado atingir o recomendado pelo Ministério da Saúde, no entanto, os problemas de cobertura do rastreamento e falta de organização do próprio sistema de controle do rastreamento sugerem uma possível fragilidade na atenção primária de saúde e enfraquecimento das ações de controle dessas malignidades na região.

A análise do número total de exames de rastreamento realizados no período mostrou perfil temporal distinto entre os dois tipos de câncer. Para o câncer de mama, viu-se que entre os anos de 2010 a 2012 o número total de mamografias triplicou no período, e estabilizou nos períodos seguintes. Este fato pode ser explicado devido à implementação do Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil no ano de 2011 (Portaria MS/GM nº 2.012/23ago 2011), visando o fortalecimento da rede de prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer.¹³ Há evidências de que até o primeiro semestre de 2010 foram realizadas 1,6 milhões de mamografias no Brasil todo, subindo para 2,1 milhões em 2012, aumento de 28%, também em resposta a este plano; no Paraná neste mesmo período o aumento foi de 14,9%.⁷

Para o câncer do colo do útero, não foi possível detectar padrão claro, visto que foram detectados aumentos e quedas sucessivas no número de colpocitologias oncóticas realizadas ao longo dos anos. Assim, infere-se uma menor influência da implementação do referido plano nas ações de rastreamento das lesões precursoras de câncer do colo do útero. Como o rastreamento de colpocitologia ainda é por procura espontânea, isso demanda consciência da necessidade e lembrança de buscar pelo exame, por parte da paciente.

Embora não haja evidências científicas, pode-se pensar que nos anos de pico tenha ocorrido maior influência dos meios de comunicação de massa, incentivando a coleta através de informações sobre saúde, por outro lado, nos anos de depressão há eleições, o que ocuparia

mais o tempo da mídia, havendo certo “esquecimento” da saúde pelos meios de comunicação.

Como a realização da mamografia exige agendamento e na maioria das vezes há excedente de pacientes, pois muitas desistem pela demora no agendamento, não se percebe com facilidade uma diminuição da demanda, visto que, os exames seriam limitados pelas vagas de agendamento para mamografia e o menor interesse das pacientes não seria registrado.

Quando se avalia o número de exames preventivos por faixa etária, viu-se que, para ambos os tipos de cânceres, a maioria dos exames tem sido realizado nas faixas etárias alvo das ações de rastreio. No caso do câncer de mama, em 2013 se realizou mais exames mamográficos em mulheres de 50 a 59 anos do que 40 a 49. Podendo ser reflexo do impacto do Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis, o qual preconizava ênfase nas mamografias para a idade de 50 a 59 anos.¹³ Ainda, este achado reforça a hipótese da influência da implantação do referido plano no perfil de realização de mamografias. Para o câncer do colo do útero, chama a atenção aumento de 10% no número de colpocitologias oncóticas em mulheres de 45 a 64 anos entre o período de 2006 a 2013. Uma possível explicação é que durante esses sete anos as mulheres que sempre fizeram os exames, por demanda espontânea, envelheceram e mantiveram o hábito de coleta, pois entre as oscilações, conforme aumenta o número das pacientes com idade de 45 a 65 anos, diminui levemente as de idade entre 25 a 45 anos. Embora não haja evidências científicas deste fato, pode-se sugerir que este efeito ocorra como resultado de uma transição de uma faixa de idade para a outra. Da mesma forma, em outro estudo, foi relatado entre os anos de 2001 a 2007 aumento da proporção de coleta de colpocitologias das mulheres na faixa de idade de 40 a 59 anos, mostrando comportamento semelhante.¹⁴

No presente estudo nos 30 municípios que fazem parte da região do CISAMUSEP, a cobertura de rastreio para ambos os tipos de cânceres no último ano investigado ainda não está satisfatória, 27,8% para mamografias e 49% para colpocitologias. Não se conseguiu a cobertura de rastreio recomendada pelo governo, acima de 70% para mamografias e acima de 80% para colpocitologias, nem se estimando em partes iguais a população usuária de saúde complementar e a dependente do SUS, haja vista que a população feminina coberta pelo SUS é maior que aquela coberta pela saúde complementar.^{6,15} Há evidências que cerca de 25% da população do Brasil teve cobertura de saúde privada nos anos de 2006 a 2013.¹⁶ Se essa quantidade de planos de saúde complementar se repetir na região, nossa estimativa ficaria ainda mais precária. No estudo de Marchi e Gurgel, encontraram maior cobertura de mamografias nas mulheres usuárias de saúde complementar em todas as faixas etárias, e maior adesão em repetir as mamografias a cada dois anos do que entre as usuárias do SUS.¹⁷ Estes dados sugerem a relevância da inclusão dos dados de planos de saúde suplementar na análise da cobertura do rastreio, porém, não há ainda

acesso aos números de mamografias executados pelos convênios e particulares através do SISMAMA.

De qualquer forma, os dados desta pesquisa apontam que os esforços de controle dos cânceres de mama e do colo do útero na região do CISAMUSEP superam a maioria das demais regiões do país, visto que as taxas anuais de rastreio do câncer de mama no Brasil chegaram a atingir menos de 10% da população alvo.¹⁸ Tem sido evidenciado também que mais de 45% das mulheres com idade superior a 40 anos nunca se submeteram a uma mamografia, e ausência de mamografia piora no grupo da faixa de renda mais baixa chegando aos impressionantes 62,2%.¹⁹ Para o câncer do colo do útero, poucas capitais dos estados brasileiros alcançaram o percentual preconizado de acima de 80% de cobertura de colpocitologia oncótica tanto para “uma vez nos últimos três anos” como para “uma vez na vida”.²⁰ Favoravelmente, neste mesmo estudo foi mostrado que a cada aumento de um desvio padrão do índice de desenvolvimento humano (IDH) há aumento de 7% na proporção de realização do exame de colpocitologia oncótica, sugerindo uma importante relação entre IDH e rastreio no país.

Além disso, no presente estudo foi evidenciado que, comparado à cobertura do câncer do colo do útero, a cobertura de mamografias representa quase que a sua metade, possível explicação encontrada nas peculiaridades dos exames de rastreio adotados. A mamografia é um exame mais difícil de ser feito pela paciente, seja pela necessidade de agendamento e tempo longo de espera para executar a mamografia, que pode levar ao absenteísmo, ou deslocamento para grandes centros, haja vista que este é mais custoso ao sistema e de maior dificuldade de realização, há falta de infraestrutura necessária e falta de seguimento a médio e longo prazo.^{7,15} Já para a colpocitologia, a mulher só viria trazendo os documentos pessoais e a coleta ocorreria contra demanda espontânea na unidade básica de saúde. Deve-se também considerar nesta análise de disparidade que a recomendação de repetição de mamografia é a cada dois anos, portanto somam-se para a cobertura dois anos de exames. Por outro lado, para a colpocitologia, somam-se para a cobertura três anos de exames, pois a recomendação de repetição da colpocitologia é a cada três anos. Ao considerar, portanto que há pacientes que repetem os exames antes do intervalo preconizado, e não há controle desse fato, dentro dessa diferença estaria incluída maior possibilidade de uma mesma paciente ser contada mais de uma vez em três anos de intervalo recomendado para colpocitologia do que em dois anos de intervalo recomendado pra mamografia, ou seja, espera-se maior intensidade de falsa cobertura no rastreio da colpocitologia. Esse dado foi encontrado em outro estudo que apontou ocorrer repetição de exames em uma mesma mulher, levando-se a resultados superestimados.¹⁵

Foi observado também no presente estudo que embora os municípios do CISAMUSEP apresentem maior cobertura para mamografias que o estado do Paraná, a cobertura para colpocitologias oncóticas é menor. No caso da cobertura da mamografia é possível que a

cidade invista mais em saúde, e tenha mais vagas de mamografia por habitante. Para a colpocitologia oncótica é possível que as pacientes da Região do CISAMUSEP sejam mais afetadas pela resistência à coleta de exames de colpocitologia e tenham menos informação sobre as consequências da falta do exame do que as pacientes do Paraná. Referem-se à resistência da mulher à coleta de colpocitologias por constrangimento, ou por falta de conhecimento da importância do exame, ou pelo exame apresentar algum nível de desconforto ou dor, e também pela necessidade de ausentar-se de suas "obrigações sexuais da mulher" para com seu marido e medo do resultado do exame.²¹ De qualquer forma, estes parâmetros não foram avaliados em nosso estudo por se tratarem de dados secundários e merecem ser considerados em estudos futuros.

Outro fato importante observado em nosso estudo é a variabilidade temporal da cobertura de exames de rastreamento realizados no CISAMUSEP e no Paraná. Enquanto a cobertura das mamografias aumentou mais de 50% do biênio 2011-2012 no CISAMUSEP, no Paraná o aumento foi de apenas 2,4%. Isso pode ser explicado, mais uma vez, devido ao fato de que a região investiu mais no exame de mamografia, com novos mamógrafos e mais oferta de exames do que o Paraná. No biênio 2012-2013, a cobertura das mamografias reduziu em ambos, CISAMUSEP e Paraná, cerca de 8 e 10%, respectivamente, e coincidentemente entre 2012 e 2013 o número de exames na idade de 40 a 49 anos pela primeira vez é menor que na idade de 50 a 59 anos, sendo a diminuição nas idades preconizadas muito pequena e uma grande redução nas mais jovens que a idade preconizada pelo Ministério da Saúde (MS). Parece então que houve uma maior dificuldade de acesso para as pacientes fora das idades alvo. Dificultar acesso à mamografia para pacientes nas idades de 40 a 49 anos pode não ter aumentado a cobertura nas idades alvo.

O perfil da cobertura de colpocitologias oncóticas foi muito similar entre o CISAMUSEP e o Paraná, marcados por aumentos seguidos de reduções, ao longo de cada triênio (2008-2013), porém o CISAMUSEP assumindo frequentemente valores inferiores de aumento de cobertura e superiores de redução de cobertura. Isso pode ser explicado pelas falhas na demanda espontânea, havendo necessidade da implementação do rastreamento organizado para que a adesão das pacientes não seja sujeita a flutuações. Além disso, o rastreamento organizado evitaria desperdício de exames repetidos com intervalo menor que o recomendado e faria com que as pacientes que nunca fizeram os exames fossem identificadas e adequadamente convocadas para seus exames rotineiros. No estado de Goiás, conforme evidenciado em um estudo realizado no ano de 2008, também a faixa etária de maior cobertura pelos exames do SUS foi entre 40 e 49 anos, sugerindo que a relação médico-paciente é o maior responsável por induzir as pacientes a fazerem os exames na forma oportunística de rastreamento (se considerarmos que os médicos tentem seguir as recomendações da Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) ao invés das recomendações do MS).¹⁵

No contexto nacional, o câncer de mama tem sido diagnosticado em estágios muito avançados, aproximadamente em 45% dos casos, demonstrando a necessidade de políticas públicas de saúde para reduzir o atraso no diagnóstico e aumentar a detecção precoce.²² Pouco diagnóstico precoce das lesões parece ser o ponto falho do sistema. Pacientes do sistema público quando comparados com os de origem no sistema particular de saúde apresentam diagnóstico de câncer de mama em estágio mais avançado da doença.¹⁸ Além disso, foi relatado também neste mesmo estudo que o início do tratamento após o diagnóstico foi dentro do prazo preconizado, ainda que com início mais tardio que no privado, há de fato uma tendência em se pensar que o pior prognóstico encontrado nas pacientes do sistema público se deve ao diagnóstico tardio. A mesma preocupação se aplica ao câncer de colo do útero, visto que é reconhecido que a meta de 80% de cobertura da população a cada três anos do exame de colpocitologia oncótica na população de risco (mulheres com vida sexual ativa) aumenta o diagnóstico precoce e pode diminuir até 90% das formas invasivas desta malignidade.²⁰

Os dados epidemiológicos nacionais tanto para o câncer de mama como de útero e os dados de cobertura dos exames de rastreamento apresentados no presente estudo apontam à necessidade de organizar os métodos, de forma a convocar as pacientes a procederem ao rastreamento periodicamente, conforme orientações do MS. Isso pode ser conseguido através das equipes da Estratégia da Saúde da Família (ESF) onde os agentes comunitários de saúde poderiam manter um cadastro das moradoras de sua região e identificariam quais são as pacientes-alvo do rastreamento e de quando participaram do processo, individualmente, para mama e colo do útero, visto que a frequência dos exames é diferente, e então teriam condições de convocar essas pacientes e acompanhar se estão cumprindo a coleta de colpocitologia e fazendo o exame da mamografia. Na continuidade poderiam apoiar as pacientes a seguir com o tratamento em caso de resultado positivo.

Muito progresso foi alcançado na promoção de saúde no Brasil nos últimos anos, ainda com diferenças e regiões de menor estruturação, mas houve progressos, ainda que tímidos, é necessário melhorar nossa abordagem ao combate dos cânceres de mama e do colo do útero para conseguir redução das mortalidades de forma semelhante aos países desenvolvidos. Portanto, para diminuir ainda mais a mortalidade do câncer de mama e do câncer de colo do útero seriam necessários maiores investimentos no rastreamento na região do CISAMUSEP, tanto do câncer de mama como no câncer do colo do útero e seguimento dos casos positivos.

Implementar o rastreamento organizado em regiões com a Estratégia da Saúde da Família organizada pode ser factível. Uma das limitações dessa sugestão é de que como a organização não seria a nível nacional, as poucas pacientes que se mudem para a região estariam sujeitas a repetição dos exames, mas as faltosas iriam diminuir ou desaparecer. Como os exames de mamografia e colpocitologia têm periodicidades e idade-alvo diferentes,

o rastreio organizado deveria ser duplo, um para cada doença, separadamente. As Equipes da Estratégia da Família poderiam cadastrar todas as mulheres que completam idades, naquele ano, entre 50 e 69 anos para câncer de mama e todas as mulheres que completam idades entre 25 a 65 anos para câncer do colo do útero, lembrando que a cada ano há novas ingressas, e outras ultrapassam a idade alvo e seriam excluídas do rastreio. E então convocá-las individualmente e periodicamente, a cada 2 anos para câncer de mama e a cada 3 anos para câncer do colo do útero para que façam o rastreio correspondente, podendo-se inclusive solicitar que façam o rastreio através do convênio de medicina suplementar, se disponível, e mesmo nessa modalidade anotar o resultado do exame, para orientação da continuidade do acompanhamento.

Além disso, podemos sugerir que apenas o rastreio talvez não seja a única ação destinada a controlar os cânceres, talvez seja também necessário acolher os casos positivos e encaminhar para ambulatórios com capacidade de confirmar os diagnósticos e encaminhar para o tratamento tanto do câncer de mama como das lesões precursoras do câncer de colo do útero, ambos em tempo hábil para cura. Além da melhora na eficiência dos programas de detecção precoce há também a necessidade da educação dos cidadãos, empoderando as mulheres quanto ao autocuidado em saúde, em específico àquelas de maior risco, garantindo condições para que estas busquem espontaneamente os serviços de saúde com o intuito de realizar os exames de rastreio e sigam a continuação da investigação e o tratamento quando triadas positivamente.

Enfim, as ações de rastreio dos cânceres de mama e do colo do útero na região do CISAMUSEP permanecem aquém do recomendado pelo MS, sugerindo a necessidade de discussões sobre o desenvolvimento de novas estratégias para o controle destas neoplasias na região. Embora a maioria dos exames tenha sido realizada em pacientes nas faixas etárias preconizadas, ainda há um número considerável de exames sendo realizados em pacientes mais jovens, fora da faixa etária preconizada. Quando comparado ao estado do Paraná, a região do CISAMUSEP apresentou melhor desempenho na execução de mamografias, mas maior deficiência na coleta de colpocitologias.

REFERÊNCIAS

1. Organização das Nações Unidas do Brasil (ONU BR). OMS: Câncer mata 8,8 milhões de pessoas anualmente no mundo [Internet]. Brasília; 2017 [citado 2017 mar 16]. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/oms-cancer-mata-88-milhoes-de-pessoas-anualmente-no-mundo>
2. WHO (World Health Organization). Guide to cancer early diagnosis. Geneva. 2017.
3. Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015;385(9972):977–1010. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62038-9
4. Instituto Nacional do Câncer (BR). Estimativa 2016: Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2015.
5. Silva GA, Bustamante-Teixeira MT, Aquino EML, et al. Acesso à detecção precoce do câncer de mama no Sistema Único de Saúde: uma análise a partir dos dados do Sistema de Informações em Saúde. *Cad Saúde Pública* 2014;30(7):1537-50. doi: 10.1590/0102-311X00156513
6. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Caderno de Atenção Primária - Rastreamento. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_atencao_primaria_29_rastreamento.pdf
7. Ronchi S, Costa LD, Perondi AR, et al. Prevalência de Alterações Mamárias em Mulheres Atendidas em um Município do Estado do Paraná. *Rev Gaúcha Enferm* 2014;35(2):113-20. doi: 10.1590/1983-1447.2014.02.43580
8. Instituto Nacional de Câncer (BR). Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2011 [citado 2017 mar 16]. 118 p. Disponível em: http://portal.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/homepage/estimativas-de-incidencia-de-cancer-2012/estimativas_incidentia_cancer_2012.pdf
9. Gonzaga CMR, Freitas-Junior R, Curado M, et al. Temporal Trends in Female Breast Cancer Mortality in Brazil and Correlations with Social Inequalities: Ecological Time-Series Study, *BMC Public Health*, 2015. doi: 10.1186/s12889-015-1445-7.
10. Vale DB, Sauvaget C, Muwonge R, et al. Disparities in time trends of cervical cancer mortality rates in Brazil. *Cancer Causes Control* 2016;27:889-96. doi: 10.1007/s10552-016-0766-x
11. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil. Rio de Janeiro, 2015.
12. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Ministério da Saúde. Estimativa 2016: incidência de Câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2015 [citado 2017 mar 16]. Disponível em: http://www.inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/edicao/Estimativa_2016.pdf
13. Ministério da saúde (BR). Cadernos de Atenção Básica. Controle dos Cânceres de Colo de Útero e da Mama. Brasília. DF. 2013.
14. Vale DBAP, Moraes SS, Pimenta AL, et al. Avaliação do Rastreamento do Câncer do Colo do Útero na Estratégia Saúde da Família no Município de Amparo, São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2010;26(2):383-390. doi: 10.1590/S0102-311X2010000200017
15. Corrêa RS, Freitas-Junior R, Peixoto JE, et al. Estimativas da Cobertura Mamográfica no Estado de Goiás, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2011;27(9):1757-67. doi: 10.1590/S0102-311X2011000900009
16. Costa RFA, Longatto-Filho A, Pinheiro C, et al. Historical Analysis of the Brazilian Cervical Screening Program from 2006 to 2013: A Time for Reflection. *Plos One* 2015;10(9):e0138945. doi: 10.1371/journal.pone.0138945
17. Marchi AA, Gurgel MSC. Adesão ao Rastreamento Mamográfico Oportunistico em Serviços de Saúde Públicos e Privados. *Rev*

- Bras Ginecol Obstet 2010;32(4):191-7. doi: 10.1590/S0100-72032010000400007
18. Liedke PER, Finkelstein DM, Szymonifka J, et al. Outcomes of Breast Cancer in Brazil Related to Health Care Coverage: A Retrospective Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(1):126-33.
 19. Rovere RK, Lima A. Wage-specific Assessment of Mammography Screening in Brazilian Women. *Klin Onkol* 2014;27(2):108-10.
 20. Sadvosky ADI, Poton WL, Reis-Santos B, et al. Índice de Desenvolvimento Humano e Prevenção Secundária de Câncer de Mama e Colo do Útero: Um Estudo Ecológico. *Cad Saúde Pública* 2015;31(7):1539-50. doi: 10.1590/0102-311X00073014
 21. Casarin MR, Piccoli JCE. Educação em Saúde para Prevenção do Câncer de Colo do Útero em Mulheres do Município de Santo Ângelo/RS [Internet]. *Ciência & Saúde Coletiva* 2011[citado 2017 jul 09];16 (9):3925-32. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csc/v16n9/a29v16n9.pdf>
 22. Abrahão KS, Bergmann A, Aguiar SS, et al. Determinants of Advanced stage presentation of breast cancer in 87, 969 Brazilian Women. *Maturitas* 2015;82(4):365-70.

Perfil da leishmaniose cutânea americana na Amazônia Sul-Occidental brasileira: uma abordagem multivariada

American cutaneous leishmaniasis profile in a Brazilian Southwestern Amazonia: a multivariate approach

Perfil de la leishmaniasis cutanea americana en la Amazonia Sul-occidental brasileña: un enfoque multivariado

<https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.11494>

Recebido em: 21/12/2017

Aceito em: 01/08/2018

Disponível online: 08/10/2018

Autor Correspondente:

*Mateus Duarte Ribeiro
mateusdribeiro@gmail.com

Rua Joaquim Pereira Goulart, nº 340 - São José
II - São Sebastião do Paraíso/MG.
CEP: 37.950-000

*Mateus Duarte Ribeiro,¹ <https://orcid.org/0000-0002-1015-6186>
Antonio Sergio Ferraudo,² <https://orcid.org/0000-0002-7089-923X>
Mônica de Andrade.³

¹Secretaria de Estado de Educação de Minas Gerais, MG, Brasil.

²Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Jaboticabal, SP, Brasil.

³Universidade de Franca, Franca, SP, Brasil.

RESUMO

Justificativa e Objetivos: A Leishmaniose Cutânea Americana (LCA) é uma doença de cadeia de transmissão complexa sujeita a diversos determinantes, em uma mesma região. Este estudo teve como objetivo analisar o comportamento e determinar o perfil epidemiológico da LCA em uma região da Amazônia Sul-occidental utilizando técnicas de análises multivariadas. **Métodos:** Utilizou-se informações do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), 2001 a 2010, para o estado do Acre e técnicas de análises de agrupamento hierárquico e de componentes principais. **Resultados:** Foram analisados um total de 10.984 casos de LCA ediscriminados três grupos. O primeiro grupo se destacou por apresentar maior porcentagem de indivíduos do sexo feminino, com predominância da forma clínica mucosa, idade até 20 anos, que residiam e trabalhavam em áreas rurais e florestais; o segundo grupo foi discriminado por agrupar indivíduos do sexo masculino, com forma clínica cutânea, idade superior a 40 anos de idade, que residiam e trabalhavam em áreas urbanas; o terceiro grupo foi constituído por indivíduos do sexo masculino, forma clínica cutânea, idades entre 20 e 40 anos, que residiam e trabalhavam em áreas rurais. **Conclusão:** Há evidências que para cada tipo de transmissão de LCA florestal, urbano e rural, exista um perfil epidemiológico correspondente e as técnicas de análises multivariadas foram eficientes em destacar o comportamento da LCA relacionando-os ao perfil dos indivíduos acometidos.

Descritores: Leishmaniose Cutânea. Análise Multivariada. Análise por Conglomerados. Análise de Componentes Principais. Perfil Epidemiológico.

ABSTRACT

Background and Objectives: The American Cutaneous Leishmaniasis (ACL) is a disease of complex chain of transmission subject to various determinants, in the same region. The aim was to analyze the ACL behavior and identify the epidemiological profile in a Brazilian Southwestern Amazonia region, using multivariate analysis techniques. **Methods:** The hierarchic cluster and principal components analysis were performed using the Brazilian System for Disease Notification (Sinan), from 2001 until 2010, recorded in the state of Acre. **Results:** 10,984 cases were analysed and discriminated three groups of ACL. In the first group, the epidemiological profile presented a higher percentage, in relation to the other two groups, of women with predominance of ACL mucosa form, aging less than 20 years, living

Rev. Epidemiol. Controle Infecç. Santa Cruz do Sul, 2018 Out-Dez;8(4):401-408. [ISSN 2238-3360]

Please cite this article in press as: RIBEIRO, Mateus Duarte; FERRAUDO, Antonio Sergio; DE ANDRADE, Mônica. Perfil da leishmaniose cutânea americana na Amazônia Sul-Occidental brasileira: uma abordagem multivariada. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, Santa Cruz do Sul, v. 8, n. 4, out. 2018. ISSN 2238-3360. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/11494>>. Acesso em: 17 jan. 2019. doi:<https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.11494>



and working in rural and forest environment; In the second group, the epidemiological profile consisted of male patients, with ACL in the cutaneous form, age of 40 years or older, living and working in urban areas. In the third group, there was predominance of male patients, ACL cutaneous form, ages between 20 and 40 years, living and working in rural areas. **Conclusion:** There are evidences that for each type of transmission, namely forest, urban and rural, there is a corresponding epidemiological profile and techniques of multivariate analyzes were effective to evidence the ACL behaviour relating them to the profile of the affected individuals.

Keywords: Leishmaniasis, Cutaneous. Multivariate Analysis. Cluster Analysis. Principal Component Analysis. Health Profile.

RESUMEN

Justificación y objetivos: Leishmaniasis Cutanea Americana (LCA) es una enfermedad de ciclo de contaminación compleja afectada por diversos factores, en una misma zona. Este estudio tuvo como objetivo el análisis del comportamiento y el perfil de salud en la zona de Amazonia Sul-occidental empleando técnicas de análisis multivariantes. **Métodos:** se ha empleado las informaciones del Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), 2001 a 2010, para la Provincia de Acre y técnicas de análisis por conglomerados y análisis de componente principal. **Resultados:** han sido analizados un total de 10.984 casos de LCA y diferenciados en tres grupos. El primer grupo se ha destacado por presentar un mas grande percentual de personas del sexo femenino, con predominancia de forma clínica mucosa, edad hacia los 20 años, que vivían y trabajaban en diversas zonas, rurales y florestales; el según grupo fue diferenciado por incorporar personas del sexo masculino, con forma clínica cutanea, edad arriba de 40 años, que vivían y trabajaban en zonas urbanas; el tercer grupo se ha constituido por personas del sexo masculino, forma clínica cutanea, edades entre los 20 y 40 años, que vivían y trabajaban en zonas rurales. **Conclusión:** hay evidencias que para cada tipo de contaminación de LCA florestales, urbanas y rurales, existía un perfil epidemiológico compatible y las técnicas de análisis multivariantes han sido eficientes en distinguir la actuación de la LCA relacionándose al perfil de las personas infectadas.

Palabras Clave: Leishmaniasis Cutanea, Análisis Multivariante, Análisis por Conglomerados, Análisis de Componente Principal, Perfil de Salud.

INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Cutânea Americana (LCA) ou Leishmaniose Tegumentar Americana é uma doença de cadeia de transmissão complexa, sujeita a diversos determinantes em uma mesma região sendo considerada geralmente uma doença de ambientes florestais, sua (re) emergência é associada a atividades como o extrativismo, o desmatamento, fatores climáticos e ao desequilíbrio ecológico produzido pela ação invasiva do homem aos nichos naturais da infecção, às variações sazonais e a susceptibilidade da população.¹

Mudanças nos ambientes causam alterações no ciclo do vetor da LCA, que passam a habitar o peridomicílio, deixando de ser uma doença estritamente de ambientes silvestres e passando a ser encontrada também em ambientes periurbanos e antropizados. O que reflete na epidemiologia da LCA influenciada por fatores sociais, comportamentais e condições de moradia, determinando a exposição das pessoas ao vetor.²

No Brasil é possível identificar três padrões epidemiológicos: o perfil silvestre, relacionado ao trabalho (extrativismo e o desmatamento), o perfil relacionado às atividades de lazer e o perfil relacionado ao local de moradia, rural e periurbano.³ Tanto a nível nacional quanto para o estado do Acre, estudos indicam que a LCA está associada ambos os sexos e em todas as faixas etárias. Entretanto, a maioria dos casos ocorrem em pessoas maiores de 10 anos e no sexo masculino.^{4,5}

O coeficiente de detecção de casos de LCA do Acre, exceto no ano de 2010, é o maior do Brasil entre 2002 e 2013, superior à maioria dos estados vizinhos o que mostra a importância desta endemia na região.⁶ De acordo com dados do Ministério da Saúde, entre 2001 e 2010, o valor médio do coeficiente de detecção foi de 169,8

casos/100.000 habitantes.³

Considerada uma doença tropical negligenciada e hiperendêmica em algumas localidades do estado do Acre, o conhecimento sobre a epidemiologia da LCA é de fundamental importância para adoção de medidas preventivas efetivas, que venham minimizar sua incidência e, conseqüentemente, o sofrimento dos que convivem com essa zoonose.^{3,6} As manifestações clínicas, com lesões permanentes tendem a acarretar graves comprometimentos psicossociais no indivíduo afetado.

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi determinar o perfil epidemiológico dos indivíduos acometidos pela LCA no estado do Acre entre 2001 e 2010, utilizando técnicas de análise multivariada.

MÉTODOS

O estado do Acre está localizado no sudoeste da Amazônia brasileira. Possui uma área aproximada de 164.122 quilômetros quadrados, na qual estão distribuídos 22 municípios subdivididos em 5 microrregiões Purus, Baixo Acre, Alto Acre, Juruá e Tarauacá.⁷

Para o desenvolvimento deste estudo foram solicitados os dados dos casos notificados confirmados de LCA para o estado do Acre, contidos no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) sob responsabilidade da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde que foram disponibilizadas para o período disponível de 1999 a 2011. As informações adquiridas do SINAN constituíam-se de dois bancos de dados com todos os casos notificados confirmados no estado do Acre, sendo um para o período de 1999 a 2006 e outro para o período de 2007 a 2011. Essas informações estavam em planilhas, cada linha representando um

caso notificado e cada coluna referente às informações da Ficha de Investigação de Leishmaniose Tegumentar Americana (B55.1), todas as informações preenchidas estavam nas células em forma de códigos.

Inicialmente criou-se um número de identificação (ID) para unir as planilhas e as informações comuns e em seguida decodificou-se as informações das planilhas utilizando as informações da Ficha de Investigação do SINAN (B55.1), dos códigos dos municípios do Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE) e os códigos de ocupação obtidos no SINAN, baseados no Código Brasileiro de Ocupação. Vale ressaltar, a dificuldade em organizar e unir as duas bases de dados referentes aos dois períodos, em função das mudanças das informações contidas em cada base de dados e das diferenças nos códigos, sendo necessária a utilização de duas listas de códigos para algumas informações, como ocupação e nome no município.

Ao se analisar a base de dados decodificada e unificada, havia um total de 13.423 casos, então, decidiu-se por trabalhar com o período de 2001 a 2010, 12.905 casos, devido a melhor qualidade das informações nesse período e por se trabalhar com todos os meses do ano. Como critérios de inclusão consideraram os casos que apresentaram a confirmação por critério laboratorial ou clínico-epidemiológico e ter como município provável de infecção (local provável de infecção) qualquer localidade dentro dos limites geográficos do estado do Acre, totalizando 10.984 casos considerados para este estudo.

Neste estudo, calculou-se o coeficiente de detecção, um índice utilizado pelo Ministério da Saúde para cálculo dos indicadores para LCA, obtido pelo número de casos dividido pela população e multiplicando por 100.000 habitantes.³ Para o cálculo do coeficiente de detecção, utilizou-se as estimativas anuais e censos do IBGE.

Das informações decodificadas foram consideradas as referentes a sexo, idade, local de residência (urbano ou rural), ocupação e forma clínica da doença, para cada município. Assim, posteriormente, foi quantificado o número de casos nas diferentes variáveis e calculadas as porcentagens e as médias para o período de estudo.

Para a decodificação da variável ocupação, foram utilizadas as listas de ocupação do SINAN, cujos registros se referem ao período de 2001 a 2006 e de 2007 a 2010, e posteriormente as ocupações foram categorizadas e relacionadas a:

- 1) Ambiente urbano: aposentado, autônomo, do lar, doméstica, estudante e comerciante residentes em área urbana, carpinteiro, enfermeiro, militares, padeiros entre outras.
- 2) Ambiente rural domiciliar: aposentado, do lar, doméstica, estudante, comerciante, professor e caseiro residentes em área rural;
- 3) Ambiente agropecuário: trabalhadores rurais de maneira geral, produtor rural, engenheiro agrônomo e florestal e técnico agrícola;
- 4) Ambiente florestal: catador de marisco, seringueiro, extrativista, trabalhador florestal e pescador; e
- 5) Ambiente rural outros: ocupações de pessoas

residentes em área rural que não foram incluídas em nenhuma das categorias anteriores como, agente de saúde e autônomos.

As análises estatísticas foram processadas no *software Statistica*, versão 7 utilizando as variáveis construídas com os valores referentes às contagens por município: sexo (masculino e feminino), local de residência (rural, urbana e periurbana), forma clínica (cutânea e mucosa), idade (0 a 10, 11 a 20, 21 a 40, 41 a 60 e acima de 60 anos) e ocupação (relacionada: ambiente urbano, ambiente rural domiciliar, ambiente rural agropecuário, ambiente florestal e ambiente rural outros).

As variáveis foram padronizadas e em seguida processadas a análise de agrupamento por método hierárquico, por não se ter informação *a priori* da formação de grupo, processada com a distância euclidiana, de maneira a medir a semelhança entre municípios e, com o método de Ward para unir os grupos.

Complementarmente, utilizou-se a análise de componentes principais para detecção de municípios com propriedades específicas, cuja matriz de covariância das variáveis originais extraiu-se os autovalores que geram os autovetores (componentes principais), para tal, utilizou-se o critério de Kaiser que considera somente autovalores superiores à unidade devem ser considerados.⁹

Para melhor visualização das informações encontradas, foi realizada a espacialização que ilustra os agrupamentos encontrados pelas análises estatísticas com o *software TerraView* (versão 4.2).

O estudo foi realizado utilizando-se dados secundários de domínio público, de acordo com os princípios éticos para realização de pesquisas que envolvem seres humanos e, portanto, dispensa aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS

De acordo com os dados obtidos do Sinan, entre os anos 2001 e 2010 foram notificados 12.905 casos de LCA pelo estado do Acre, dos quais 10.984 casos foram confirmados, sendo 91,7% por critério laboratorial (parasitológico, intradermorreação de Montenegro ou histopatologia) e 8,3% dos casos foram confirmados por critério clínico-epidemiológico. Foram excluídos 1921 casos por terem sido notificados, porém não confirmados.

Quanto à qualidade das informações do banco de dados do SINAN, dentre as 10.984 notificações do período, 100% possuíam informações referentes a sexo e idade, 99,9% possuíam informações referentes à forma clínica, 97,2% referentes ao local de residência e 34,4% referentes à ocupação.

De acordo com a tabela 1, a idade média dos indivíduos acometidos pela LCA foi de 25,0 anos ($\pm 17,6$ anos), na faixa de idade entre 0 e 96 anos. A faixa etária entre 10 e 20 anos foi a com maior número de notificações (25,6%), seguida pela faixa etária entre 20 e 30 anos (22,2%) e pela faixa etária entre 0 a 10 anos (18,9%).

Tabela 1. Distribuição das características sociodemográficas e clínicas dos casos de Leishmaniose Cutânea Americana no estado do Acre.

Características	Número de casos	%
Sexo		
Feminino	3.396	30,9
Masculino	7.587	69,1
Local de Residência		
Periurbana	113	1,1
Área Rural	6.913	64,8
Área Urbana	3.647	34,2
Forma Clínica		
Cutânea	8.357	76,1
Mucosa	2.625	23,9
Faixa Etária		
0-- 10 anos	2.075	18,9
10-- 20 anos	2.810	25,6
20-- 40 anos	3.975	36,2
40-- 60 anos	1.546	14,1
>60 anos	578	5,2
Ocupação		
Ambiente Agropecuário	913	24,2
Ambiente Rural Domiciliar	1.145	30,3
Ambiente Florestal	100	2,7
Ambiente Rural Outros	170	4,5
Ambiente Urbano	1446	38,3

Quanto às demais variáveis, para o estado do Acre: o sexo predominante foi o masculino com 69,1%; o local de residência mais citado nas fichas foi o rural, em 64,8%; forma clínica de maior ocorrência foi a cutânea em 76,1% dos casos; e quanto à ocupação destaca-se os 30,3% relacionados ao ambiente rural domiciliar e os 38,3% relacionadas à ocupação de ambiente urbano (Tabela 1).

A análise de agrupamento evidenciou a formação de dois grupos de municípios (G1 e G2), representados nodendrograma da Figura 1. O grupo G1 (Xapuri, Jordão,

Assis Brasil, Brasília, Capixaba, Manoel Urbano, Santa Rosa do Purus, Feijó, Sena Madureira e Bujari) e G2 (Rodrigues Alves, Porto Walter, Marechal Thaumaturgo, Mâncio Lima, Cruzeiro do Sul, Senador Guiomard, Epitaciolândia, Rio Branco, Porto Acre, Tarauacá, Plácido de Castro e Acrelândia).

O agrupamento G1 tem como característica, uma maior porcentagem de LCA em indivíduos do sexo feminino, em comparação com os outros grupos, uma maior porcentagem da forma mucosa e acomete faixas etárias menores (de 0 a 20 anos). Este agrupamento apresentou um coeficiente de detecção 552,6 casos/100.000 habitantes maior, quando comparado ao conjunto dos municípios que constituem G2 com 160,7 casos/100.000 habitantes.

O grupo G2 apresentou três subdivisões: "G2a" composto por Rodrigues Alves, Porto Walter, Marechal Thaumaturgo e Mâncio Lima; "G2b" formado por Cruzeiro do Sul, Senador Guiomard, Epitaciolândia e Rio Branco e "G2c" formado por Porto Acre, Tarauacá, Plácido de Castro e Acrelândia. A distribuição espacial dos municípios no estado do Acre, de acordo com a análise de agrupamento está representada na figura 2.

De acordo com a análise de componentes principais (Figura 3), foi possível confirmar os resultados obtidos na análise de agrupamento. Nesse plano, em que os componentes principais são ortogonais, nota-se que, do lado esquerdo do gráfico bidimensional, estão os municípios do agrupamento G1 e as variáveis associadas a esse grupo foram: sexo feminino, forma clínica mucosa, idade de 0 a 10 e 10 a 20 anos, ambiente rural domiciliar e ambiente florestal. Do lado direito do gráfico bidimensional, os municípios do agrupamento G2 discriminados pelas variáveis: sexo masculino, forma clínica cutânea e idade para os indivíduos acima de 20 anos. Os municípios discriminados mais à esquerda do componente principal 1 (CP1) Xapuri, Assis Brasil, Manoel Urbano, Jordão e Capixaba são caracterizados por apresentarem maior

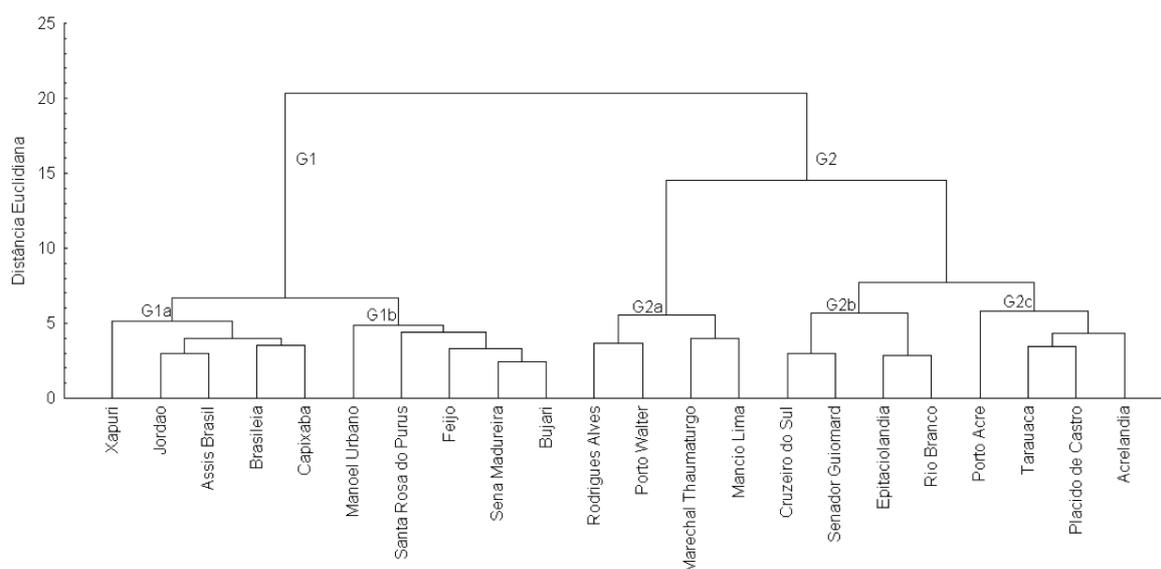


Figura 1. Dendrograma mostrando a divisão dos municípios no estado do Acre, em dois grandes grupos G1 e G2 e suas subdivisões, segundo perfil epidemiológico da Leishmaniose Cutânea Americana.

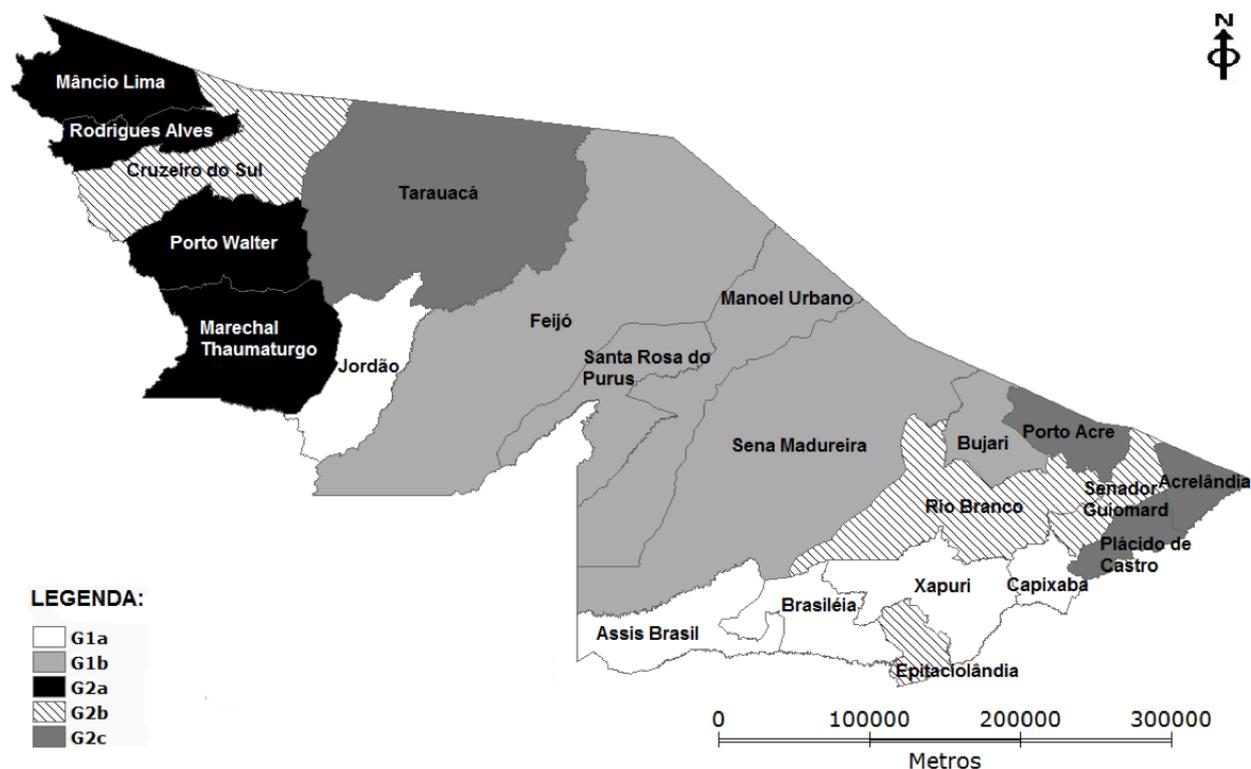


Figura 2. Espacialização dos conjuntos de municípios no estado do Acre em 5 agrupamentos.

índices de LCA em indivíduos do sexo feminino, forma clínica mucosa, em idades de 0 a 20 anos e ocupações relacionadas a ambiente domiciliar rural e ambientes florestais. Os municípios discriminados a direita do gráfico bidimensional Plácido de Castro, Senador Guiomard, Cruzeiro do Sul, Porto Acre, Acrelândia, apresentam características relacionadas à predominância do sexo

masculino, forma clínica cutânea e idade acima de 20 anos. Os municípios de Xapuri e Cruzeiro do Sul estão discriminados nos extremos da distribuição do CP1.

Quanto ao componente principal2 (CP2), as características com maior poder discriminatório foram: local de residência em área rural e ocupações relacionadas a ambiente agropecuário para os municípios localizados

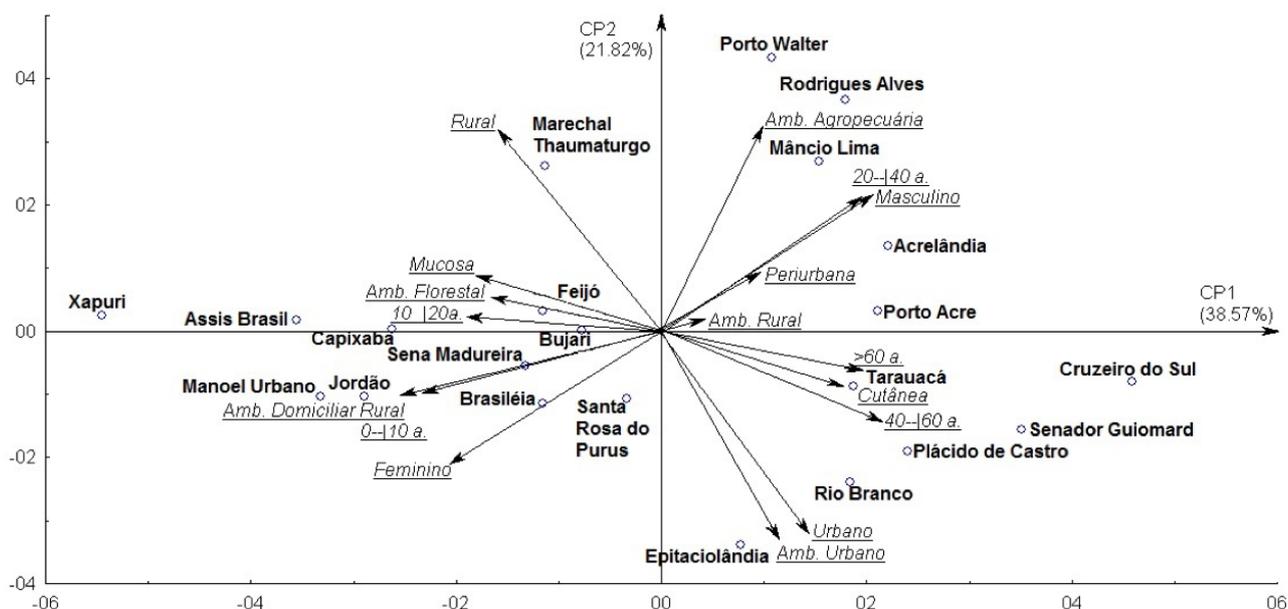


Figura 3. Gráfico bidimensional mostrando a distribuição dos municípios do estado do Acre e das características avaliadas construído com os dois primeiros componentes principais. (CP1: Componente Principal 1; CP2: Componente Principal 2).

na área superior do gráfico. As características com maior poder discriminatório para municípios localizados na área inferior do gráfico, foram local de residência em área urbana e ocupações relacionadas a ambientes urbanos. Portanto, os municípios de Marechal Thaumaturgo, Mâncio Lima, Rodrigues Alves e Porto Walter, que foram discriminados na área superior, apresentam maiores índices de LCA em indivíduos residentes em área rural e ocupações relacionadas a ambiente agropecuário. Os municípios localizados na área inferior, Rio Branco e Epitaciolândia, que apresentam como características dos indivíduos acometidos por LCA residirem em área urbana e ocupações relacionadas a ambientes urbanos (Figura 3).

A tabela 2 mostra os valores das correlações das características epidemiológicas com os componentes principais. As variáveis com maior poder discriminatório que as demais estão destacadas em negrito. Os dois primeiros componentes principais conseguiram reter 60,4% da informação contida nas variáveis originais (CP1:38,6% e CP2:21,8%).

Tabela 2. Correlações entre características epidemiológicas e componentes principais dos casos de Leishmaniose Cutânea Americana no estado do Acre.

Características	CP1	CP2
Sexo		
Feminino	-0.722	-0.520
Masculino	0.722	0.520
Local de Residência		
Periurbana	0.341	0.225
Área Rural	-0.551	0.761
Área Urbana	0.506	-0.780
Forma Clínica		
Cutânea	0.624	-0.211
Mucosa	-0.624	0.211
Faixa Etária		
0- 10 anos	-0.888	-0.254
10- 20 anos	-0.658	0.057
20- 40 anos	0.684	0.514
40- 60 anos	0.761	-0.349
>60 anos	0.694	-0.157
Ocupação		
Ambiente Agropecuário	0.351	0.793
Ambiente Rural Domiciliar	-0.818	-0.242
Ambiente Florestal	-0.574	0.125
Ambiente Rural Outros	0.149	0.053
Ambiente Urbano	0.406	-0.809

CP1: Componente Principal 1; CP2: Componente Principal 2

DISCUSSÃO

Neste estudo foram utilizadas as variáveis cujos dados apresentavam um alto percentual de informação nas fichas de notificação. Com exceção da variável ocupação, que contava com informações em 34,4% das fichas de notificação. A inclusão da variável ocupação nas análises exploratórias se justifica, por possibilitar a discriminação

de associações de variáveis, mais ou menos importantes na epidemiologia da LCA.

Em outro estudo realizado na região de Assis Brasil, há evidências de falta de informação sobre a realização do exame histopatológico para LCA em 39% (224/579) das fichas de notificação.⁸

A distribuição temporal dos casos de LCA indicam que, desde a década de 80, houve expansão e oscilação do número de casos de LCA com tendência a aumento no estado do Acre, com aumento importante no número de casos a cada 3 ou 4 anos até 2003.⁶ Entre 2004 e 2010 houve uma tendência de diminuição do coeficiente de detecção. Uma possível explicação para essa diminuição de casos de LCA, nesse período, pode estar relacionada com a redução do desmatamento na região. De acordo com Projeto de Desmatamento da Amazônia Legal por Satélite do Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (PRODES/INPE) a taxa de desmatamento no estado do Acre diminuiu de 1078 km²/ano em 2003 para 167 km²/ano em 2009.⁹ Como a ocorrência de LCA geralmente está associada a atividades relacionadas a ambientes florestais, tais como desmatamento e extrativismo, é de se esperar um aumento do número de casos e expansão das áreas de ocorrência, onde essas atividades sejam mais intensas e ao contrário, uma diminuição do número de casos de LCA devido a redução do desmatamento.^{1,3}

O perfil epidemiológico geral da LCA encontrado no estado do Acre no presente estudo está de acordo os estudos realizados nos períodos de 1992 a 1997 e de 2001 a 2006, nos quais os autores encontraram a LCA acometendo mais indivíduos do sexo masculino, em faixas etárias mais jovens, até 30 anos, moradores residentes na zona rural, com predominância da forma clínica cutânea.^{4,5} Com relação à ocupação dos portadores de LCA, os autores incluem as categorias de ocupação não determinada, trabalho doméstico, aposentado, menor de idade e estudante, seguido por ocupações rurais, no primeiro estudo e ocupações não rurais, no segundo período de estudo.^{4,5} Ambos os estudos apontaram para a ocorrência de LCA entre populações com ocupações não rurais.

As análises de agrupamento e componentes principais são poderosas ferramentas utilizadas na fase exploratória dos dados. Trata-se de uma tentativa de compreender a complexa natureza dos relacionamentos multivariados contidos no banco de dados.

A análise de agrupamento, neste estudo, permitiu identificar 5 grupos de municípios, devido às similaridades do perfil epidemiológico. Os estudos epidemiológicos sobre LCA no estado do Acre realizados em 1999 e em 2009 apresentavam agrupamentos formados pelos municípios de sua respectiva microrregional, portanto, as abordagens distintas não permitem comparações.^{4,5}

As evidências encontradas neste estudo indicam a coexistência dos diferentes padrões epidemiológicos caracterizados pelo predomínio de indivíduos infectados primariamente em áreas silvestres e em menor proporção, em indivíduos infectados em atividade ocupacional e de lazer, em área rural e periurbana. Esses padrões de

infecção estão em concordância com o perfil descrito para o estado do Acre.³ Apesar da coexistência o perfil epidemiológico frequentemente descrito para o estado do Acre e Amazônia brasileira é homens, moradores em áreas rurais, forma clínica cutânea, atingindo principalmente idades de 10 aos 30 anos e com ocupações relacionadas a ambientes rurais, devido à exposição.^{4,5,8,10,11}

As características descritas para G1 indicam uma transmissão intradomiciliar ou peridomiciliar, em função das condições de moradia, como a presença de fragmentos florestais próximos às residências, presença de animais domésticos, casas com frestas que permitem a entrada do vetor e hábitos da população que às expõem a infecção por LCA, como evidenciado por outros autores.¹⁰⁻¹² Esse agrupamento tem uma maior porcentagem de indivíduos do sexo feminino, e pode estar associado a atividades de agricultura e em ambientes florestais (retirada de madeira, busca de alimento e água nos igarapés) e as condições de saneamento que levam à uma maior exposição a LCA.¹¹⁻¹⁴

Em G1 também, a discriminação da forma clínica mucosa associada ao conjunto de municípios é uma importante evidência revelada pela análise multivariada. A forma clínica mucosa é, em geral, pouco frequente entre mulheres e crianças. Alguns autores indicam uma recente tendência de ocorrência da forma mucosa entre crianças, o que sugere modificações no padrão de transmissão da LCA para ambientes intradomiciliar ou peridomiciliar, em função das condições de saneamento.^{14,15} Neste estudo, foram encontradas outras características distintas a esse grupo (ocupações relacionadas a ambiente domiciliar e mulheres).

Entre as possíveis explicações para uma maior ocorrência da forma mucosa entre crianças, estudos associam a forma mucosa com desnutrição: a forma mucosa afeta quase quatro vezes mais indivíduos desnutridos, quando comparados com bem nutridos.¹⁶ Alguns dos municípios de G1, apresentam um alto índice de desnutrição em crianças, cerca de 40% maior que média brasileira.¹⁷

Nos conjuntos do agrupamento G2 evidencia-se a transmissão típica da LCA, extradomiciliar durante atividades ocupacionais. O G2b caracterizou-se também por índices entre populações com idade de 40 a 60 anos, residentes na área urbana e com ocupações relacionadas a ambientes urbanos, sugerindo o ciclo de transmissão relacionado a atividades de lazer como caça, pesca e acampamento.^{3,18} Essa exposição ocorre também, em virtude do constante deslocamento dos moradores entre os núcleos urbanos e localidades rurais, como o encontrado por no município de Acrelândia.¹⁹ O grupo G2c apresenta características intermediárias entre os conjuntos G2a e G2b, cujos indivíduos têm ocupação relacionada ao ambiente agropecuário e urbano, idades entre 20 e 60 anos, com destaque para o maior índice entre pessoas acima de 60 anos.

Os integrantes do ciclo epidemiológico agentes etiológicos, reservatórios, vetores e espécies de *Leishmania* possuem papel importante e determinante no padrão epidemiológico da LCA, influenciando os diferentes perfis epidemiológicos encontrados. Apesar de poucos os estudos sobre os agentes etiológicos e vetores da LCA

no Acre, há evidências de uma alta biodiversidade de flebotomíneos incluindo o registro de novas espécies.¹⁹⁻²¹

Quanto às espécies de *Leishmania*, embora a predominância seja de *L. (V.) braziliensis*, outros estudos caracterizaram a ocorrência da *L. (V.) braziliensis*, *L.(V.) guyanensis*, *L.(V.) lainsonie* um híbrido de *L. (V.) naiffieL. (V.) lainsoni* associado, ainda, a influência de casos vindos do Peru e Bolívia, nos municípios localizados próximos a fronteira.^{2,19,22}

A alta taxa de transmissão da LCA em alguns municípios, pode ser associada à intradomiciliar ou peridomiciliar, em função das condições socioeconômicas desfavoráveis como desnutrição, condições de moradia e saneamento como casas de madeira, com frestas que permitem à entrada do vetor; a presença de animais domésticos, a proximidade das residências dos fragmentos florestais, abastecimento de água, eletricidade, destinação de lixo e os conhecimentos e atitudes da população que em algumas localidades desconhecem aspectos fundamentais da epidemiologia da LCA.^{14,23-25} Esses fatores têm levado a uma maior proporção de LCA, em relação a outras localidades, de indivíduos do sexo feminino de idade até 20 anos, acometidas pela forma clínica mucosa. Esses achados são relevantes à medida que revelam a condição de vulnerabilidade nessas localidades.

Apesar disso, é preciso levar em consideração as limitações referentes à qualidade das informações obtidas a partir de dados secundários. No entanto, a utilização das análises multivariadas permitiu interpretar características comuns e a identificação de conjuntos de municípios homogêneos em relação aos perfis epidemiológicos.

Estes resultados permitem o direcionamento das intervenções nas ações de combate e controle da LCA, auxiliando no planejamento, monitoramento e avaliação das ações em saúde sendo necessários estudos mais aprofundados sobre vetores, reservatórios e espécies de *Leishmania* em todos os municípios do Acre, para que o complexo ciclo epidemiológico da LCA seja melhor compreendido.

AGRADECIMENTOS

À CAPES/PROSUP.

REFERÊNCIAS

1. Perez-Florez M, Ocampo CB, Valderrama-Ardila C, Alexander N. Spatial modeling of cutaneous leishmaniasis in the Andean region of Colombia. Mem Inst Oswaldo Cruz [online] 2016;111(7). doi: 10.1590/0074-02760160074.
2. Araujo AR, Portela NC, Feitosa APS, et al. Risk factors associated with American cutaneous leishmaniasis in an endemic area of Brazil. Rev Inst Med Trop São Paulo 2016;58(86):2-6. doi: 10.1590/S1678-9946201658086.
3. Brasil. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2 ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2017.

4. Silva NS, Viana AB, Cordeiro JA, et al. Leishmaniose tegumentar americana no Estado do Acre, Brasil. *Rev Saúde Pública* 1999;33(6):554-59. doi: 10.1590/S0034-89101999000600006
5. Silva NS, Muniz VD. Epidemiologia da leishmaniose tegumentar americana no Estado do Acre, Amazônia brasileira. *Cad Saúde Pública* 2009;25(6):1325-36. doi: 10.1590/S0102-311X2009000600015
6. SINAN/SVS/MS. Coeficiente de detecção de casos de Leishmaniose Tegumentar Americana por 100.000 habitantes. Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas. 1990 a 2013. 2014. [citado 2016 out 21] Disponível em: <http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/setembro/09/LT-Coef-Detec----o.pdf>
7. Acre. Zoneamento Ecológico Econômico Fase II. 2 ed. Rio Branco: SEMA; 2007. [citado 2011 dez 20] Disponível em: <http://www.ac.gov.br>
8. Oliart-Guzmán H, Martins AC, Mantovani SAS, et al. Características epidemiológicas da leishmaniose tegumentar americana na fronteira amazônica: estudo retrospectivo em Assis Brasil, Acre. *Rev Patol Trop* 2013;42(2):187-200. doi: 10.5216/rpt.v42i2.25522
9. PRODES/INPE - Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais. Taxas Anuais do Desmatamento de 1988 até 2014. 2016. [citado 2016 out 26]. Disponível em: http://www.obt.inpe.br/prodes/prodes_1988_2014.htm.
10. Figueira LP, Soares FV, Naiff MF, et al. Distribuição de casos de leishmaniose tegumentar no município de Rio Preto da Eva, Amazonas, Brasil. *Rev Patol Trop* 2014;43(2):173-181. doi: 10.5216/rpt.v43i2.31137
11. Ampuero J, Macêdo V, Marsden P. Características clínicas da leishmaniose tegumentar em crianças de 0 a 5 anos em uma área endêmica de *Leishmania* (Viannia) *braziliensis*. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006;39(1):22-6. doi: 10.1590/S0037-86822006000100004
12. Guerra JAO, Barbosa MG, Loureiro ACSP, et al. Leishmaniose Tegumentar Americana em crianças: aspectos epidemiológicos de casos atendidos em Manaus, Amazonas, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2007;23(9):2215-23. doi: 10.1590/S0102-311X2007000900029
13. Martins LM, Rebelo JMM, Santos MCF, et al. Ecoepidemiologia da leishmaniose tegumentar no Município de Buriticupu, Amazônia do Maranhão, Brasil, 1996 a 1998. *Cad Saúde Pública* 2004;20(3):735-43. doi: 10.1590/S0102-311X2004000300010
14. Ribeiro MD, Ferraudo AS, Zaia JE, Morraye M. Sanitation conditions as an epidemiologic indicator for American Cutaneous Leishmaniasis in the Brazilian Southwestern Amazonia. *Vigil. sanit. debate* 2017;5(2):64-71. <https://doi.org/10.3395/2317-269X.00912>
15. Machado-Coelho GLL, Caiaffa WT, Genaro O, et al. Risk factors for mucosal manifestation of American cutaneous leishmaniasis. *Trans Rev SocTropMedHyg* 2005; 99(1):55-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2003.08.001>
16. Brilhante AF, Melchior LAK, NunesVLB, et al. Epidemiological aspects of American cutaneous leishmaniasis (ACL) in an endemic area of forest extractivist culture in western Brazilian Amazonia. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2017;59(12):1-9. doi: 10.1590/s1678-9946201759012
17. Souza OF, Benício MHD, Castro TG, et al. Desnutrição em crianças menores de 60 meses em dois municípios no Estado do Acre: prevalência e fatores associados. *Rev Bras Epidemiol* 2012;15(1):211-21. doi: 10.1590/S1415-790X2012000100019
18. Cella W, Melo SCCS, Dell-Agnolo CM, et al. Seventeen years of American cutaneous leishmaniasis in a Southern Brazilian municipality. *Rev Inst Med trop* 2012;54(4):215-218. doi: 10.1590/S0036-46652012000400006
19. Silva-Nunes M, Cavasini CE, Silva NS, et al. Epidemiologia da Leishmaniose Tegumentar e descrição das populações de flebotomíneos no município de Acrelândia, Acre, Brasil. *Rev Bras Epidemiol* 2008;11(2):241-51. doi: 10.1590/S1415-790X2008000200006
20. Azevedo ACR, Costa SM, Pinto MCG, et al. Studies on the sandfly fauna (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) from transmission areas of American Cutaneous Leishmaniasis in state of Acre, Brazil. *MemInst Oswaldo Cruz* 2008;103(8):760-67. doi: 10.1590/S0074-02762008000800003
21. Teles CBG, Freitas RA, Oliveira AFJ, et al. Description of a new phlebotomine species (Diptera: Psychodidae, Phlebotominae) and new records of sand flies from the State of Acre, northern Brazil. *Zootaxa* 2013;3609(1):085-090. doi: 10.11646/zootaxa.3609.1.6
22. Tojal AC, Cupolillo E, Volpini AC, et al. Species diversity causing human cutaneous leishmaniasis in Rio Branco, State of Acre, Brazil. *Trop Med Int Health* 2006;11(9):1388-98. doi: 10.1111/j.1365-3156.2006.01695.x
23. Araujo AR, Portela NC, Feitosa APS, et al. Risk Factors Associated With American Cutaneous Leishmaniasis in an Endemic Area of Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2016;58(86):3-6. doi: 10.1590/s1678-9946201658086
24. Grott S, Greinert-Goulart J, Rodrigues C, et al. (2015). Epidemiologia e Distribuição de Flebotomíneos (Diptera: Phlebotominae) em Áreas de Transmissão da Leishmaniose Tegumentar Americana – Blumenau-Sc, Brasil. *Rev Patol Trop* 2014;43(4):483-491. doi: 10.5216/rpt.v43i4.33616
25. Vélez ID, Carrillo LM, Cadena H, et al. Application of the Eco-Epidemiological Method in the Study of Leishmaniasis Transmission. *Cad Saúde Pública* 2014;30(10):2134-2144. doi: 10.1590/0102-311X00139713

Eficácia do álcool etílico e quaternário de amônio na desinfecção de equipamentos médicos hospitalares

Efficacy of ethyl alcohol and quaternary ammonium in hospital medical equipment disinfection

Eficacia del alcohol etílico y cuaternario de amonio en la desinfección de equipos médicos hospitalarios

<https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.11394>

Recebido em: 28/11/2017

Aceito em: 27/03/2018

Disponível online: 08/10/2018

Autor Correspondente:

*Adriana Sierra Assencio Almeida Barbosa
drisierra@hotmail.com

Rd. Cmte. J. R. Barros, Km 225 Bauru, CEP:
17.034-971. São Paulo/SP, Brasil.

*Adriana Sierra Assencio Almeida Barbosa,^{1,2} <https://orcid.org/0000-0003-2901-322X>
Gleice dos Santos Carneiro,² <https://orcid.org/0000-0003-1689-9850>
Larissa Fernandez Repulio,² <https://orcid.org/0000-0002-4707-1995>
Mônica da Silveira,³ <https://orcid.org/0000-0002-4282-4302>
Sônia Maria Usó Ruiz Silva,¹ <https://orcid.org/0000-0003-3149-1837>
Fátima Regina Vilani-Moreno.¹ <https://orcid.org/0000-0002-6901-8861>

¹Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru, SP, Brasil.

²Faculdade de Tecnologia de Bauru, Bauru, SP, Brasil.

³Hospital Estadual Bauru, Bauru, SP, Brasil.

RESUMO

Justificativa e Objetivos: Os ambientes hospitalares podem albergar microrganismos patogênicos e oportunistas, sendo o processo de limpeza e desinfecção importante para o controle das Infecções relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS). Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia do álcool etílico e do quaternário de amônio no processo de desinfecção de equipamentos médicos hospitalares previamente contaminados com *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). **Métodos:** descontaminação de 10 equipamentos médicos hospitalares contaminados com uma suspensão de *S. aureus* ATCC 25923. A descontaminação ocorreu com álcool etílico nas concentrações de 46,2%, 70% e 99% e com o quaternário de amônio de 1ª e de 5ª geração. Após a descontaminação, foram colhidas amostras da superfície dos equipamentos para cultura bacteriana. **Resultados:** foi verificado crescimento bacteriano em 80% dos equipamentos descontaminados com álcool 46,2% e 99%. Não houve crescimento bacteriano na superfície dos equipamentos descontaminados com álcool 70% e quaternários de amônio. **Conclusão:** os processos de desinfecção com álcool 70% e quaternário de amônio de 1ª e 5ª geração foram eficazes no controle do *S. aureus*, comprovando a ação efetiva destes produtos na desinfecção dos equipamentos médicos hospitalares.

Descritores: Desinfecção. *Staphylococcus aureus*. Contaminação de equipamentos. Composto compostos de amônio quaternário. Etanol.

ABSTRACT

Background and Objectives: Hospital environments may harbor pathogenic and opportunistic microorganisms, and the cleaning and disinfection process is important for the control of Health Care Related Infections (IRAS). Thus, the objective of this work to evaluate compare the efficacy of ethyl alcohol and quaternary ammonium in the disinfection of hospital medical equipment against *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). **Methods:** decontamination of 10 hospital medical equipment contaminated with a suspension of *S. aureus* ATCC 25923. The decontamination occurred with ethyl alcohol at concentrations of 46.2%, 70% and 99% and with the quaternary ammonium of 1st generation and 5th generation. After the decontamination, samples were harvested from the surface of the equipment for bacterial culture. **Results:** bacterial growth was verified in 80% of the equipment decontaminated with alcohol 46.2% and 99%. There was no bacterial growth on the surface of equipment decontaminated with alcohol 70% and quaternary ammonium. **Conclusions:** the disinfection

processes with alcohol 70% and quaternary ammonium 1st and 5th generation were effective in the control of *S. aureus*, proving the effectiveness of these products in the disinfection of hospital medical equipment.

Keywords: Disinfection. *Staphylococcus aureus*. Equipment contamination. Quaternary ammonium compounds. Ethanol.

RESUMEN

Justificación y objetivos: Los ambientes hospitalarios pueden albergar microorganismos patógenos y oportunistas, siendo el proceso de limpieza y desinfección importante para el control de las Infecciones relacionadas a la Asistencia a la Salud (IRAS). Así, el objetivo de este trabajo evaluar comparar la eficacia del alcohol etílico y del cuaternario de amonio en el proceso de desinfección de equipos médicos hospitalarios previamente contaminados con *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). **Métodos:** la descontaminación de 10 equipos médicos hospitalarios contaminados con una suspensión de *S. aureus* ATCC 25923. La descontaminación ocurrió con alcohol etílico en las concentraciones de 46,2%, 70% y 99% y con el cuaternario de amonio de 1ª y de 5ª generación. Después de la descontaminación, se tomaron muestras de la superficie de los equipos para cultivo bacteriano. **Resultados:** se verificó crecimiento bacteriano en el 80% de los equipos descontaminados con alcohol 46,2% y 99%. No hubo crecimiento bacteriano en la superficie de los equipos descontaminados con alcohol 70% y cuaternarios de amonio. **Conclusión:** los procesos de desinfección con alcohol 70% y cuaternario de amonio de 1ª y 5ª generación fueron eficaces en el control del *S. aureus*, comprobando la acción efectiva de estos productos en la desinfección de los equipos médicos hospitalarios.

Palabras Clave: Desinfección. *Staphylococcus aureus*. Contaminación de equipos. Compuestos de amônio cuaternario. Etanol.

INTRODUÇÃO

Os ambientes de serviços de saúde podem albergar uma grande variedade de microrganismos, constituindo um fator relevante na ocorrência de Infecções relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS).^{1,2} O estado de comprometimento do hospedeiro, a cadeia de transmissão e a presença de microrganismos no ambiente são fatores determinantes para a instalação e desenvolvimento das IRAS.³ Os microrganismos *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Enterococcus* spp., *Clostridium difficile*, *Acinetobacter* spp., entre outros potencialmente patogênicos, são capazes de sobreviver dias, ou mesmo semanas em superfícies no ambiente de serviço de saúde, sendo associados à etiologia das IRAS.⁴

Nesse sentido, o desenvolvimento de ações que visem minimizar ou eliminar a proliferação microbiana nesses ambientes, é de extrema importância, sendo o processo de limpeza e desinfeção dos equipamentos e superfícies uma medida fundamental de controle das IRAS, interferindo diretamente na cadeia de transmissão microbiológica.⁵⁻⁸

Assim como os equipamentos médicos hospitalares, que merecem especial atenção, as superfícies onde existe alta frequência de contato pelas mãos de profissionais e pacientes também funcionam como reservatório de microrganismos e necessitam de limpeza adequada.⁹⁻¹¹ Estudo realizado previamente sobre investigação de surto de infecção por *S. aureus* em uma unidade de terapia intensiva, identificou que os sensores de oxímetro eram o principal reservatório causador do surto.⁹

Em uma revisão da literatura realizada por outros autores sobre contaminação de superfícies em serviços de saúde hospitalar permitiu identificar publicações que descreveram 19 superfícies diferentes, dentre elas, colchões, estetoscópios, esfigmomanômetros, aparelhos de ar-condicionado e botões da bomba de infusão.¹⁰ Dentre as soluções desinfetantes, o álcool 70% se mostrou mais eficiente para realização da desinfeção, o microrganismo mais estudado e encontrado foi o *S. aureus*.¹⁰

Pesquisa realizada avaliando a presença de microrganismos em dispositivos utilizados na manutenção de cateteres venosos periféricos, os autores demonstraram que houve crescimento bacteriano em 40% dos lúmens dos cateteres e em 86,7% dos curativos, reforçando a necessidade e importância do cuidado de enfermagem na manutenção do ambiente biologicamente seguro, assim como práticas de prevenção e controle das IRAS.¹¹

Falhas nos processos de limpeza e desinfeção de equipamentos médicos hospitalares e de superfícies podem ter como consequência a disseminação e transferência de microrganismos nos ambientes dos serviços de saúde, colocando em risco a segurança dos pacientes e dos profissionais que atuam nesses serviços.¹² No sentido de orientar e estabelecer normas em relação a correta limpeza e desinfeção de superfícies em serviços de saúde, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou em 2012 um manual, disponibilizando informações atualizadas sobre o tema.¹²

Considerando que a avaliação microbiológica dos equipamentos médicos hospitalares após o processo de limpeza e desinfeção fornece dados sobre a efetividade do processo e a possibilidade de o equipamento ser reservatório de microrganismo, o presente estudo objetivou avaliar a ação do álcool etílico com diferentes concentrações (46,2%, 70% e 99%) e do quaternário de amônio de 1ª e 5ª geração, como desinfetantes sobre os equipamentos médicos hospitalares previamente contaminados com *S. aureus*.

MÉTODOS

O presente trabalho foi realizado no Laboratório de Microbiologia com a colaboração do Laboratório de Análise de Equipamento da Faculdade de Tecnologia de Bauru – FATEC/Bauru. Foram escolhidos dez equipamentos médicos hospitalares: desfibrilador (modelo FAJ200, marca Adib Jatene, São Paulo, Brasil); monitor multiparamétrico

(modelo 920, marca Dixtal, Manaus, Brasil); oxímetro de pulso (modelo 504, marca Criticare, Waukesha, Estados Unidos); ultrassom odontológico (modelo FibraLux, marca Dabi Atlante, Ribeirão Preto, Brasil); bisturi eletrônico (modelo ss700, marca WEM, Ribeirão Preto, Brasil); bomba de infusão (modelo 550T2, marca Samtronic, São Paulo, Brasil); bisturi eletrônico (modelo B6600SM, marca Deltronix, Ribeirão Preto, Brasil); audiômetro (modelo A260, marca Vitasons, Porto Alegre, Brasil); ventilador pulmonar infantil (modelo KT920, marca Takaoka, São Paulo, Brasil); ventilador pulmonar adulto (modelo UM 3, marca Oftec, São Paulo, Brasil).

O roteiro a seguir foi realizado com os 10 equipamentos selecionados e todo o procedimento de execução da limpeza/desinfecção seguiu o padrão recomendado pela ANVISA.¹²

Inicialmente os equipamentos médicos hospitalares foram previamente limpos com processo de limpeza mecânica (fricção) com água e detergente e associada à química (desinfetante a base de quaternário amônio, água, detergente enzimático e álcool 70%) para retirar toda a sujidade do mesmo.

Após a limpeza e evaporação completa dos produtos, foi efetuada a coleta microbiológica inicial (C_0) a fim de identificar microrganismos presentes antes de iniciar o experimento proposto no trabalho, por meio de fricção com *swab* estéril umedecido em salina 0,9% estéril, atritando toda a extensão da superfície higienizada, imediatamente o *swab* foi inserido em tubo contendo o meio enriquecido, *Brain Heart Infusion* (BHI- DIFCO, São Paulo, Brasil) e incubado em estufa de cultura Pasteur (modelo 515, Fanem, São Paulo, Brasil) a 37°C por 24 horas. Após as 24 horas de incubação a suspensão foi semeada em placas de Petri com meio ágar sangue (DIFCO, São Paulo, Brasil) e outra placa com meio manitol (DIFCO, São Paulo, Brasil) e incubadas em estufa de cultura Pasteur a 37°C por 24 horas.

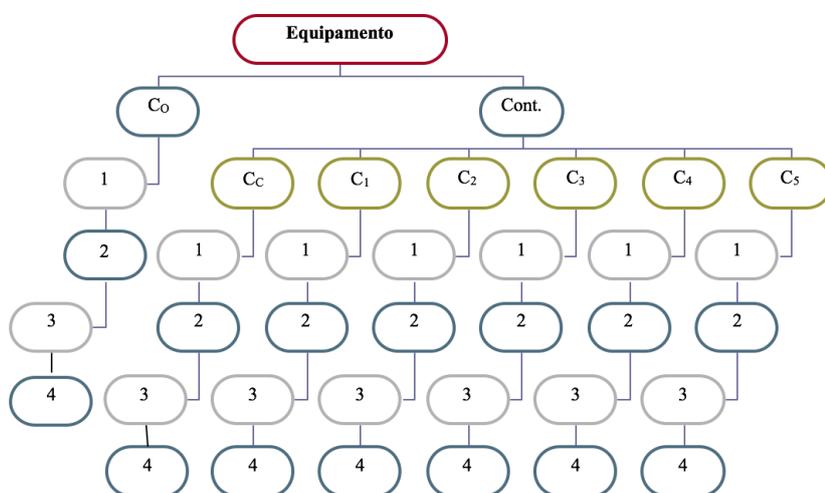
Após a limpeza, os equipamentos foram contaminados com uma suspensão de *S. aureus* ATCC 25923 (em solução salina 0,9%, concentração de $1,5 \times 10^8$ Unidades Formadoras de Colônias/ml (UFC/ml)) através da técnica de fricção unilateral. Após 15 minutos foram realizadas

as coletas controle (C_c), para verificar a aderência da bactéria na superfície do equipamento, por meio de fricção utilizando *swabs* estéreis umedecidos em salina 0,9% estéril, atritando toda a extensão da superfície, imediatamente o *swab* foi inserido em tubo contendo o meio BHI e incubado em estufa de cultura Pasteur a 37°C por 24 horas. Posteriormente, a suspensão foi semeada em placas de Petri com meio ágar sangue e outra placa com meio manitol e incubadas em estufa de cultura Pasteur a 37°C por 24 horas.

Foram feitas cinco demarcações nos equipamentos restringindo as áreas da cultura a serem desinfetadas, sendo a cultura 1 (C_1) foi desinfetada com álcool etílico hidratado 46,2% (p/v), da marca comercial Mega®, Pederneiras, Brasil, produto registrado na ANVISA nº 25351.10864/2005-75; a cultura 2 (C_2) com o álcool etílico hidratado 70% (p/v), da marca comercial prolink®, Guapiaçu, Brasil, produto registrado no M.S., sob nº 326100019; a cultura 3 (C_3) com o álcool etílico hidratado 99% (p/v), da marca comercial prolink®, Guapiaçu, Brasil, produto registrado no M.S., sob nº 3.02.610-5; a cultura 4 (C_4) foi desinfetada com quaternário de amônio de 1ª geração, da marca comercial Renko®, Hortolândia, Brasil, produto registrado no MS, sob nº 3328.0011; a cultura 5 (C_5) com quaternário de amônio de 5ª geração, da marca comercial Indeba, Salvador, Brasil, produto registrado no MS, sob nº 304150213.

Após a aplicação e evaporação do produto desinfetante, foi realizada a coleta por meio de fricção utilizando *swabs* estéreis umedecidos em salina 0,9% estéril, atritando a extensão da superfície, imediatamente o *swab* foi inserido em tubo contendo o meio BHI e incubado em estufa de cultura Pasteur à 37°C por 24 horas. Posteriormente, a suspensão foi semeada em placas de Petri com meio ágar sangue e outra placa com meio manitol e incubadas em estufa de cultura Pasteur a 37°C por 24 horas.

A seguir, as placas de Petri de todas as culturas foram submetidas a contagem das colônias no contador (modelo CP600plus, marca Phoenix Lufenco, Araraquara, Brasil) e os resultados obtidos foram descritos em UFC. Abaixo segue a figura 1, que demonstra cada etapa de procedimentos da pesquisa.



C_0 : coleta inicial. Cont.: Contaminação do equipamento médico hospitalar pela bactéria *S. aureus* ATCC 25923. C_c : coleta controle. C_1 : coleta com desinfecção com álcool etílico na concentração 46,2%. C_2 : coleta com desinfecção com álcool etílico na concentração 70%. C_3 : coleta com desinfecção com álcool etílico na concentração 99%. C_4 : coleta com desinfecção com quaternário de amônio de 1ª geração. C_5 : coleta com desinfecção com quaternário de amônio de 5ª geração. 1: Coleta com *swab* estéril e após inserido em tubo contendo meio BHI. 2: Estufa Pasteur à 37° por 24h. 3: Semeadura em Placa de Petri contendo meio ágar sangue e outra placa com o meio manitol. 4: Estufa Pasteur à 37° por 24h e leitura da placa.

Figura 1. Organograma do método utilizado na pesquisa para cada equipamento médico hospitalar.

Os dados foram registrados e analisados por estatística descritiva mediante cálculos de frequência absoluta e relativa por meio do programa *Microsoft Excel*® 2010. O total geral de amostras analisadas no trabalho foi de 70 culturas, sendo 7 de cada equipamento.

RESULTADOS

Observou-se que dos 10 equipamentos médicos hospitalares avaliados, as culturas iniciais (C_0) não apresentaram crescimento bacteriano. A cultura controle (C_c) realizadas para verificação da aderência da bactéria na superfície dos equipamentos revelou crescimento de *S. aureus* em 100% dos equipamentos contaminados com uma quantidade incontável de UFC/placa.

Após a descontaminação com álcool etílico na concentração 46,2% (C_1) observou-se crescimento em 80% das culturas, variando de 0 a 12 ($5,5 \pm 4,10$) UFC/placa dos equipamentos descontaminados e crescimento em 80% variando de 0 a 10 ($3,2 \pm 3,08$) UFC/placa dos equipamentos descontaminados com álcool etílico na concentração 99% (C_2). As culturas das áreas dos equipamentos descontaminados com álcool etílico 70% (C_2) e por quaternário de amônio de 1ª e 5ª geração (C_4 e C_5) levou a 100% de redução do crescimento bacteriano, indicando zero (0) crescimento bacteriano na superfície do equipamento (Tabela 1).

DISCUSSÃO

As IRAS representam um risco à segurança do paciente e vários patógenos transmissores dessas infecções encontram-se em superfícies e equipamentos manuseados pelos profissionais e pacientes. Dessa forma, representam um importante reservatório de micro-organismos e, portanto, requerem métodos eficientes de limpeza e desinfecção.¹³

Os desinfetantes são amplamente utilizados em

ambientes de serviço de saúde contra micro-organismos, sendo essencial para garantir a redução e/ou eliminação de agentes patogênicos.^{12,14}

O uso do desinfetante na presente pesquisa revelou que dos 10 equipamentos avaliados, o álcool nas concentrações de 46,2% e 99% foram ineficientes, pois mesmo após a descontaminação, houve crescimento em ambos de 80% das culturas, isso se deve ao fato do álcool 46,2% ter maior quantidade de água em sua composição impedindo a ação química de realizar sua função e a composição do álcool 99% evapora com rapidez não conseguindo agir com tanta eficiência. O álcool 70% e o quaternário de amônio de 1ª e 5ª geração obtiveram uma eficiência total, mostrando assim sua alta taxa de descontaminação.¹²

A técnica de limpeza e desinfecção para coleta das amostras no presente estudo foi realizada de acordo com as normas preconizadas pela ANVISA.¹² Estudo avaliando a diferença entre as técnicas de fricção aplicada (sentido unidirecional, bidirecional e centrífuga), para a remoção de matéria orgânica na limpeza de superfície demonstrou serem equivalentes.¹⁵

No presente estudo, o uso do álcool 70% para a desinfecção das superfícies dos equipamentos, foi eficaz e eliminou as bactérias presentes, imediatamente após sua utilização, mesmo sem ser realizada a limpeza prévia após a contaminação. Corroborando com esses resultados estudo que aponta a eficiência do álcool 70% utilizado na desinfecção de estetoscópios, aparelhos de telefones e teclados de computadores.¹⁶

Resultados semelhantes foram obtidos em estudo avaliando a eficácia do álcool 70% aplicado em superfícies esmaltadas contaminadas com *Serratia marcescens* ATCC 14756 e submetidas ao procedimento de fricção por 30 segundos sem limpeza prévia.¹⁷ Os resultados foram equivalentes quando comparados ao método de descontaminação classicamente recomendado, que consiste na limpeza prévia da superfície com água e detergente e posterior aplicação do álcool 70%.

Tabela 1. Resultados da atividade antibacteriana do álcool etílico e quaternário de amônio testados frente à *Staphylococcus aureus*.

Identificação do equipamento médico hospitalar	Álcool 46,2% (UFC)	Álcool 70% (UFC)	Álcool 99% (UFC)	Quaternário de amônio 1ª geração (UFC)	Quaternário de amônio 5ª geração (UFC)
I	7	ND	5	ND	ND
II	9	ND	3	ND	ND
III	12	ND	1	ND	ND
IV	8	ND	10	ND	ND
V	ND	ND	6	ND	ND
VI	ND	ND	ND	ND	ND
VII	2	ND	2	ND	ND
VIII	5	ND	ND	ND	ND
IX	8	ND	3	ND	ND
X	4	ND	2	ND	ND
Média	5,5	ND	3,2	ND	ND
(DP)	4,01		3,08		

UFC: Unidade formadora de colônia. DP: desvio padrão. ND: Não Detectado. Identificação do equipamento médico hospitalar: I-desfibrilador; II-monitor multiparamétrico; III-oxímetro de pulso; IV-ultrassom odontológico; V-bisturi eletrônico; VI-bomba de infusão; VII-bisturi eletrônico; VIII-audiômetro; IX-ventilador pulmonar infantil; X-ventilador pulmonar adulto.

Pesquisa realizada para verificação da eficiência do álcool 70% na limpeza/desinfecção de aparelhos telefônicos e eletrocardiograma, computadores e na escala de serviço dos profissionais de enfermagem.¹⁸ Na pré-desinfecção, todos os teclados de computadores apresentaram crescimento de *Staphylococcus* coagulase negativo; na bancada de preparo de medicação e no aparelho de eletrocardiograma foi encontrado *Staphylococcus hominis*; no telefone e na escala de serviço foi encontrado *Staphylococcus haemolyticus*. Nos equipamentos desinfetados com álcool 70% não houve crescimento bacteriano, enquanto na bancada foi encontrado *Pseudomonas aeruginosa* após uso de limpador multiuso para higienização.

Resultados encontrados em um artigo de revisão sobre avaliação da eficácia e efetividade da desinfecção com álcool 60-80%, revelaram que a desinfecção com álcool 70% não pode ser recomendada de forma irrestrita a todos os equipamentos semicríticos, por serem aparelhos que entram em contato com a pele não íntegra ou mucosa e requerem desinfecção de alto nível ou esterilização para uso.¹⁹

Esses achados trazem um referencial teórico importante para o controle de infecção nos estabelecimentos de assistência à saúde em realizar a descontaminação de superfícies utilizando o álcool 70%, visto ser um desinfetante eficaz contra microrganismo quando comparado as outras concentrações de álcool etílico de 46,2% e 99%. O álcool 70% tem uma relação com a evaporação mais lenta do álcool nesta concentração aumentando o seu poder bactericida em contato com os microrganismos, a sua eficácia foi comprovada no presente estudo e em outras pesquisas.¹⁶⁻¹⁹

A desinfecção por quaternário de amônio possui ação bactericida que é atribuída à inativação de enzimas, à desnaturação de proteínas celulares e à ruptura da membrana celular e está sendo utilizada cada vez mais na área hospitalar.^{1,5,12,14,20}

O nosso estudo revelou que o quaternário de amônio foi eficaz contra a bactéria *S. aureus*, indo de encontro aos dados da literatura.^{1,5,14,20} Estudo avaliando a ação do quaternário de amônio em contato com esporos de *Clostridium difficile* e demonstraram ser um método eficaz na redução desses esporos.²⁰ Do mesmo modo, outro estudo mostrou a eficiência do quaternário de amônio na descontaminação de superfícies do ambiente hospitalar contaminadas com *S. aureus*.¹

Pesquisa recente comparando a eficiência do quaternário de amônio e peróxido de hidrogênio revelou que os desinfetantes de peróxido de hidrogênio foram mais eficazes do que aqueles à base de quaternário de amônio na redução da contaminação bacteriana nas superfícies, porém os resultados não atingiram significância estatística.⁵

A eliminação total dos micro-organismos é um desafio mundial, devido à concentração microbiológica no ambiente de serviço de saúde ser variável levando a redução total ou parcial dos micro-organismos, sendo assim, a desinfecção é um dos mais importantes aspectos

no controle e prevenção das IRAS.

No presente estudo os processos de desinfecção foram ineficientes na remoção total do *S. aureus* dos equipamentos com álcool 46,2% e 99% indicando que essas concentrações não são recomendadas para descontaminação de equipamentos médicos hospitalares. Entretanto o álcool 70% e o quaternário de amônio de 1ª e 5ª geração foram eficazes na eliminação dos micro-organismos. Com esses resultados pode-se sugerir o uso desses desinfetantes no ambiente hospitalar para descontaminação de equipamentos médicos hospitalares. Mais estudos deverão ser realizados no intuito de avaliar a importância da ação do álcool 70% e o quaternário de amônio de 1ª e 5ª geração, para que haja melhor controle e prevenção das IRAS.

REFERÊNCIAS

1. Yuen JWM, Chung TWK, Loke AY. Methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) contamination in bedside surfaces of a Hospital ward and the potencial effectiveness of enhanced disinfection with an antimicrobial polymer surfactant. Int J Environ Res Public Health 2015;12(3):3026-3041. doi: 10.3390/ijerph120303026
2. Neves RPS, Santo FHE. Dispositivos de monitoramento: aliados ou inimigos? Construindo um protocolo de limpeza/desinfecção para enfermagem [Internet]. Rev Enferm Atual 2017 [citado 17 nov 20]; 81:46-54. Disponível em: <https://revistaenfermagematual.com.br/uploads/revistas/19/06.pdf>
3. Lima MRS, Soares NS, Mascarenhas MDM, et al. Intervenção em surto de *Klebsiella pneumoniae* produtora de betalactamase de espectro expandido (ESBL) em unidade de terapia intensiva neonatal em Teresina, Piauí, 2010-2011. Epidemiol Serv Saúde 2014;23(1):177-182. doi: 10.5123/S1679-49742014000100017
4. Donskey CJ. Does improving surface cleaning and disinfection reduce health care-associated infections? Am J of Infection Control 2013;41(5Supl):S12-19. doi: 10.1016/j.ajic.2012.12.010
5. Boyce JM, Guercia KA, Sullivan L, et al. Prospective cluster controlled crossover Trial to compare the impact of an improved hydrogen peroxide disinfectant and a quaternary ammonium-based disinfectant on surface contamination and health care outcomes. Am J of Infection Control 2017;45(9):1006-1010. doi: 10.1016/j.ajic.2017.03.010
6. Monteiro TSM, Pedroza RM. Infecção hospitalar: visão dos profissionais da equipe de enfermagem. Rev Epidemiol Control Infect 2015;5(2):84-88. doi: 10.17058/reci.v5i2.5665
7. Saito R, Virji MA, Henneberger PK, et al. Characterization of cleaning and disinfecting tasks and product use among Hospital occupations. Am J Ind Med 2015;58(1):101-111. doi: 10.1002/ajim.22393
8. Reis UOP. Controle da infecção hospitalar no centro cirúrgico: revisão integrativa. Rev Baiana Enferm 2014;28(3):303-310. doi: 10.18471/rbe.v28i3.9085
9. Parer S, Lotthé A, Chardon P, et al. An outbreak of heterogeneous glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* related to a device source in an intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol 2012;33(2):167-174. doi: 10.1086/663703

10. Ferreira AM, Barcelos LS, Rigotti MA, et al. Superfícies do ambiente hospitalar: um possível reservatório de microorganismos subestimado? - revisão integrativa. Rev Enferm UFPE 2013;5:4171-4182. doi: 10.5205/1981-8963-v7i5a11646p4171-4182-2013
11. Rossini FP, Andrade D, Santos LCS, et al. Testes microbiológicos de dispositivos utilizados na manutenção de cateteres venosos periféricos. Rev Latino-Am Enferm 2017;25(e2887): doi: 10.1590/1518-8345.1528.2887
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Segurança do paciente em serviços de saúde: limpeza e desinfecção de superfícies/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. – Brasília: Anvisa, 2012.
13. Pereira SSP, Oliveira HM, Turrini RNT, et al. Desinfecção com hipoclorito de sódio em superfícies ambientais hospitalares na redução de contaminação e prevenção de infecção: revisão sistemática. Rev Esc Enferm USP 2015;49(4):681-688. doi: 10.1590/S0080-623420150000400020
14. Ioannou S, Andrianou XD, Charisiadis P, et al. Biomarkers of end of shift exposure to disinfection byproducts in nurses. J Env Sciences 2017;58:217-223. doi: 10.1016/j.jes.2017.06.031
15. Rigotti MA, Ferreira AM, Nogueira MCL, et al. Avaliação de três técnicas de fricção de superfície para remoção de matéria orgânica. Texto Contexto Enferm 2015;24(4):1061 doi: 10.1590/0104-0707201500003690014
16. Messina G, Ceriale E, Lenzi D, et al. Environmental contaminants in hospital settings and progress in disinfecting techniques. Biomed Res Int 2013;429780. hdoi: 10.1155/2013/429780
17. Graziano MU, Graziano KU, Pinto FMG, et al. Effectiveness of disinfection with alcohol 70% (w/v) of contaminated surfaces not previously cleaned. Rev Latino-Am Enferm 2013;21(2):618-23. doi: 10.1590/S0104-11692013000200020
18. Cordeiro AL, Oliveira MM, Fernandes JD, et al. Contaminação de equipamentos em unidade de terapia intensiva. Acta Paul Enferm 2015;28(2):160-5. doi: 10.1590/1982-0194201500027
19. Ribeiro MM, Neumann VA, Padovezes MC, et al. Eficácia e efetividade do álcool na desinfecção de materiais semicríticos: revisão sistemática. Rev Latino-Am Enferm 2015;23(4):741-752. doi: 10.1590/0104-1169.0266.2611
20. Nerandzic MM, Donskey CJ. A quaternary ammonium disinfectant containing germinants reduces *Clostridium difficile* spores on surfaces by inducing susceptibility to environmental stressors. Open Forum Infectious Diseases 2016;3(4):ofw196. doi: 10.1093/ofid/ofw196

Características da constipação funcional em crianças de zero a doze anos atendidas em um ambulatório de gastroenterologia pediátrica

Characteristics of functional constipation in children from zero to twelve years old attended in a pediatric gastroenterology outpatient clinic

Características del estreñimiento funcional en niños de cero a doce años atendidos en ambulatorio de gastroenterología pediátrica

<https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.11253>

Recebido em: 02/11/2017

Aceito em: 03/04/2018

Disponível online: 08/10/2018

Autor Correspondente:

*Marília Dornelles Bastos
mdbastos@unisc.br

Rua Fernando Abott nº 391, sala 204, Centro,
CEP: 96810-315 - Santa Cruz do Sul/RS

*Marília Dornelles Bastos,¹ <http://orcid.org/0000-0002-1665-2252>
Bruna Fernandes Pereira,¹ <https://orcid.org/0000-0002-4789-3809>
Jessica Chaves,¹ <http://orcid.org/0000-0002-7771-0583>
Patricia Tabile,¹ <http://orcid.org/0000-0002-7102-8997>
Luciane Mattos Pereira,² <http://orcid.org/0000-0003-4418-7754>

¹Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, RS, Brazil.

²Hospital Santa Cruz, Santa Cruz do Sul, RS, Brazil.

RESUMO

Justificativa e Objetivos: A caracterização da constipação orienta uma abordagem preventiva. O estudo tem por objetivo conhecer as características da constipação nas crianças atendidas em ambulatório especializado. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal, quantitativo e descritivo, com aplicação de questionário durante o primeiro atendimento ambulatorial de gastroenterologia pediátrica, entre agosto de 2014 a outubro de 2015. Na seleção dos pacientes utilizou-se os critérios de ROMA IV e relato de hematoquezia e disquezia. Realizou-se um perfil clínico-epidemiológico das crianças, prevalência dos principais sintomas, comorbidades e tratamentos prévios. Na história alimentar incluiu-se questões sobre satisfação dos pais/responsáveis quanto a ingestão de alimentos e líquidos pela criança. A análise e o processamento dos dados foram realizados com o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 22.0. **Resultados:** Queixas de constipação ocorreram em 29% dos novos pacientes. Média de 4,3 anos com início dos sintomas, majoritariamente no primeiro ano de vida (71,0%). A principal comorbidade foi alergia alimentar e 77,6% já realizavam tratamento. Amamentação exclusiva não ocorreu em 19,4%. A média da idade de introdução da fórmula foi 4,89 meses. A introdução de leite de vaca na dieta foi em média aos 9 meses. A ingestão de frutas e legumes, considerada satisfatória em 25,8% e de água em 57%. **Conclusão:** O estudo mostrou que crianças com constipação intestinal de um ambulatório especializado apresentam elevada prevalência de início já no primeiro ano de vida. O estímulo ao aleitamento materno e adequada orientação alimentar no desmame ainda é considerada a melhor forma de prevenção.

Descritores: Constipação Intestinal. Idade de início. Lactente. Criança.

ABSTRACT

Background and Objectives: The characterization of constipation leads a preventive approach. The study has as its objective to know the characteristics of constipation in children attended in a specialized outpatient clinic. **Methods:** It is a cross-sectional, quantitative and descriptive study, with questionnaire application during the first outpatient care of pediatric gastroenterology, between August 2014 and October 2015. In the selection of patients, the criteria of ROMA IV and the report of hematochezia and dyschezia were used. A clinical-epidemiological profile of the children, prevalence of the main symptoms, comorbidities and previous treatments was carried

out. In the food history, it was included questions about parent / caregiver satisfaction regarding the child's intake of food and fluids. Data analysis and processing were performed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) program version 22.0. **Results:** Constipation complaints occurred in 29% of the new patients. Mean of 4.3 years with onset of symptoms, mostly in the first year of life (71.0%). The main comorbidity was food allergy and 77.6% were already undergoing treatment. Exclusive breastfeeding did not occur in 19.4%. The mean age of introduction of the formula was 4.89 months. The introduction of cow's milk in the diet was on average at 9 months. The intake of fruits and vegetables, considered satisfactory in 25.8% and of water in 57%. **Conclusion:** The study showed that children with intestinal constipation from a specialized outpatient clinic have a high prevalence of onset in the first year of life. Encouraging breastfeeding and proper feeding guidelines at weaning are still considered the best form of prevention.

Keywords: Constipation. Age of onset. Infant. Child

RESUMEN

Justificación y objetivos: La caracterización de la constipación orienta un enfoque preventivo. El estudio tiene por objetivo conocer las características de la constipación en los niños atendidos en ambulatorio especializado. **Métodos:** Se trata de un estudio transversal, cuantitativo y descriptivo, con aplicación de cuestionario durante la primera atención ambulatoria de gastroenterología pediátrica, entre agosto de 2014 a octubre de 2015. En la selección de los pacientes se utilizaron los criterios de ROMA IV y relato de hematomasia y disquezia. Se realizó un perfil clínico-epidemiológico de los niños, prevalencia de los principales síntomas, comorbilidades y tratamientos previos. En la historia alimentaria se incluyeron cuestiones sobre satisfacción de los padres / responsables en cuanto a la ingesta de alimentos y líquidos por el niño. El análisis y el procesamiento de los datos se realizaron con el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 22.0. **Resultados:** Las quejas de constipación ocurrieron en el 29% de los nuevos pacientes. Media de 4,3 años con inicio de los síntomas, mayoritariamente en el primer año de vida (71,0%). La principal comorbilidad fue alergia alimentaria y el 77,6% ya realizaba tratamiento. La lactancia exclusiva no ocurrió en el 19,4%. La media de la edad de introducción de la fórmula fue de 4,89 meses. La introducción de leche de vaca en la dieta fue en promedio a los 9 meses. La ingestión de frutas y verduras, considerada satisfactoria en un 25,8% y de agua en un 57%. **Conclusión:** El estudio mostró que los niños con constipación intestinal de un ambulatorio especializado presentan una elevada prevalencia de inicio ya en el primer año de vida. El estímulo a la lactancia materna y adecuada orientación alimentaria en el destete todavía se considera la mejor forma de prevención.

Palabras Clave: Estreñimiento. Edad de Inicio. Lactante. Niño.

INTRODUÇÃO

A constipação é uma queixa comum na consulta pediátrica podendo causar grande desconforto físico com repercussões na qualidade de vida da criança e da sua família. Estudos realizados no Brasil apresentam prevalência entre 14,7% a 36,5%.¹ Inicia nos primeiros anos de vida, podendo persistir em até um quarto dos pacientes na idade adulta. Estudos recentes demonstram uma idade média para o início dos sintomas de 2,3 anos de idade.²

Considera-se que o comportamento de retenção seja a principal causa da constipação funcional, sendo, originado por produção de fezes grandes e dolorosas. A investigação laboratorial deve ser realizada somente em casos duvidosos para descartar doenças como hipotireoidismo, doença celíaca ou doença de *Hirschsprung*. As queixas mais comuns trazidas à consulta são defecação dolorosa e infrequente, incontinência fecal (muitas vezes confundida com diarreia pelos pais) e dor abdominal.³

A constipação funcional (CF) é diagnosticada a partir dos sinais e sintomas característicos que são definidos a partir dos critérios de Roma: número de defecações por semana, retenção excessiva de fezes, evacuações dolorosas ou difíceis, fezes de grande diâmetro e grande massa fecal no reto. Para crianças que já tem controle esfinteriano existem critérios adicionais como: incontinência fecal e história de fezes que obstruem o vaso sanitário.⁴ Os critérios de Roma IV apresentados recentemente trazem como maior modificação o tempo necessário para

considerar os sintomas descritos para o diagnóstico que era de dois meses e agora é de 1 mês.⁵

Alguns pacientes apresentam condições clínicas responsáveis pelo quadro de constipação, como: doença de Hirschprung, estenose anal, espinha bífida, meningomielocoele, retardo mental, paralisia cerebral, hipotireoidismo, acidose tubular renal, diabetes, uso de anticonvulsivantes e antipsicóticos, entre outros. Nesses casos o diagnóstico de constipação deixa de ser considerado funcional e passa a ser secundário a patologia subjacente. Em alguns casos, o tratamento da doença de base resolve a constipação. Porém, em algumas situações, o quadro clínico permanece e o paciente necessita o acompanhamento e tratamento a longo prazo, da mesma forma que ocorre nos quadros funcionais.⁶

Os objetivos do tratamento devem ser focados em melhorar a qualidade de vida do paciente, restaurando sua confiança, retorno do hábito defecatório não doloroso, além de regular e evitar recidivas de impactação. Para tal, o tratamento é estabelecido em quatro pilares: desmistificação, desimpactação fecal, mudança da dieta e dos hábitos de vida e uso de laxativos.⁷ A desimpactação poderá ser feita via oral ou retal, sendo ambas efetivas, embora a utilização de medicamentos por via oral seja menos invasiva e traumatizante.⁸ O tratamento a longo prazo deverá ser feito com uso de laxativos, considerando-se a lactulose como primeira escolha para menores de um ano e polietilenoglicol (PEG) para os demais. O PEG tem ausência de sabor, segurança e é eficaz, sendo considerado uma boa escolha para o sucesso

terapêutico.⁹

O estudo das características clínicas prevalentes da constipação, identificando especialmente o momento ideal do médico fazer o diagnóstico e iniciar o tratamento corretamente, contribuirá na prevenção dos agravos físicos e emocionais causados por essa morbidade.

O objetivo do estudo foi conhecer as características clínicas da constipação nas crianças atendidas em um ambulatório de gastroenterologia pediátrica.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, quantitativo e descritivo. Foi desenvolvido no Ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica, situado na cidade de Santa Cruz do Sul – RS, vinculado a Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC).

Foram considerados elegíveis para o estudo, aqueles com diagnóstico clínico de constipação, em seu primeiro atendimento no ambulatório. Tal diagnóstico foi baseado nos critérios de Roma IV para crianças e adolescentes, assim como sinais e sintomas relacionados a lactentes descritos a seguir.

- Duas ou menos defecações no vaso sanitário por semana em crianças com idade de pelo menos quatro anos de idade;
- Pelo menos um episódio de incontinência fecal por semana;
- Retenção de fezes;
- Dor ao evacuar ou fezes endurecidas;
- Presença de massa fecal palpável no reto;
- Relato de fezes de grosso calibre capazes de entupir o vaso sanitário;
- Hematoquezia;
- Disquezia;

O questionário foi aplicado por acadêmicos de medicina que atendem no ambulatório, sob supervisão da preceptora especialista em gastroenterologia pediátrica. Foram selecionadas crianças atendidas no período de agosto de 2014 a outubro de 2015, as quais preencheram os seguintes critérios de inclusão: idade entre 0 a 12 anos; apresentar diagnóstico clínico de constipação no primeiro atendimento; autorização do responsável, após explicação do projeto e aceitação do termo de consentimento. Foram excluídas crianças que não contemplaram os termos dos critérios de inclusão.

As variáveis pesquisadas a partir da história clínica realizada no primeiro atendimento foram: sexo, idade, idade início dos sintomas, intervalo entre o início dos sintomas e a primeira consulta, número de dias sem evacuar, características das fezes e sintomas relacionados, comorbidades, uso de medicações orais ou enema, internação por constipação, história alimentar e história familiar de constipação. A avaliação alimentar foi baseada em perguntas abertas sobre o grau de satisfação dos pais/responsáveis relativo a ingestão de alimentos e líquidos pela criança.

A análise e o processamento dos dados foram realizados com o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 22.0 (SPSS Inc, Chicago, EUA). O

nível de significância adotado foi de 5% ($P \leq 0,05$), através do teste de qui-quadrado. O projeto foi submetido ao Comitê de Ética da instituição, sendo aceito sob número de CAAE 34969414.0.0000.5343, parecer 764.912.

RESULTADOS

Do total de 167 novos pacientes atendidos no ambulatório no período, a queixa de constipação intestinal foi encontrada em quarenta e nove pacientes (29%)

A média de idade dos pacientes foi de 4 anos e 4 meses, com mínimo de 3 meses e máximo de 12 anos. As variáveis clínico-epidemiológicas estão relatadas na tabela 1.

Em relação aos sintomas, notou-se que a maioria (71,0%) apresentou início do quadro entre em 0 a 12 meses, com média de 13 meses, idade mínima de 1 mês e máxima de 8 anos. Percebeu-se que o início dos sintomas ocorreu predominantemente entre 0 a 4 meses, mesmo ainda em aleitamento materno.

A história familiar foi relatada pela metade dos pacientes, onde se observou que 38% das crianças que iniciaram com constipação entre zero em quatro meses apresentaram história familiar positiva.

O uso de medicamentos para constipação na primeira consulta foi relatado por 38 (77,6%), sendo eles: PEG 4000 (12 – 24,5%), Lactulona (11 – 22,4%), Óleo mineral (4 – 8,2%), Supositório (4 – 8,2%) e sete pessoas não sabiam relatar o nome da medicação em uso.

A figura 1 demonstra os principais sintomas identificados na primeira consulta, sendo que a evacuação dolorosa foi o sintoma prevalente, ocorrendo em 36 (73,4%) crianças. A tabela 2 descreve as doenças relatadas na primeira consulta em 17 crianças (36,5%), sendo que a mais comum foi alergia a proteína do leite de vaca seguido de rinite alérgica e histórico de prematuridade.

A tabela 3 descreve a prevalência e duração do aleitamento materno exclusivo, assim como as idades que ocorreram o desmame em detrimento das fórmulas, leite de vaca e outros alimentos. Descreve também o percentual de satisfação dos pais relativo ao consumo de água, frutas e verduras pelas crianças.

Tabela 1. Perfil clínico-epidemiológico das crianças com constipação intestinal (N49).

Características	N (%)
Sexo	
Feminino	19 (38,7)
Masculino	30 (61,3)
Idade	
1-11 meses	6 (12,2)
1-3 anos	22 (44,9)
4-7 anos	12 (24,5)
8-12 anos	9 (18,4)
Intervalo do início dos sintomas e a 1ª consulta	
0-5 meses	18 (36,7)
6-11 meses	7 (14,3)
1-2 anos	17 (34,7)

3-6 anos	2 (4,1)
7-10 anos	5 (10,2)
Número de dias sem evacuar	
1-3 dias	24 (49,0)
4-6 dias	14 (28,6)
> 7 dias	11 (22,4)
Internação por constipação	
Sim	7 (14,3)
Não	42 (85,7)
Enema	
Sim	9 (18,4)
Não	40 (81,6)
História familiar	
Sim	24 (49,0)
Não	22 (44,9)
Não preenchido	3 (6,1)

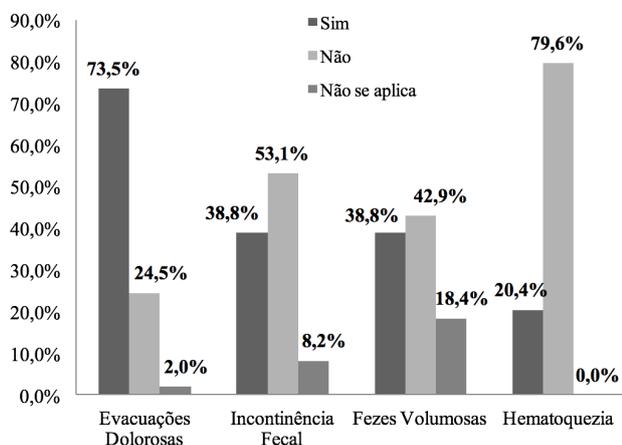


Figura 1. Prevalência dos Sintomas da Constipação Intestinal.

Tabela 2. Descrição das comorbidades* em crianças com constipação (N=17).

Comorbidade	N (%)
Alergia a proteína do leite de vaca	12 (24,5)
Rinite alérgica	6 (12,2)
Prematuridade	5 (10,2)
Síndrome de Down	2 (4,0)
Intuscepção intestinal	2 (4,0)
Hipotireoidismo	2 (4,0)
Hérnia umbilical	2 (4,0)
Comunicação interatrial	2 (4,0)
Anemia	2 (4,0)
Asma	2 (4,0)
Dislalia	2 (4,0)
Enurese noturna	2 (4,0)

*Cada paciente pôde ter apresentada uma ou mais comorbidades.

Tabela 3. História alimentar e percepção dos pais quanto a ingestão alimentar das crianças (N=49).

História Alimentar e Percepção	N (%)
Ingestão de leite materno	
Sim	39 (79,6)
Não	10 (20,4)
Tempo de Aleitamento Materno	
0-4 meses	32 (65,3)
5-12 meses	14 (28,5)
> 12 meses	3 (6,2)
Uso de fórmula	
Sim	25 (51,0)
Não	19 (38,8)
Não preenchido	5 (10,2)
Idade de introdução da fórmula	
0-4 meses	11 (44,0)
5-12 meses	14 (56,0)
> 12 meses	0 (0,0)
Ingestão de leite de vaca	
Sim	39 (73,9)
Não	10 (26,1)
Idade de introdução leite de vaca	
0-4 meses	13 (26,5)
5-12 meses	24 (49,0)
> 12 meses	2 (4,1)
A ingestão de frutas e verduras pela criança era considerada adequada pelos pais ou responsáveis?	
Sim	22 (44,9)
Não	11 (22,4)
Parcialmente	11 (22,4)
Não se aplica	2 (4,1)
Não preenchido	3 (6,1)
A ingestão de água pela criança era considerada adequada pelos pais ou responsáveis?	
Sim	28 (57,1)
Não	8 (16,3)
Parcialmente	9 (18,4)
Não se aplica	2 (4,1)
Não preenchido	2 (4,1)

DISCUSSÃO

A prevalência de constipação entre os pacientes atendidos nos quinze meses compreendidos pelo estudo, foi maior que o descrito em estudos realizados no Brasil, onde a constipação motivando consulta ao pediatra generalista e gastroenterologista pediátrico, apresentava uma prevalência de 3% e 25%, respectivamente.¹⁰ pré-escolares, escolares e adolescentes Contudo, o tema é pouco valorizado pelos profissionais de saúde, que demonstram não só o não conhecimento dos critérios diagnósticos (Critérios de Roma), quanto o não conhecimento do tratamento preconizado na literatura.¹¹ Estudo recente relaciona a constipação com alterações comportamentais e emocionais que interferem na qualidade de vida da criança e dos seus familiares.¹²

A maioria das crianças analisadas no presente estudo apresentavam menos de 3 anos de idade. Estudo rea-

lizado na Colômbia relataram a prevalência de distúrbios gastrointestinais funcionais (DGF) com base nos critérios de Roma III, e demonstraram que a constipação funcional foi a DGF mais prevalente na faixa etária compreendida entre 0 e 12 meses (16,1%) e entre 13-48 meses (26,8%)¹³ No Brasil, foi encontrada uma prevalência de 67,5% do início dos sintomas no primeiro ano de vida enquanto que no mundo, é descrita uma prevalência de 17 a 40% para a mesma faixa etária.^{7,14} Portanto, todos os autores evidenciam que a constipação intestinal, na maioria das vezes, manifesta-se antes dos 48 meses de idade. O início mais tardio da constipação pode ter maior relação com alterações de comportamento e desenvolvimento.²

Observou-se que 79,6% da amostra teve aleitamento materno, sendo que 65,3% dos casos, estendeu-se apenas até os 4 meses. Sabe-se que o desmame precoce (antes dos 4 meses) é considerado um fator de risco ao desenvolvimento de constipação funcional, uma vez que este pode mudar o padrão evacuatório do lactante.¹⁵ No primeiro semestre de vida, a ausência do aleitamento materno (AM) é um fator associado com constipação, já que o AM é fator de proteção no desenvolvimento de constipação.¹⁷ A probabilidade de constipação em crianças com aleitamento artificial é 4,5 vezes maior do que entre lactentes em aleitamento predominante.¹⁸

O estímulo ao aleitamento materno é reforçado em revisão recente, cujo objetivo foi identificar fatores que podem minimizar os sintomas funcionais em crianças, entre eles, a constipação.¹⁹ Metade das crianças com constipação analisadas neste estudo, receberam fórmula, 44% até os 4 meses e 56% até 12 meses, o que pode estar relacionado com o início da constipação, já que favorece a formação de fezes mais endurecidas e mais consistentes, diferente do leite materno que possui boa digestibilidade. O uso de fórmulas em detrimento ao aleitamento materno apresenta uma chance proporcional de 2,1 vezes maior do lactente apresentar constipação.¹⁷

Quanto à introdução do leite de vaca, observou-se uma introdução precoce em 75,5% das crianças com constipação, antes dos 12 meses. Estudo de coorte realizado no sul do Brasil, envolvendo 4231 crianças demonstrou que as crianças que não receberam leite de vaca antes de um ano tiveram menor risco de constipação.²⁰ Uma análise brasileira realizada com dados de 4.817 crianças com menos de 60 meses de vida, mostrou que 62,4% das crianças com menos de seis meses já recebia leite de vaca na sua dieta, valor que sobe para 74,6% para crianças entre 6 meses e 1 ano de idade.¹⁸ Logo, a precocidade do uso do leite de vaca poderia explicar o alto índice de constipação em lactentes encontrado em nosso meio.

O diagnóstico de constipação baseou-se nos critérios de Roma IV, considerando os sintomas apresentados pelos pacientes e relatados por eles e seus pais. Nesse estudo, o sintoma mais prevalente foi presença de evacuações dolorosas (incluindo dor abdominal e dor anal) em 73,5% dos pacientes. Estudo brasileiro descrevendo as características clínicas da constipação de acordo com o grupo etário identificou a dor abdominal como um sintoma presente em todas os grupos estudados.¹⁰ De

forma semelhante, a presença de dor abdominal não especificada em 33% e dor ao evacuar em 68% das crianças com constipação e relatada em estudo internacional.²¹

Observou-se maior prevalência (61,3%) do sexo masculino em relação ao sexo feminino no diagnóstico de constipação, de acordo com o que é relatado na literatura.²² Porém, outros autores encontraram um discreto predomínio de pacientes com constipação no sexo feminino.³ Uma revisão sobre manejo de constipação publicado na Itália descreve que a prevalência de CF tende a ser igual em ambos o sexo, abaixo dos 5 anos de idade.²¹

Nota-se que a prevalência de constipação funcional na infância difere da apresentada no adulto, onde as mulheres são a maioria: 37,2% entre as mulheres e 10,2% entre os homens.²²

Em relação ao tratamento medicamentoso para constipação, o uso prévio de PEG e lactulose, demonstra que os profissionais que realizaram o atendimento primário seguiram o tratamento preconizado na literatura nacional e internacional.^{7,9} Estudo brasileiro realizado com pediatras, demonstrou um baixo grau de conhecimento sobre o tratamento da constipação, onde a prescrição de tais medicamentos era realizada por menos da metade dos profissionais.¹¹

A comorbidade mais prevalente associada à constipação nesse estudo foi alergia à proteína do leite de vaca (APLV) em 23% dos casos. Em relação à APLV sabe-se que pode ter como manifestação a alteração do hábito intestinal, seja na forma de aumento ou diminuição do trânsito.²³ A APLV em associação com a constipação tem sido discutida desde o estudo que demonstrou que 78% das crianças responderam satisfatoriamente a eliminação do leite de vaca da dieta.²⁴ É importante ressaltar que, apesar de utilizarmos os critérios de Roma para a inclusão dos pacientes no estudo, não podemos afirmar que nossos casos se tratam de constipação funcional, pelo fato de ser o primeiro atendimento. Por isso, APLV foi considerada como comorbidade mas, após acompanhamento do paciente, possivelmente se conclua que essa condição seja a causa do sintoma apresentado.

O maior percentual de satisfação quanto ao consumo de água e fibras relatado pelos pais entre as crianças avaliadas traz o questionamento da relação entre tal consumo e a constipação. Revisão recente sobre o tema encontrou poucos artigos que estudaram a relação, especialmente com o consumo de água e o risco de constipação, sugerindo mais estudos para a compreensão do papel da água e líquidos na etiologia e na terapêutica da criança e do adolescente.²⁵ Apesar de não existirem evidências que o consumo maior de fibras e água tenham um papel relevante no tratamento da constipação, é importante ressaltar, que a orientação de uma dieta adequada conforme a faixa etária previne os sintomas de constipação funcional. O presente estudo teve somente a informação dos pais quanto a ingestão de água e fibras durante o primeiro atendimento, antes da realização de um inquérito alimentar. Dessa forma, não é possível concluir se esse consumo seria ou não realmente adequado.

O início precoce de sintomas de constipação e sua

relação com a história alimentar nos primeiros anos, reforçam as orientações de hábitos saudáveis desde os primeiros dias de vida, com estímulo ao aleitamento materno e adequada introdução de alimentos no desmame. As orientações devem ser dirigidas aos pais, pois são eles que efetivamente terão influência no hábito alimentar das crianças. Assim, o papel do Pediatra no atendimento de puericultura é primordial para a prevenção de uma morbidade que interfere na qualidade de vida de crianças e adultos.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes e seus familiares que se dispuseram a responder os questionamentos e concordaram com a participação na pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Morais MB de, Maffei HVL, Tahan S. Constipação intestinal. In: Carvalho E de, Silva LR, Ferreira CHT, editores. Gastroenterologia e Nutrição em Pediatria. 1a. São Paulo: Manole; 2012. p. 466–93.
2. Malowitz S, Green M, Karpinski A, Rosenberg A, Hyman PE. Age of Onset of Functional Constipation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet], 2016;62(4):600–2. doi: 10.1097/JIM.000000000000146&atitle=Age+of+onset+of+fun
3. Borowitz SM, Cox DJ, Tam A, Ritterband LM, Sutphen JL, Penberthy JK. Precipitants of Constipation During Early Childhood. *J Am Board Fam Med* [Internet], 2003;16(3):213–8. doi: 10.3122/jabfm.16.3.213
4. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Tamini J. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology* [Internet], 2006;130(5):1519–26. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508506005178>
5. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology* [Internet], 2016;150(6):1456–1468.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.015
6. Poddar U. Approach to Constipation in Children. *Indian Pediatr* [Internet], 2016;53(4):319–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27156546>
7. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, et al. Evaluation and Treatment of Functional Constipation in Infants and Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet], 2014;58(2):265–81. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005176-201402000-00027>
8. Bautista Casasnovas A, Argüelles Martín F, Peña Quintana L, Polanco Allué I, Sánchez Ruiz F, Varea Calderón V. Recomendaciones para el tratamiento del estreñimiento funcional. *An Pediatr* [Internet], 2011;74(1):51.e1–51.e7. Available from: <http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext?pid=13053216>
9. Gomes PB, Melo M do CB, Duarte MA, Torres MRF, Xavier AT. Polietilenoglicol na constipação intestinal crônica funcional em crianças. *Rev Paul Pediatr* [Internet], 2011;29(2):245–50. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822011000200017&lng=pt&nrm=iso&lng=en
10. Medeiros LCDS, Morais MB de, Tahan S, Fukushima É, Motta MEFA, Fagundes-Neto U. Características clínicas de pacientes pediátricos com constipação crônica de acordo com o grupo etário. *Arq Gastroenterol* [Internet], 2007;44(4):340–4. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032007000400011&lng=pt&tlng=pt
11. Torres MRF, Melo M do CB, Purncino FAC, Maia JC, Aliani NA, Rocha HC. Knowledge and Practices of Pediatricians Regarding Functional Constipation in the State of. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015;61(1):74–9.
12. Elkhayat HA, Shehata MH, Nada A, Deifalla SM, Ammar MS. Impact of functional constipation on psychosocial functioning and quality of life of children: A cross sectional study. *Egypt Pediatr Assoc Gaz* [Internet], 2016;64(3):136–41. doi: 10.1016/j.epag.2016.05.003
13. Chogle A, Velasco-Benitez CA, Koppen IJ, Moreno JE, Ramírez Hernández CR, Saps M. A Population-Based Study on the Epidemiology of Functional Gastrointestinal Disorders in Young Children. *J Pediatr* [Internet], 2016;179:139–143.e1. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347616308782>
14. Maffei HVL, Moreira FL, Kissimoto M, Chaves SMF, El S, Aleixo AM. História clínica e alimentar de crianças atendidas em ambulatório de gastroenterologia pediátrica (GEP) com constipação intestinal crônica funcional (CICF) e suas possíveis complicações. *J Pediatr (Rio J)*, 1994;70(5):280–6. Available from: <http://www.jped.com.br/conteudo/94-70-05-280/port.pdf>
15. Croffie J. Constipation in children. *Indian Journal of Pediatrics* 2006;73(8):697–701. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/BF02898448.pdf>
16. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, van Tilburg M. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent. *Gastroenterology* [Internet], 2016;150(6):1456–68. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.015
17. Aguirre AN de C, Vitolo MR, Puccini RF, Morais MB de. Constipação em lactentes: influência do tipo de aleitamento e da ingestão de fibra alimentar. *J Pediatr (Rio J)* [Internet], 2002;78(3):202–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572002000300007&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
18. Bortolini GA, Vitolo MR, Gubert MB, Santos LMP. Early cow's milk consumption among Brazilian children: results of a national survey. *J Pediatr (Rio J)* [Internet], 2013;89(6):608–13. doi: 10.1016/j.jped.2013.04.003
19. Morais MB de. Signs and symptoms associated with digestive tract development. *J Pediatr (Rio J)* [Internet], 2016;92(3):S46–56. doi: 10.1016/j.jpedp.2016.03.020
20. Mota DM, Barros AJD, Santos I, Matijasevich A. Characteristics of Intestinal Habits in Children Younger Than 4 Years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet], 2012;55(4):451–6. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005176-201210000-00021>

21. Afzal NA, Tighe MP, Thomson MA. Constipation in children. *Ital J Pediatr* [Internet], 2011;37(1):28. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84883667553&partnerID=40&md5=746a2396bf9f9f238c92d7f06f9e0d22%5Cnhttp://www.safpj.co.za/index.php/safpj/article/view/3884/4668%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=2013>
22. Croffie JM. Constipation in Children. *Indian J Pediatr* [Internet], 2006;73(8):697–701. Available from: <https://indiana.pure.elsevier.com/en/publications/constipation-in-children>
23. Vandemplas Y, Benninga M, Broekaert I, Falconer J, Gottrand F, Guarino A, et al. Functional gastro-intestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies. *Acta Paediatr* [Internet], 2016;105(3):244–52. doi: 10.1111/apa.13270
24. Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Florena A, Tumminello M, Soresi M, et al. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med* [Internet], 1998;339(16):1100–4. doi: 10.1056/nejm199810153391602
25. Boilesen SN, Tahan S, Dias FC, Melli LCFL, de Moraes MB. Water and fluid intake in the prevention and treatment of functional constipation in children and adolescents: is there evidence? *J Pediatr (Rio J)* [Internet] 2017;93(4):320–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021755717303315>

ARTIGO ORIGINAL

Características moleculares de *Staphylococcus aureus* susceptível à vancomicina poderia ajudar a prever falhas no tratamento devido a reduzida susceptibilidade à vancomicina

Molecular characteristics of vancomycin-susceptible Staphylococcus aureus could help to predict treatment failure due to reduced vancomycin susceptibility

Características moleculares de Staphylococcus aureus susceptible a la vancomicina podría ayudar a predecir fallas en el tratamiento debido a la reducida susceptibilidad a la vancomicina

<https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.11393>

Recebido em: 28/11/2017

Aceito em: 19/09/2018

Disponível online: 08/10/2018

Autor Correspondente:

*Adriana Medianeira Rossato
adrimfarma@yahoo.com.br

Rua Sarmiento Leite, 245, Porto Alegre/RS Brasil,
CEP 90050-170.

*Adriana Medianeira Rossato,¹ <http://orcid.org/0000-0001-5597-0790>

Keli Cristine Reiter,¹ <https://orcid.org/0000-0002-5797-0097>

Renata Oliveira Soares,¹ <https://orcid.org/0000-0002-8753-259X>

Thiago Galvão da Silva Paim,¹ <https://orcid.org/0000-0003-0126-6436>

Gustavo Enck Sambrano,¹ <https://orcid.org/0000-0002-4901-0125>

Pedro Alves d' Azevedo.¹ <https://orcid.org/0000-0001-8539-7833>

¹Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO

Justificativa e Objetivos: *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) é uma das causas mais frequentes de infecções relacionadas à assistência à saúde e comunitárias, e com seu avanço, a vancomicina tornou-se a principal opção terapêutica. Entretanto, o seu uso indiscriminado favoreceu o surgimento de MRSA com reduzida suscetibilidade à vancomicina, comumente associados com falhas no tratamento, bacteremia persistente, hospitalização prolongada e desfechos clínicos adversos. Este estudo avaliou a ocorrência de MRSA com reduzida suscetibilidade à vancomicina e determinou algumas características moleculares em comparação com MRSA suscetível à vancomicina (VS-MRSA). **Métodos:** Determinação do perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos, a concentração inibitória mínima (CIM) e concentração bactericida mínima (CBM) para vancomicina, tolerância à vancomicina, tipagem do SCCmec e agr foram realizadas em um total de 177 MRSA. Posteriormente, foram triados para hVISA por BHIA-3V e BHIA-6V e confirmados com a Análise do Perfil Populacional - Área Abaixo da Curva (PAP-AUC). **Resultados:** Os fenótipos VT-MRSA e hVISA foram encontrados em 13,6% e 5,1% dos isolados clínicos de MRSA, respectivamente, e a presença de hVISA foi estatisticamente significativa entre os isolados de VT-MRSA ($p < 0,05$). Em VT-MRSA, SCCmec tipo II foi significativamente mais frequente do que em não-VT-MRSA, assim como a presença do agr grupo II. **Conclusão:** Características moleculares encontradas em MRSA são importantes para a epidemiologia, bem como para demonstrar um padrão em isolados com reduzida suscetibilidade à vancomicina. Testes não-convencionais para detecção destas características podem ser realizados para evitar a identificação errada de VS-MRSA que, consequentemente, resulta em falhas no tratamento com vancomicina.

Descritores: agr. hVISA. SCCmec. VISA. VT-MRSA.

ABSTRACT

Background and Objectives: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is one of the most frequent causes of healthcare-associated and community-acquired infections and with its advancement, vancomycin became the main therapeutic option. However, its indiscriminate use favored the emergence of MRSA with reduced susceptibility to vancomycin, commonly associated with vancomycin treatment

Rev. Epidemiol. Controle Infecç. Santa Cruz do Sul, 2018 Out-Dez;8(4):422-427. [ISSN 2238-3360]

Please cite this article in press as: ROSSATO, Adriana Medianeira et al. Características moleculares de *Staphylococcus aureus* susceptível à vancomicina poderia ajudar a prever falhas no tratamento devido à reduzida suscetibilidade à vancomicina. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, Santa Cruz do Sul, v. 8, n. 4, out. 2018. ISSN 2238-3360. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/11393>>. Acesso em: 17 Jan. 2019. doi: <https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.11393>



Exceto onde especificado diferentemente, a matéria publicada neste periódico é licenciada sob forma de uma licença Creative Commons - Atribuição 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

failure, persistent bacteremia, prolonged hospitalization and adverse clinical outcome. This study evaluated the occurrence of MRSA with reduced vancomycin susceptibility and determined some molecular characteristics in comparison with vancomycin-susceptible MRSA (VS-MRSA). **Methods:** Determination of antimicrobial susceptibility profile, the minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC) for vancomycin, vancomycin-tolerance, *SCCmec* and *agr* typing were performed in a total of 177 MRSA. Thereafter, they were screened for hVISA by BHIA-3V and BHIA-6V and confirmed with population analysis profile - area under the curve method (PAP-AUC). **Results:** VT-MRSA and hVISA phenotypes were found in 13.6% and 5.1% of clinical isolates of MRSA, respectively, and the presence of hVISA was statistically significant among VT-MRSA isolates ($p < 0.05$). In VT-MRSA, *SCCmec* type II was significantly more frequent than in non-VT-MRSA, as well as the presence of *agr* group II. **Conclusion:** Molecular characteristics found in MRSA are important for epidemiology, as well as demonstrate a pattern in reduced vancomycin susceptibility isolates. Non-conventional tests for detection of these characteristics might be performed to prevent misidentification of VS-MRSA that, consequently, results in vancomycin treatment failures.

Keywords: *agr*. hVISA. *SCCmec*. VISA. VT-MRSA.

RESUMEN

Justificación y objetivos: *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) es una de las causas más frecuentes de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y comunitarias, y con su avance, a la vancomicina se ha convertido en la principal opción terapéutica. Sin embargo, su uso indiscriminado favoreció el surgimiento de MRSA con reducida susceptibilidad a la vancomicina, comúnmente asociados con fallas en el tratamiento, bacteriemia persistente, hospitalización prolongada y resultados clínicos adversos. Este estudio evaluó la ocurrencia de MRSA con reducida susceptibilidad a la vancomicina y determinó algunas características moleculares en comparación con MRSA susceptible a la vancomicina (VS-MRSA). **Métodos:** Determinación del perfil de susceptibilidad a los antimicrobianos, la concentración inhibitoria mínima (CIM) y la concentración bactericida mínima (CBM) para vancomicina, tolerancia a la vancomicina, tipificación del *SCCmec* y *agr* se realizaron en un total de 177 MRSA. **Resultados:** Los fenotipos VT-MRSA y hVISA se encontraron en el 13,6% y el 5,1% de los aislados clínicos de MRSA, respectivamente, y la presencia de hVISA fue estadísticamente significativa entre los aislados de VT-MRSA ($p < 0.05$). En VT-MRSA, *SCCmec* tipo II fue significativamente más frecuente que en no-VT-MRSA, así como la presencia del *agr* grupo II. **Conclusión:** Características moleculares encontradas en MRSA son importantes para la epidemiología, así como para demostrar un patrón en aislados con reducida susceptibilidad a la vancomicina. Pruebas no convencionales para la detección de estas características pueden realizarse para evitar la identificación errónea de VS-MRSA que, consecuentemente, resulta en fallas en el tratamiento con vancomicina.

Palabras Clave: *agr*. hVISA. *SCCmec*. VISA. VT-MRSA

INTRODUCTION

The pathogenesis of *Staphylococcus aureus* infections is complex and depends on the host characteristics, expression of virulence factors and ability to develop resistance to antimicrobials.^{1,2} Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) is related to an advancement of healthcare- and community-acquired infections, being vancomycin the primary therapeutic option for the last fifty years, even with the availability of antimicrobials as linezolid, tigecycline, and daptomycin. Infections caused by vancomycin-susceptible MRSA (VS-MRSA) have been associated with vancomycin treatment failures and, also, an increase in mortality.^{3,4} Hence, its excessive and inappropriate use has led to the emergence of *S. aureus* with reduced vancomycin susceptibility, as vancomycin-intermediate *S. aureus* (VISA), heterogeneous VISA (hVISA) and afterwards, vancomycin-tolerant MRSA (VT-MRSA), last two not yet detected routinely.⁵⁻⁸

Infections caused by hVISA and VISA are commonly associated with prolonged hospitalization, persistent bacteremia, and adverse clinical outcome. Although the relevance of hVISA persists unclear, studies speculate that these isolates could be a precursor of VISA phenotype.⁹⁻¹¹ MRSA strains also develop vancomycin tolerance, whose infections are even more difficult to treat, especially when they are invasive and present in immunocompromised patients.⁷ Additionally, this reduced vancomycin suscepti-

bility is associated with dysfunction in the accessory gene regulator (*agr*) locus, a quorum sensing system that controls the expression of genes encoding virulence factors.^{12,13}

In this context, to understand the epidemiology and some molecular characteristics of MRSA with reduced vancomycin susceptibility is required to assist in the antimicrobial therapy and control the spread of these multiresistant microorganism. This study was designed to determine the prevalence of *SCCmec* and *agr* types among MRSA isolates, and to evaluate the association of these molecular characteristics with reduced susceptibility to vancomycin.

METHODS

Ethics

The cross-sectional observational study was approved by the institutional Ethics Committee, with permit number 1.212.043. The Central Laboratories from Hospital Mãe de Deus (HMD) and Hospital Nossa Senhora da Conceição (HNSC) provided de MRSA isolates for this study, stored at -20°C in our sample collection. According to the institutional ethical and type of investigation assessment, informed consent was not required.

Clinical isolates of MRSA

A collection of 177 MRSA clinical isolates from

distinct hospitalized patients were analyzed. They were isolated from respiratory tract 72 (40.7%), blood 40 (22.6%), skin and soft tissue 39 (22.0%), bone and connective tissue 10 (5.6%), medical devices 9 (5.1%), urine 5 (2.8%), and others sites 2 (1.1%). *S. aureus* identification was confirmed in the laboratory using conventional methods, as Gram staining, catalase activity, plasma coagulase production and growth on brain heart infusion agar (BHIA; Oxoid, Basingstoke, England) supplemented with 15% NaCl. Also, methicillin resistance was confirmed by conventional PCR for *mecA* gene and by the traditional Kirby-Bauer method using cefoxitin (DME, São Paulo, Brazil), according to Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI) guidelines.^{14,15}

Antimicrobial susceptibility

Antimicrobial susceptibility tests were performed by disk diffusion method for clindamycin (2 µg), erythromycin (15 µg), levofloxacin (5 µg), rifampicin (5 µg), teicoplanin (30 µg), tetracycline (30 µg), and trimethoprim/sulfamethoxazole (1.25 µg/ 23.75 µg) (DME, São Paulo, Brazil), and vancomycin susceptibility was determined by microdilution method in Mueller-Hinton broth (MHB; Oxoid, Basingstoke, England), according to the CLSI guidelines.¹⁵ *S. aureus* ATCC 25923 and *S. aureus* ATCC 29213 strain was used as a control, respectively.

Vancomycin tolerance was determined by the minimum bactericidal concentration (MBC)/minimum inhibitory concentration (MIC) ratio of ≥ 32 µg/mL, as described by Cázares-Domínguez et al.⁷ *S. aureus* ATCC 29213 was used as a control.

Screening for hVISA

All MRSA were submitted to a screening test for hVISA in brain heart infusion agar (BHIA; Oxoid, Basingstoke, England) containing 3 µg/mL vancomycin (BHIA-3V)¹⁶ and 6 µg/mL vancomycin (BHIA-6V).¹⁵ Briefly, 10 µL of a bacterial suspension (1×10^8 CFU/mL) was spread onto BHIA-3V and incubated for 24h at 37°C. Cultures that showed growth after 24h were confirmed by Population Analysis Profile - Area Under the Curve (PAP-AUC). hVISA Mu3 (ATCC 700698) was used as a control.

Population Analysis Profile – Area Under the Curve method

PAP/AUC was performed as previously described by Huang et al.¹¹ Briefly, a 0.5 McFarland standard suspension from an overnight culture in trypticase soy agar (TSA; Oxoid, Basingstoke, England) was prepared. Serial dilutions (10^{-1} a 10^{-5}) were prepared in sterile saline, 10 µL from each dilution was spread onto BHI agar plates containing increasing concentrations of vancomycin (0 µg/mL, 1 µg/mL, 2 µg/mL, 3 µg/mL, 4 µg/mL, 5 µg/mL, 6 µg/mL and 8 µg/mL). The BHI agar plates were incubated at 37 °C for 48 h and after that period, the number of Colony Forming Units (CFU) were counted. The value of the dilutions was corrected and the result was graphed as \log_{10} CFU/ml versus the vancomycin concentration using

software Excel® (Microsoft, Windows 7, Redmond, WA, EUA). The following strains VSSA (ATCC 29213), hVISA Mu3 (ATCC 700698) and VISA Mu50 (ATCC 700699) were included as controls. Finally, AUC of the tested isolate/AUC of Mu3 ratio was calculated and interpreted as follows: for VSSA, less than 0.9; for hVISA, from 0.9 to 1.3; and for VISA, greater than 1.3.

DNA

Extraction and molecular typing

All MRSA were cultured on blood agar and incubated overnight at 37°C. DNA was extracted using Chelex®100 (Bio-Rad, Richmond, CA) and Proteinase K (Sigma-Aldrich, Poole, UK). DNA samples were stored at -20°C until use. Multiplex PCR was used to determine the *SCCmec* types I-X (including subtypes IVa, IVb, IVc and IVd) of all MRSA, as previously described.^{14,17} NCTC 10442 (*SCCmec* I), N315 (*SCCmec* II), 85/2082 (*SCCmec* III), JCSC 4474 (*SCCmec* IVa), JCSC 2172 (*SCCmec* IVb), JCSC 4488 (*SCCmec* IVc), JCSC 4469 (*SCCmec* IVd), WIS (*SCCmec* V), HDE 288 (*SCCmec* VI), JCSC 6082 (*SCCmec* VII), JCSC 6943 (*SCCmec* IX) and JCSC 6945 (*SCCmec* X) were included as controls. The *agr* typing was performed by multiplex PCR according to the method published by Wu et al.¹⁸ *S. aureus* COL (*agr* I), *S. aureus* N315 (*agr* II), *S. aureus* ATCC 25923 (*agr* III) and *S. aureus* A920210 (*agr* IV) were included as controls.

Statistical analysis

Statistical analyzes were determined using SPSS version 23.0 software (SPSS, Chicago, IL, USA). Chi-square test or Fisher's exact test for categorical variables were used to calculate *p* values. A *p* value of < 0.05 was considered as statistically significant.

RESULTS

Antimicrobial susceptibility

Antimicrobial resistance profile showed lower levels of tetracycline resistance (22.0%), followed by trimethoprim/sulfamethoxazole (27.1%) and rifampicin (31.1%), among all 177 MRSA. On the other hand, higher resistance levels were observed for levofloxacin (49.7%), clindamycin (64.4%) and erythromycin (77.4%). Eighty-eight (49.7%) MRSA presented multidrug resistance (MDR, resistant to three or more antimicrobial classes). Teicoplanin resistance was not found among MRSA isolates.

All isolates were susceptible to vancomycin, with MIC values of 1 µg/mL (*n*=142; 80.2%) and 2 µg/mL (*n*=35; 19.8%). Screening for hVISA reveals that 67 (37.8%) isolates showed growth in BHIA-3V and, of these, only four were capable of growing in BHIA-6V. Population analysis profile confirmed that 9 (5.1%) were hVISA, and VISA phenotype was not detected by PAP-AUC (Figure 1). The phenotype VT-MRSA was found in 24 (13.6%) of MRSA isolates and all hVISA isolates were also classified as VT-MRSA (*p*<0.001) (Table 1).

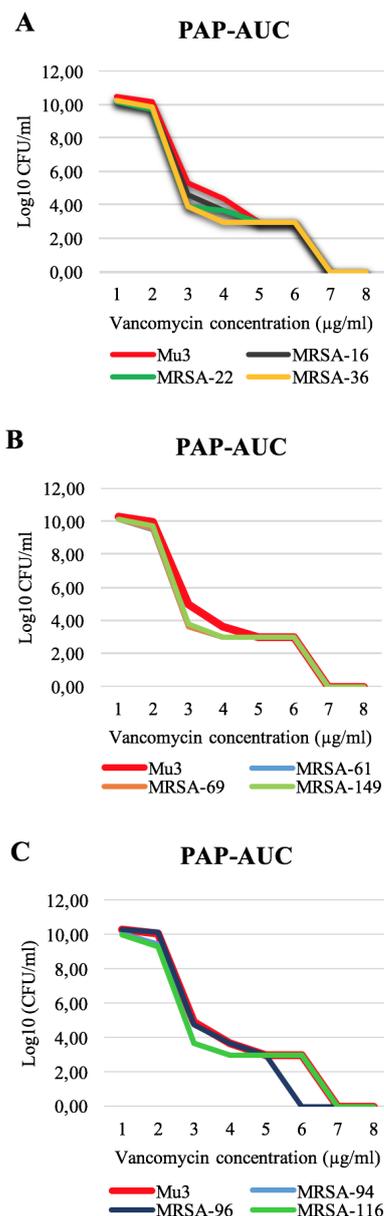


Figure 1. Growth curves of the nine isolates characterized as hVISA compared to the standard strain Mu3, by PAP-AUC method. All isolates demonstrated a ratio greater than 0.9. Graphs A, B, and C illustrate all hVISA isolates; the reference strain Mu3 is shown in all graphs.

Table 1. Characteristics of VT-MRSA and PAP-AUC confirmation.

Isolate	MIC	MBC	VT-MRSA	BHIA-3V/6V	PAP-AUC
MRSA-05	1	32	+	+	
MRSA-16	2	64	+	+/+	+
MRSA-22	2	64	+	+	+
MRSA-25	2	64	+	+	
MRSA-30	1	32	+	+	
MRSA-36	1	32	+	+/+	+
MRSA-46	1	32	+	+	
MRSA-61	1	64	+	+/+	+
MRSA-65	1	32	+	+	
MRSA-69	1	32	+	+	+
MRSA-73	2	64	+	+	
MRSA-91	1	32	+	+	
MRSA-94	1	32	+	+	+
MRSA-96	1	32	+	+	+
MRSA-106	1	32	+	+	
MRSA-116	2	64	+	+/+	+
MRSA-117	1	32	+	+	
MRSA-122	1	32	+	+	
MRSA-127	1	32	+	+	
MRSA-133	1	32	+	+	
MRSA-140	1	32	+	+	
MRSA-149	1	32	+	+	+
MRSA-163	1	32	+	+	
MRSA-166	2	64	+	+	

MIC = minimum inhibitory concentration; MBC = minimum bactericidal concentration; VT-MRSA = vancomycin tolerant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; BHIA-3V/6V = BHIA with 3 or 6 µg/mL vancomycin; PAP-AUC = population analysis profile – area under the curve.

Significant differences in antimicrobial susceptibility pattern were observed between MRSA and VT-MRSA: all antimicrobials tested, except teicoplanin, demonstrated higher resistance rates in VT-MRSA when compared to MRSA. Also, hVISA demonstrated significantly higher resistance levels to rifampicin, trimethoprim/sulfamethoxazole and tetracycline than non-hVISA (Table 2). One of the possible reasons we could not find a significant difference in hVISA resistance levels for some antimicrobials is the low prevalence of these isolates in the study.

Table 2. Antimicrobial resistance rates of VT-MRSA and hVISA among MRSA isolates.

Antimicrobial agents	MRSA (n=153)	VT-MRSA (n=24)	p*	Non-hVISA (n=168)	hVISA (n=9)	p*
Clindamycin	91 (59.5%)	23 (95.8%)	0.002	106 (63.1%)	8 (88.9%)	0.133
Erythromycin	113 (73.9%)	24 (100.0%)	0.003	128 (76.2%)	9 (100.0%)	0.096
Levofloxacin	68 (44.4%)	20 (83.3%)	0.003	80 (47.6%)	8 (88.9%)	0.053
Rifampicin	37 (24.2%)	18 (75.0%)	<0.001	47 (28.0%)	8 (88.9%)	<0.001
Trimethoprim/sulfamethoxazole	30 (19.6%)	18 (75.0%)	<0.001	40 (23.8%)	8 (88.9%)	<0.001
Tetracycline	22 (14.4%)	17 (70.8%)	<0.001	31 (18.5%)	7 (77.8%)	<0.001

MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VT-MRSA = vancomycin tolerant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; hVISA = heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. Number of isolates (percentage).

*Chi-square test or Fisher's exact test.

Molecular characteristics

SCCmec and agr typing are presented in Table 3. None of the isolates showed SCCmec types VII and X, and the prevalence of SCCmec IV subtypes was: 21 IVa, 2 IVb, 28 IVc and 6 IVd. Among VT-MRSA, the SCCmec type II was the most frequent followed by SCCmec type III. The presence of SCCmec type II in VT-MRSA was significantly higher than in non-VT-MRSA ($p=0.025$). Among hVISA isolates, the SCCmec type III was the most frequent followed by SCCmec II. There was no significant difference in the presence of SCCmec between hVISA and non-hVISA.

The majority of MRSA belonged to agr group II, followed by agr group I and III. agr group IV was not detected. Twenty-one isolates were untypeable by our assay. The presence of agr group II was significant in VT-MRSA ($p=0.032$) and hVISA ($p=0.046$) (Table 3).

Table 3. Molecular typing at the MRSA, VT-MRSA, and hVISA isolates.

Molecular typing	MRSA (n=177)	VT-MRSA (n= 24)	hVISA (n=9)*
SCCmec type			
I	21 (11.9%)	3 (12.5%)	1 (11.1%)
II	36 (20.3%)	10 (41.7%)	2 (22.2%)
III	54 (30.5%)	5 (20.8%)	5 (55.6%)
IV	49 (27.7%)	4 (16.7%)	1 (11.1%)
V	6 (3.4%)	2 (8.3%)	-
VI	1 (0.6%)	-	-
IX	1 (0.6%)	-	-
2/ +	9 (5.1%)	-	-
agr group			
I	48 (27.1%)	7 (29.2%)	2 (22.2%)
II	62 (35.0%)	14 (58.3%)	6 (66.6%)
III	39 (22.0%)	3 (12.5%)	1 (11.1%)
2/+	7 (4.0%)	-	-
NT	21 (11.9%)	-	-

MRSA = methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VT-MRSA = vancomycin tolerant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; hVISA = heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*; SCCmec = staphylococcal cassette chromosome mec; agr = accessory gene regulator. Number of isolates (percentage).

*All hVISA isolates were also classified as VT-MRSA.

DISCUSSION

Although vancomycin remains the main therapeutic option for the treatment of MRSA infections, this therapeutic management might be reconsidered regarding epidemiological studies worldwide. In our results, almost 15% of the MRSA isolates presented tolerance to vancomycin, which is in accordance with findings from other studies.^{7,19} The selection of VT-MRSA strains occurs likely due to exposure to suboptimal concentrations of vancomycin, which explains the development of hVISA and VISA strains and the association between VT-MRSA and hVISA.^{3,7,19}

In this study, all MRSA were susceptible to vancomycin, with a MIC range of 1-2 µg/mL. Other studies have reported that infections caused by VS-MRSA have been associated with the increase in vancomycin treatment failures

and mortality, particularly those isolates with MICs of 1.5 or 2 µg/mL.^{3,4} Around 5% of MRSA isolates presented the hVISA phenotype. In previous reports, the frequency of the hVISA has ranged from 0 to 22.1% of MRSA.^{11,20,21}

Their prevalence among MRSA varies significantly with the geographic area, the source of clinical isolates, and detection methods.^{11,21} SCCmec III was the most prevalent type among the MRSA strains, as observed in other studies, and types III and II were more prevalent among isolates with reduced susceptibility to vancomycin (hVISA and VT-MRSA), as also observed in previous studies.^{7,11,20-22} Regarding agr typing, group II was more frequent among MRSA isolates, as already seen in other analysis.^{8,13} Its was also high among VT-MRSA and hVISA, being associated with reduced vancomycin susceptibility.^{12,23,24} Many VISA are highly enriched for the agr group II. In this study, VISA was not detected, but hVISA and VT-MRSA demonstrated the same molecular characteristic previously described for VISA.⁷ The agr group II has been strongly associated with vancomycin treatment failures in MRSA bacteremia, as well as the thickened cell wall in VT-MRSA that harbors SCCmec type II and agr group II.^{7,25} It suggests that the vancomycin resistance is adaptative and could be inducible by molecular characteristics.

In summary, our study detected the prevalence of SCCmec types II and III and agr group II in MRSA with reduced susceptibility to vancomycin and demonstrated that in fact, these isolates showed higher resistance levels to antimicrobials than non-VT-MRSA and non-hVISA isolates. Conventional tests to detect vancomycin susceptibility do not comprehend the PAP-AUC method, a time-consuming and labor-intensive technique, and this is the scenario that treatment failures by vancomycin may occur since isolates are underestimated due to routinely characterization as susceptible to vancomycin.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful for the fellowship by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) for Adriana M. Rossato. We also offer thanks to Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) that provided technical support for the development of this study.

REFERENCES

1. Yu F, Liu Y, Lv J, et al. Antimicrobial susceptibility, virulence determinant carriage and molecular characteristics of *Staphylococcus aureus* isolates associated with skin and soft tissue infections. *Braz J Infect Dis* 2015;19(6):614-622. doi: 10.1016/j.bjid.2015.08.006
2. Kong C, Neoh H, Nathan S. Targeting *Staphylococcus aureus* toxins: a potential form of anti-virulence therapy. *Toxins* 2016;8(3):72. doi: 10.3390/toxins8030072
3. Van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin*

- Infect Dis 2012;54(6):755-771. doi: 10.1093/cid/cir935
4. Jacob JT, Diazgranados CA. High vancomycin minimum inhibitory concentration and clinical outcomes in adults with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a meta-analysis. Int J Infect Dis 2013;17(2):e93-e100. doi: 10.1016/j.ijid.2012.08.005
 5. Casapao AM, Leonard SN, Davis SL, et al. Clinical outcomes in patients with heterogeneous vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. Antimicrob Agents Chemother 2013;57(9):4252-4259. doi: 10.1128/AAC.00380-13
 6. Ito T, Kuwahara-Arai K, Katayama Y, et al. Staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*) analysis of MRSA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) protocols. Methods Mol Biol 2014;1085:131-148. doi: 10.1007/978-1-62703-664-1_8.
 7. Cázares-Domínguez V, Cruz-Córdova A, Ochoa AS, et al. Vancomycin tolerant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* reveals the effects of vancomycin on cell wall thickening. PLoS One 2015a;10(3):e0118791. doi: 10.1371/journal.pone.0118791
 8. Kang CK, Cho JE, Choi YJ, et al. *agr* dysfunction affects staphylococcal cassette chromosome *mec* type dependent clinical outcomes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Antimicrob Agents Chemother 2015;59(6):3125-3132. doi: 10.1128/AAC.04962-14
 9. Di Gregorio S, Perazzi B, Ordonez AM, et al. Clinical, microbiological, and genetic characteristics of heteroresistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* bacteremia in a teaching hospital. Microb Drug Resist 2015;21(1):25-34. doi: 10.1089/mdr.2014.0190
 10. Hu HC, Kao KC, Chiu LC, et al. Clinical outcomes and molecular typing of heterogenous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients in intensive care units. BMC Infect Dis 2015;15:444. doi: 10.1186/s12879-015-1215-2
 11. Huang SH, Chen YC, Chuang YC, et al. Prevalence of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) and heterogeneous VISA among methicillin-resistant *S. aureus* with high vancomycin minimal inhibitory concentrations in Taiwan: A multicenter surveillance study, 2012 – 2013. J Microbiol Immunol Infect 2015;49(5):701-707. doi: 10.1016/j.jmii.2015.07.003
 12. Bibalan MH, Shakeri F, Javid N, et al. Accessory gene regulator types of *Staphylococcus aureus* isolated in Gorgan, North of Iran. J Clin Diagn Res 2014;8(4):DC07-DC09. doi: 10.7860/JCDR/2014/6971.4219
 13. Cázares-Domínguez V, Ochoa SA, Cruz-Córdova A, et al. Vancomycin modifies the expression of the *agr* system in multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates. Front Microbiol 2015b;6:369. doi: 10.3389/fmicb.2015.00369
 14. Lawung R, Chuong LV, Cherdtrakulkiat R, et al. Revelation of staphylococcal cassette chromosome *mec* types in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from Thailand and Vietnam. J Microbiol Methods 2014;107(1):8-12. doi: 10.1016/j.mimet.2014.08.024
 15. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-fourth informational supplement. Document M100-S24. Wayne, PA: CLSI; 2015. p.124-139
 16. Riederer K, Shemes S, Chase P, et al. Detection of intermediately vancomycin-susceptible and heterogeneous *Staphylococcus aureus* isolates: comparison of estest and agar screening methods. J Clin Microbiol 2011;49(6):2147-2150. doi: 10.1128/JCM.01435-10
 17. Kondo Y, Ito T, Ma XX, et al. Combination of multiplex PCRs for staphylococcal cassette chromosome *mec* type assignment: rapid identification system for *mec*, *ccr*, and major differences in junkyard regions. Antimicrob Agents Chemother 2007;51(1):264-274. doi: 10.1128/AAC.00165-06
 18. Wu D, Li X, Yang Y, et al. Superantigen gene profiles and presence of exfoliative toxin genes in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from Chinese children. J Med Microbiol 2011;60(1):35-45. doi: 10.1099/jmm.0.023465-0
 19. Rose WE, Fallon M, Moran JJM, et al. Vancomycin tolerance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: influence of vancomycin, daptomycin, and telavancin on differential resistance gene expression. Antimicrob Agents Chemother 2012;56(8):4422-4427. doi: 10.1128/AAC.00676-12
 20. Liu C, Chen ZJ, Sun Z, et al. Molecular characteristics and virulence factors in methicillin-susceptible, resistant, and heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* from central-southern China. J Microbiol Immunol Infect 2015; 48 (5): 490-496. doi: 10.1016/j.jmii.2014.03.003
 21. Zhang S, Sun X, Chang W, et al. Systematic review and meta-analysis of the epidemiology of vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* isolates. PLoS ONE 2015;10(8):e0136082. doi: 10.1371/journal.pone.0136082
 22. Cechinel A, Machado DP, Turra E, et al. Association between accessory gene regulator polymorphism and mortality among critically ill patients receiving vancomycin for nosocomial MRSA bacteremia: a cohort study. Can J Infect Dis Med Microbiol 2016;2016:1-5. doi: 10.1155/2016/8163456
 23. Hu J, Ma XX, Tian Y, et al. Reduced vancomycin susceptibility found in methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* clinical isolates in Northeast China. PLoS ONE 2013;8(9):e73300. doi: 10.1371/journal.pone.0073300
 24. Azimian A, Havaei SA, Fazeli H, et al. Genetic characterization of a vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from the respiratory tract of a patient in a university hospital in Northeastern Iran. J Clin Microbiol 2012;50(11):3581-3585. doi: 10.1128/JCM.01727-12
 25. Sakoulas G, Eliopoulos GM, Moellering RC, et al. Accessory gene regulator (*agr*) locus in geographically diverse *Staphylococcus aureus* isolates with reduced susceptibility to vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 2002;46(5):1492-1502. doi: 10.1128/AAC.46.5.1492-1502.2002

Leishmaniose Visceral: Características clínico-epidemiológicas de casos e óbitos no estado de Sergipe

Visceral Leishmaniasis: Clinical-epidemiological characteristics of cases and deaths in the state of Sergipe

Leishmaniasis Visceral: Características clínico-epidemiológicas de casos y muertes en el estado de Sergipe

<https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.11591>

Recebido em: 06/03/2018

Aceito em: 04/09/2018

Disponível online: 08/10/2018

Autor Correspondente:

*Marco Aurélio de Oliveira Góes
maogoes@gmail.com

Avenida Deputado Sílvio Teixeira, 691, apto
503 – Aracaju/SE. CEP: 49025-100

Matheus de Albuquerque Santos,¹ <https://orcid.org/0000-0003-4764-0649>
Samuel Lucas Calmon Rodrigues,¹ <https://orcid.org/0000-0003-1019-6708>
Aécio Lindenberg Figueiredo Nascimento,¹ <https://orcid.org/0000-0002-7119-1890>
Jamylye Souza Rodrigues,¹ <https://orcid.org/0000-0002-0743-398X>
*Marco Aurélio de Oliveira Góes,¹ <https://orcid.org/0000-0003-0953-9320>

¹Universidade Federal de Sergipe, SE, Brasil.

RESUMO

Justificativa e Objetivos: A Leishmaniose Visceral (LV) é uma antrozoose endêmica em áreas tropicais que vem demonstrando expansão e aumento global da letalidade. Este estudo objetiva caracterizar aspectos clínicos e epidemiológicos da LV, identificando fatores associados ao óbito. **Métodos:** Trata-se de um estudo epidemiológico observacional, utilizando-se os dados da base estadual dos casos de LV residentes no estado de Sergipe, notificados entre 2007 e 2016 no SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação). **Resultados:** Foram notificados 577 casos confirmados de LV, havendo concentração na zona urbana (76,1%), com letalidade geral de 12,3%. Houve predomínio no sexo masculino (69,5%), com maior letalidade. A maior concentração de casos ocorreu na primeira década de vida (38,5%). A letalidade aumentou a cada década a partir dos 40 anos, chegando a 39,3% em pessoas com 60 anos ou mais. Em ambos os quinquênios (2007 – 2011 e 2012 – 2016), observou-se que o coeficiente de incidência médio (CIM) em menores de 10 anos é semelhante entre os dois sexos e a partir daí apresenta-se sempre maior no sexo masculino. As manifestações relacionadas a maior letalidade foram: hemorragias (30,3%), icterícia (28,1%), infecção (26,4%), edemas (25,1%) e a coinfeção com HIV (26,9%). **Conclusão:** Apesar de ser uma área de transmissão endêmica de LV, tem ocorrido mudanças no padrão epidemiológico com aumento da incidência em faixas da população maior que 40 anos, o que pode refletir no aumento da letalidade. A identificação desse novo cenário e o reconhecimento de sinais de gravidade são muito importantes para seu diagnóstico precoce e tratamento oportuno.

Descritores: Leishmaniose visceral. Epidemiologia. Mortalidade.

ABSTRACT

Background and Objectives: Visceral Leishmaniasis (VL) is an endemic antrozoosis in tropical areas that has been showing expansion and global increase in lethality. This work aims to characterize clinical and epidemiological aspects of VL, identifying factors associated with death. **Methods:** This is an observational epidemiological study, using data from the state database of LV cases residing in the state of Sergipe, notified between 2007 and 2016 at the SINAN (Information System for Notifiable Diseases). **Results:** 577 confirmed cases of VL were reported, with concentration in the urban area (76.1%), with a general lethality of 12.3%. There was a predominance of males (69.5%), with higher lethality. The highest concentration of cases occurred in the first decade of life (38.5%). The lethality increased every decade from the age of 40, reaching 39.3% in people 60 years of age or older. In both quinquennia (2007 - 2011 and 2012 - 2016), it was observed

Rev. Epidemiol. Controle Infecç. Santa Cruz do Sul, 2018 Out-Dez;8(4):428-434. [ISSN 2238-3360]

Please cite this article in press as: SANTOS, Matheus de Albuquerque et al. Leishmaniose Visceral: Características clínico-epidemiológicas de casos e óbitos no estado de Sergipe. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, Santa Cruz do Sul, v. 8, n. 4, out. 2018. ISSN 2238-3360. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/11591>>. Acesso em: 17 jan. 2019. doi:<https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.11591>



that the mean incidence rate (MIC) in children under 10 years is similar between both sexes and from that point on, it is always higher in males. The manifestations related to higher lethality were: hemorrhages (30.3%), jaundice (28.1%), infection (26.4%), edema (25.1%) and HIV coinfection (26,9%). **Conclusion:** Despite being an endemic transmission area of LV, there have been changes in the epidemiological pattern with an increase in the incidence in the population over 40 years, which may reflect the increase in lethality. The identification of this new scenario and the recognition of signs of gravity are very important for its early diagnosis and timely treatment.

Keywords: *Leishmaniasis, visceral. Epidemiology. Mortality.*

RESUMEN

Justificación y objetivos: La Leishmaniasis Visceral (LV) es una antropozoosis endémica en áreas tropicales que viene demostrando expansión y un aumento global de la letalidad. Este trabajo pretende analizar y caracterizar aspectos clínicos y epidemiológicos de la LV, identificando factores asociados al óbito. **Método:** Se trata de un estudio epidemiológico observacional, utilizando los datos de la base estadual de los casos de LV residentes en el estado de Sergipe, notificados entre 2007 y 2016 en el SINAN (Sistema de Información de Agravios de Notificación). **Resultados:** Se notificaron 577 casos confirmados de LV, habiendo concentración en la zona urbana (76,1%), con letalidad general del 12,3%. Se observó predominio en el sexo masculino (69,5%), con mayor letalidad. La mayor concentración de casos ocurrió en la primera década de vida (38,5%). La mortalidad aumentó cada década a partir de los 40 años, llegando al 39,3% en personas de 60 años o más. En ambos quinquenios (2007 - 2011 y 2012 - 2016), se observó que el coeficiente de incidencia medio (CIM) en menores de 10 años es similar entre los dos sexos ya partir de ahí se presenta siempre mayor en el sexo masculino. Las manifestaciones relacionadas con la mayor letalidad fueron: hemorragias (30,3%), ictericia (28,1%), infección (26,4%), edemas (25,1%) y coinfección con VIH (26,9%).

Conclusión: Aunque de ser un área de transmisión endémica de LV, se han producido cambios en el patrón epidemiológico con aumento de la incidencia en franjas de la población mayor a 40 años, lo que puede reflejar en el aumento de la letalidad. La identificación de este nuevo escenario y el reconocimiento de señales de gravedad son muy importantes para su diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno.

Palabras Clave: *Leishmaniasis visceral. Epidemiología. Mortalidad.*

INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Visceral (LV) é uma antropozoonose endêmica em áreas tropicais, tendo como vetor, no Brasil, flebotomíneos do gênero *Lutzomyia*. Trata-se de uma doença infecciosa potencialmente fatal, considerada pela OMS como uma prioridade dentre as doenças tropicais, principalmente devido ao aumento da incidência e das áreas de transmissão. Classificada como uma doença negligenciada, a LV atinge principalmente populações de baixa renda de países em desenvolvimento, sendo endêmica em 75 países.^{1,2}

Seis países (Bangladesh, Brasil, Etiópia; Índia, Nepal e Sudão) concentram 90% dos casos de LV no mundo. Nas Américas, os casos humanos de LV estão presentes em 12 países, cerca de 14% dos casos mundiais são relatados no Brasil. Desta forma, o Brasil, assim como a Argentina e Paraguai são classificados como países com transmissão em expansão.^{1,3}

No Brasil, embora seja uma doença que teve seu início nas áreas rurais, principalmente do Nordeste, a partir da década de 80, tem se expandido e experimentado uma mudança epidemiológica importante, passando em algumas regiões a ter um caráter essencialmente urbano e periurbano. Colaboram com essa mudança, as alterações ambientais e climáticas, ruptura das ações de controle, ocupação desordenada do espaço urbano, adaptação vetorial, aumento da população de idosos e imunodeprimidos, como os infectados pelo HIV.^{3,4}

Além da expansão da LV, tem sido observada tendência ao aumento da letalidade de forma global. Diversos fatores podem estar envolvidos no óbito por LV, desde questões individuais como estado imunológico do paciente, como também aspectos socioculturais e acesso oportuno ao diagnóstico e tratamento. Estudo recente analisando dados do *Global Burden of Disease*

Study 2016 (GBD) indica que enquanto as taxas padronizadas por idade de DALY (*disability-adjusted life-years*) tem apresentado queda para o conjunto das doenças negligenciadas, isso não tem ocorrido quando avaliada dengue, leishmaniose visceral e tricuriase, que aumentaram substancialmente. Além disso, as taxas de DALY padronizadas por idade diminuíram para a maioria dos estados brasileiros, aumentando apenas nos estados do Amapá, Ceará, Rio Grande do Norte e Sergipe.^{2,3,4}

No estado de Sergipe, a LV ocorreu de forma endêmica e tem sido descrito aumento da letalidade. Dessa maneira, o objetivo deste trabalho é caracterizar aspectos clínicos e epidemiológicos da LV, identificando fatores associados ao óbito no período de 2007 a 2016 no estado de Sergipe.⁴

MÉTODOS

O estudo foi realizado no estado de Sergipe, localizado na costa do Nordeste do Brasil. O estado está subdividido em 7 regionais de saúde e possui 75 municípios, sendo a cidade de Aracaju a sua capital. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), sua população estimada em 2017 é de 2.287.116 habitantes e uma área de 21.910.354km², equivalente a 0,26% do território nacional. Seu IDH (Índice de Desenvolvimento Humano) é de 0,665, ocupando a 18ª posição no país.⁵

Trata-se de um estudo epidemiológico observacional, com base em dados secundários registrados no SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), no banco de dados da Diretoria de Vigilância em Saúde da Secretaria de Saúde do Estado de Sergipe.

Foram analisados os casos autóctones confirmados de Leishmaniose Visceral ocorridos no estado de Sergipe,

de 2007 a 2016. Os dados populacionais foram obtidos do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), com base nas estimativas populacionais para os anos intercensitários.

Foram analisadas tanto as variáveis sociodemográficas (sexo, faixa etária, raça, regional de saúde de residência, zona de residência) como as clínico-epidemiológicas (tipo de unidade de saúde, tempo entre início de sintomas e diagnóstico, sinais e sintomas, coinfeção com o HIV, métodos diagnósticos, critério de confirmação diagnóstica, drogas utilizadas no tratamento e desfecho clínico).

As informações foram extraídas do banco de dados do SINAN da Secretaria de Estado da Saúde de Sergipe, com a utilização do aplicativo TABWIN (DATASUS), sendo exportado para a confecção do banco no programa Microsoft Office Excel, sendo realizada a exploração descritiva dos dados. Para a análise das incidências por faixa etária e sexo, foi calculado o Coeficiente de Incidência Médio para cada quinquênio, 2007 – 2011 e 2012 – 2016, considerando para o cálculo a média dos casos ocorridos no período sob a população para cada faixa etária do ano central de cada quinquênio, ou seja, as populações estimadas do IBGE de 2009 e 2014, respectivamente. A análise estatística foi realizada com a utilização do software livre BioEstat. Resultados foram considerados estatisticamente significantes quando o valor de $p < 0,05$, considerando o intervalo de confiança de 95%.

O estudo utilizou dados secundários após autorização da Diretoria de Vigilância em Saúde do estado de Sergipe, observando as recomendações da Resolução nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde para Pesquisa Científica em Seres Humanos.

RESULTADOS

Durante o período estudado (2007-2016), foram notificados 577 casos confirmados de LV em residentes no estado de Sergipe, havendo uma concentração na zona urbana (76,1%). Desses, 71 evoluíram para óbitos, indicando uma letalidade de 12,3%.

Na tabela 1 estão descritas as principais características demográficas relacionadas aos óbitos e casos de Leishmaniose visceral. Houve predomínio dos casos no sexo masculino (69,5%), no qual houve uma maior letalidade (13,0%). A maior concentração de casos ocorreu na primeira década de vida (38,5%), onde a letalidade foi significativamente menor. A letalidade aumentou a cada década, sendo significativamente maior acima dos 40 anos, chegando a 39,3% em pessoas com 60 anos ou mais. Ocorreram casos em todas as regionais de saúde do estado, afetando 57 (76%) dos 75 municípios. Houve uma concentração de 58,4% dos casos na regional de Aracaju, que tem como sede a capital do estado que responde por 45,6% do total casos.

Tabela 1. Características sociodemográficas de óbitos e casos de Leishmaniose Visceral (LV) em Sergipe, 2007 a 2016.

Variável	N de casos		Nº óbitos N	Letalidade		RR (IC 95%)
	N	%		%	%	
Sexo						
Masculino	401	69,5%	52	13,0%	13,0%	1,2(0,73 – 1,9)
Feminino	176	30,5%	19	10,8%	10,8%	0,83 (0,51 – 1,37)
Faixa Etária						
0 - 9 anos	222	38,5%	11	5,0%	5,0%	0,29 (0,16 – 0,55) *
10 a 19 anos	74	12,8%	5	6,8%	6,8%	0,51 (0,21 – 1,24)
20 - 29 anos	68	11,8%	7	10,3%	10,3%	0,81(0,39 - 1,69)
30 - 39 anos	74	12,8%	11	14,9%	14,9%	1,25 (0,69 – 2,26)
40 - 49 anos	62	10,7%	14	22,6%	22,6%	2,03 (1,2 – 3,42)*
50 - 59 anos	49	8,5%	12	24,5%	24,5%	2,19 (1,27 – 3,79)*
60 ou mais	28	4,9%	11	39,3%	39,3%	3,59 (2,14 – 6,04)*
Raça						
Branca	68	11,8%	8	11,8%	11,8%	0,95 (0,48 – 1,90)
Parda	421	73,0%	52	12,4%	12,4%	1,01 (0,62 – 1,66)
Preta	43	7,5%	6	14,0%	14,0%	1,15 (0,53 – 2,49)
Ignorado	45	7,8%	5	11,1%	11,1%	0,90 (0,38 – 2,11)
Zona de Residência						
Rural	138	23,9%	12	8,7%	8,7%	0,65 (0,36 – 1,17)
Urbana	439	76,1%	59	13,4%	13,4%	1,22(0,86 – 2,79)
Regional de Saúde						
Aracaju	337	58,4%	38	11,3%	11,3%	0,82 (0,53 – 1,27)
Estância	60	10,4%	7	11,7%	11,7%	0,94(0,45 – 1,96)
Glória	44	7,6%	4	9,1%	9,1%	0,72(0,28 – 1,89)
Itabaiana	20	3,5%	5	25,0%	25,0%	2,11 (0,96 – 4,66)
Lagarto	17	2,9%	1	5,9%	5,9%	0,47(0,07 – 3,19)
Propriá	33	5,7%	7	21,2%	21,2%	1,80 (0,90 – 3,62)
Socorro	66	11,4%	9	13,6%	13,6%	1,12 (0,59 – 2,15)
Casos de LV	577	100,0%	71	12,3%	12,3%	

* p valor $< 0,05$

O Coeficiente de Incidência Média (CIM) foi de 3 casos por 100 mil habitantes para o primeiro quinquênio (2007 – 2010) e de 2,5 casos por 100 mil habitantes para o segundo período avaliado (2012 – 2016). Na tabela 2 é realizada a análise do coeficiente de incidência médio (CIM) de LV por sexo e faixa etária para os dois quinquênios analisados. Em ambos se observam que o CIM em menores de 10 anos é semelhante entre os dois sexos e, a partir desta idade, revela-se maior no sexo masculino. No primeiro quinquênio (2007 – 2011), verifica-se que o maior CIM ocorre em crianças até 9 anos (6,4 casos/100.000 habitantes), havendo uma diminuição nas demais faixas etárias em ambos os sexos. No segundo quinquênio (2012 – 2016), apesar do maior CIM geral ocorrer em menores de 10 anos (5,0 casos/100.000 hab), constata-se que o sexo masculino após uma inicial queda entre 10 – 19 anos, volta a aumentar progressivamente, apresentando um CIM de 5,3 casos/100.000 hab entre 40 – 49 anos e de 6,0 casos/100.000 hab entre 50 – 59 anos.

O diagnóstico de LV foi realizado na rede hospitalar em 90,6% dos casos notificados e os demais em Unidades Básicas de Saúde. O critério de confirmação foi

laboratorial em 536 (92,9%) dos casos. Entre os exames laboratoriais, a Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) foi realizada em 468 pacientes, com uma positividade de 84,2%. Os outros métodos realizados foram o teste rápido rK39 e a pesquisa parasitológica (em aspirado de medula óssea), com positivities de 83,4% e 69,2%, respectivamente (Tabela 3). O diagnóstico em 41 casos (7,1%) foi baseado em critérios clínicos e epidemiológicos.

Na maioria dos casos de LV estudados (66,4%), o tempo entre o início de sintomas e o diagnóstico foi de até 30 dias. As manifestações clínicas mais frequentes foram: febre (96,0%); esplenomegalia (90,6%); hepatomegalia (81,2%); fraqueza (85,3%) e emagrecimento (80,4%). Algumas manifestações estiveram significativamente relacionadas a maior letalidade, como a presença de hemorragias (30,3%), icterícia (28,1%), infecção (26,4%) e edemas (25,1%). A coinfeção com HIV ocorreu em 4,5% dos casos, aumentando de forma significativa a letalidade (26,9%) em relação aos demais (11,6%) (Tabela 4).

A droga inicialmente utilizada em 56,7% foi o antimoniato pentavalente n-metil glucamina, seguida pela anfotericina B desoxicolato (26,0%) e anfotericina B lipossomal (14,9%).

Tabela 2. Coeficiente de incidência média (por 100 mil habitantes) por sexo e faixa etária e razão entre sexo masculino e feminino (M/F), em 2007 – 2011 e 2012 – 2016.

Faixa Etária	2007 – 2011				2012 – 2016			
	Masculino	Feminino	Geral	M/F	Masculino	Feminino	Geral	M/F
0 - 9 anos	6,4	6,3	6,4	1,0	5,0	4,9	5,0	1,0
10 - 19 anos	4,0	0,9	2,4	4,6	1,8	0,9	1,3	2,1
20 - 29 anos	2,9	1,0	2,0	2,8	2,4	0,6	1,5	4,1
30 - 39 anos	4,3	1,2	2,7	3,7	3,1	0,6	1,9	4,8
40 - 49 anos	3,7	0,3	1,9	11,1	5,3	0,7	2,9	7,5
50 - 59 anos	4,3	0,5	2,3	8,5	6,0	1,0	3,4	6,0
60 ou mais	2,1	0,6	1,3	3,4	3,3	0,4	1,5	8,0
Geral	4,2	1,9	3,0	2,2	3,6	1,4	2,5	2,6

Tabela 3. Distribuição dos resultados dos exames laboratoriais nos casos com diagnóstico laboratorial de Leishmaniose Visceral (LV) em Sergipe, 2007 a 2016.

Resultado	RIFI		rK39		Parasitológico	
	N	%	N	%	N	%
Negativo	74	15,8	60	16,6	52	30,8
Positivo	394	84,2	301	83,4	117	69,2
Total realizado	468	100,0	361	100,0	169	100,0

RIFI = Reação de Imunofluorescência indireta; rK39 = teste rápido qualitativo para detecção de anticorpos antileishmania que utiliza a proteína recombinante K39.

Tabela 4. Características clínicas de óbitos e casos de Leishmaniose Visceral (LV) em Sergipe, 2007 a 2016.

Variáveis	Casos de LV		Óbitos N	Letalidade N	RR (IC 95%)
	N	%			
Intervalo entre início de sintomas e diagnóstico					
até 60 dias	383	66,4%	49	12,8%	1,13 (0,70 – 1,81)
61 - 90 dias	88	15,3%	6	6,8%	0,51(0,23 – 1,15)
> 91 dias	106	18,4%	16	15,1%	1,29 (0,77 – 2,16)
Sinais e Sintomas					
Tosse/diarreia	367	63,6%	52	14,2%	1,57 (0,95 – 2,57)

Palidez	460	79,7%	61	13,3%	1,55 (0,82 – 2,93)
Esplenomegalia	523	90,6%	68	13,0%	2,34 (0,76 – 7,19)
Infecção	148	25,6%	39	26,4%	3,53 (2,30 – 5,42)*
Hemorragias	109	18,9%	33	30,3%	3,73 (2,46 – 5,66)*
Hepatomegalia	469	81,3%	55	11,7%	0,79 (0,47 – 1,33)
Ictericia	121	21,0%	34	28,1%	3,46 (2,27 – 5,27)*
Febre	554	96,0%	70	12,6%	2,19 (0,42 – 20,01)
Fraqueza	492	85,3%	62	12,6%	1,19 (0,62 – 2,30)
Emagrecimento	464	80,4%	64	13,8%	2,23 (1,05 – 4,73)*
Edema	175	30,3%	44	25,1%	3,74 (2,40 – 5,84)*
Coinfecção HIV					
Sim	26	4,5%	7	26,9%	2,32 (1,18 – 4,55)*
Não	551	95,5%	64	11,6%	0,43 (0,22 – 0,85)*
Droga utilizada					
Anf, B desoxicolato	150	26,0%	26	17,3%	1,64 (1,05 – 2,57)
Anfotericina lipossomal	86	14,9%	15	17,4%	1,53 (0,91 – 2,58)
Aantimoniato pentavalente	327	56,7%	16	4,9%	0,22 (0,13 – 0,38)*
Não utilizado	14	2,4%	14	100,0%	
Casos de LV					
	577	100,0%	71	12,3%	

* p valor < 0,05

DISCUSSÃO

A Leishmaniose visceral é endêmica no estado de Sergipe, onde tem sido registrado casos desde 1936, quando Evandro Chagas descreveu, em Aracaju, o primeiro paciente vivo com diagnóstico da enfermidade no Brasil. Na década estudada (2007 – 2016), o estado apresentou uma média anual de 57,7 casos, superior à média da década anterior, 43,3 casos/ano. Apesar dos dados demonstrarem a concentração da LV na área metropolitana (Regional de Aracaju), ocorreram casos em 75% dos municípios sergipanos, distribuídos por todas as regiões do estado, do litoral ao sertão.^{6,7}

O predomínio do sexo masculino encontrado no estudo tem sido verificado de forma homogênea por diversos autores, fato que tem sendo atribuído tanto a fatores hormonais quanto a maior exposição dos homens em ambientes periurbanos e rurais. Na faixa etária pediátrica essa desproporcionalidade entre os sexos não é observada. O padrão observado de concentração de casos nas faixas pediátrica, como o verificado em Sergipe, apesar de clássico em áreas endêmicas não tem sido mais encontrado em outros estudos, onde adultos jovens têm sido mais acometidos. Características locais de transmissão podem influenciar de forma significativa o acometimento maior de determinado grupo etário.⁸

Ao comparar o período 2007 – 2011 com o período de 2012 – 2016, evidenciam-se algumas diferenças quanto a distribuição da incidência nos diferentes grupos etários, verificando-se que, apesar da manutenção da alta incidência em pessoas até 9 anos, no segundo quinquênio destaca-se outro pico de incidência entre 40 e 59 anos, superando o CIM de LV em crianças. Isso pode indicar a ocorrências de mudanças no padrão de transmissão dessa endemia na localidade estudada.⁸

A LV apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas, desde formas assintomáticas (sorologia positiva sem manifestações clínicas) até a forma clássica,

com a presença de hepatoesplenomegalia febril, emagrecimento, pancitopenia e hipergamaglobulinemia, além de importante queda do estado geral. As manifestações clínicas mais frequentes relatadas foram: febre (96%), esplenomegalia (90,6%), fraqueza (85,3%) e hepatomegalia (81,3%), sintomas estes mais verificados na literatura. Fatores ligados ao hospedeiro e tempo de diagnóstico podem levar a variações na frequência da sintomatologia.⁷⁻⁹

A coinfecção Leishmania-HIV tem apresentado grandes variações nas diversas casuísticas publicadas, chegando as maiores taxas em alguns países europeus, como Espanha (85%) e Itália (68,9%). Nesse estudo, a coinfecção Leishmania-HIV esteve presente em 4,5% dos casos. Estudos no Brasil tem apresentado variações nas taxas dessa coinfecção, encontrando taxas mais baixas em Tocantins (2,1%), Codó (maranhão - 3%) e Fortaleza (6,6%). O encontro das duas endemias no território tem sido o fator mais importante na determinação das taxas de coinfecção.¹⁰⁻¹²

A infecção pelo HIV tem sido relacionada, em algumas regiões, com o aparecimento ou aumento de casos de LV, pois além de elevar o risco de adoecimento, tem sido associada a significativo aumento da letalidade, como verificado nesse estudo, onde a letalidade nos casos de coinfecção *Leishmania*-HIV foi de 26,9% ($p < 0,05$). Nesses pacientes a sintomatologia e evolução pode variar dependendo do nível de CD4. A relevância desse fator prognóstico provavelmente advém da indução da replicação de *Leishmania* pelo HIV, além do fato de ambas induzirem a mudança da resposta Th1 para Th2. Pode-se dizer que, em associação, elas modulam reciprocamente suas patogêneses. Além do HIV, estudos mostram também que há importante associação entre LV e infecções bacterianas, podendo seus sinais e sintomas confundirem o diagnóstico inicial.^{2,7,9,14}

A associação de métodos de diagnóstico pode ser necessária, pois apesar da alta sensibilidade dos méto-

dos sorológicos, alguns casos de LV tem seu diagnóstico baseado em achados clínicos e laboratoriais inespecíficos (pancitopenia, hipoproteinemia, inversão albumina/globulina). O diagnóstico de 9,4% dos casos foi baseado nos achados clínicos. O exame parasitológico foi realizado em apenas 29,3% dos casos, com uma positividade de 69,2%. A Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) foi o exame mais empregado (81,1%), com a positividade de 84,2%. Esta tem sido a reação sorológica mais utilizada para o diagnóstico da LV no Brasil, com uma sensibilidade que varia de 55 a 96%, e especificidade de 70 a 98%. São consideradas amostras positivas aquelas com titulação a partir de 1:80. O teste rápido (rK39), que utiliza antígeno de leishmanias, além de ser um teste não invasivo, tem demonstrado boa sensibilidade (93%) e especificidade (97%). Neste estudo, o teste rK39 foi realizado em 62,6% dos casos, com uma positividade de 83,4%.^{15,16}

Os óbitos por LV tem sido uma preocupação em diversas regiões do mundo. No Brasil, estudo recente, aponta que as taxas de mortalidade e letalidade por LV apresentaram um aumento significativo no Brasil no período de 2000 a 2011, com diferentes padrões entre regiões. No estudo, a letalidade encontrada em Sergipe (12,3%) foi superior à média nacional (8,1%) e a encontrada na região nordeste (7,9%). Entre os fatores socio-demográficos analisados, apenas a faixa etária interferiu de forma significativa na evolução para o óbito, havendo aumento gradativo da letalidade a cada década, sendo significativamente maior a partir dos 40 anos, chegando a 39,3% em pessoas com 60 anos ou mais. O avanço na idade confere maior risco de mortalidade por muitas razões, sendo uma das principais a associação com doenças crônicas e demora no diagnóstico. Apesar das variações da letalidade quando avaliado o intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico da LV, chegando a 15,1% nos casos diagnosticados com mais de 90 dias, não houve diferença significativa entre os grupos.^{4,13,17,18}

Algumas características clínicas foram fortemente associadas a uma maior letalidade, como a presença de hemorragias (30,3%), icterícia (28,1%), infecção associada (26,4%) e edema (25,1%). Em recente meta-análise, essas manifestações têm sido identificadas como importantes preditores de evolução fatal da LV. A presença de icterícia associa-se a desordens da coagulação sanguínea (trombocitopenia) e sugerem disfunção hepática, podendo levar a importantes episódios hemorrágicos. Desta forma, a detecção de sangramento no momento do diagnóstico ou durante o curso do tratamento é crucial na identificação da gravidade.^{13,14}

Os antimoniatos pentavalentes ainda têm sido a droga mais utilizada no mundo para o tratamento da LV, mas diversos protocolos têm considerado a anfotericina lipossomal como droga de escolha, pelo seu maior poder leishmanicida e menor toxicidade. O antimoniatos pentavalente foi utilizado em 56,7% dos casos, entre os quais a letalidade foi de 4,6%. A letalidade foi maior nos pacientes que utilizaram as formulações convencionais (desoxicolato) e lipossomal (cerca de 17%). Corroborando com os dados evidenciados, o Brasil adota o antimonial

pentavalente como primeira linha devido ao custo menor e a anfotericina é reservada para as formas graves, às quais já apresentam maior risco de óbito. O tratamento segue as diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil que recomendam o antimônio pentavalente (SbV) como terapia de primeira linha. O desoxicolato de anfotericina B é recomendado como medicamento de segunda linha, enquanto a formulação lipossomal da anfotericina B (L-AmB) está restrita a algumas condições especiais (por exemplo, crianças <1 ano e idosos) e ao tratamento de pacientes que estão contra-indicados ou não respondem aos tratamentos de primeira e segunda linha. Pelo caráter observacional desse estudo não é possível fazer inferência sobre a influência da opção terapêutica e letalidade. Diversos autores defendem que apesar do maior custo, a superioridade da anfotericina lipossomal em eficácia, segurança e tempo no tratamento justifique a sua utilização como tratamento de primeira linha.^{16,18,19}

Uma importante limitação do estudo é a utilização de dados secundários, provenientes das fichas de notificação, que apresentam variação na qualidade de preenchimento e limitação nas possibilidades de variáveis a serem exploradas.

Os resultados deste estudo evidenciam além de alterações no perfil dos pacientes acometidos, que a elevada letalidade da leishmaniose se constitui em um desafio para o estado. O reconhecimento oportuno das manifestações clínicas clássicas (hepatoesplenomegalia febril), bem como das que estão relacionados à pior prognóstico, são determinantes para este melhorar estes resultados, juntamente com a ampliação do acesso e da propícia utilização aos métodos imunológicos e parasitológicos. De igual modo, a terapêutica empregada no Brasil, a qual difere de outros países, também exerce influência na evolução desta doença, que não ficou demonstrada neste estudo devido a utilização da anfotericina lipossomal ser dedicada aos casos mais graves. Além da atenção aos casos humanos, para o efetivo controle da LV são fundamentais as intervenções de prevenção devem englobar o combate ao vetor, a redução da infecção nos cães e a propagação do conhecimento acerca da leishmaniose visceral para população, principalmente nos novos cenários de transmissão.

REFERÊNCIAS

1. WHO. Global leishmaniasis update, 2006–2015: a turning point in leishmaniasis surveillance. *Weekly Epidemiol Rec* 2017 [citado 2018 fev 10]; 92(38):557-65. Disponível em <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258973/WER9238.pdf;jsessionid=8F596946C86DF4F94BEB609F3E8E3BB6?sequence=1>
2. Martins-Melo FR, Carneiro M, Ramos AN Jr, Heukelbach J, Ribeiro ALP, Werneck GL. The burden of Neglected Tropical Diseases in Brazil, 1990–2016: A subnational analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Jun 4;12(6):e0006559. doi: 10.1371/journal.pntd.0006559
3. PAHO. Epidemiological Report of the Americas: Leishmaniasis. *Leishmaniasis Report* 2017. [acesso em 2018 jan. 5] Disponível

- em: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/34112>
4. Martins-Melo FR, Lima MS, Ramos Jr NA, et al. Mortality and case fatality due to visceral leishmaniasis in Brazil: a nationwide analysis of epidemiology, trends and spatial patterns. *PLoS One* 2014 3;9(4):e93770. doi: 10.1371/journal.pone.0093770
 5. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística(BR). Censo Demográfico [Internet]. Brasília: IBGE; 2018. [acesso em 2018 jul 06]. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/se/panorama>
 6. Chagas E, Cunha AM, Ferreira LC, et al. Leishmaniose Visceral Americana: (Relatório dos trabalhos realizados pela comissão encarregada do estudo da Leishmaniose Visceral Americana em 1937). *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1938; 33 (1):89-229. doi: 10.1590/S0074-02761938000100010
 7. Góes MAO, Melo CM, Jeraldo VLS. Série temporal da leishmaniose visceral em Aracaju, estado de Sergipe, Brasil (1999 a 2008): aspectos humanos e caninos. *Rev. Bras Epidemiol* 2012;15(2):298-307. doi: 10.1590/S1415-790X2012000200007
 8. Barbosa IR, Costa ICC. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos no estado do Rio Grande do Norte, Brasil. *Scientia Medica* 2013;23(1):5-11. <http://doi:10.15448/1980-6108.2013.1.12970>
 9. Georgiadou SP, Stefanos A, Spanakos G. Current clinical, laboratory and treatment outcome characteristics of visceral leishmaniasis: results from a 7-year retrospective study in Greece. *Int J Infect Dis* 2015;34:46-50. doi: 10.1016/j.ijid.2015.02.021
 10. Távora LGF, Nogueira MB, Gomes ST. Visceral Leishmaniasis/HIV co-infection in northeast Brazil: evaluation of outcome. *The Braz J Infect Dis* 2015;19(6):651-656. doi: 10.1016/j.bjid.2015.07.004
 11. Abdalmaula GH, Barbadoro P, Marigliano A, et al. Human visceral leishmaniasis: A picture from Italy. *J Infect Public Health* 2013;6(6):465-472. doi: 10.1016/j.jiph.2013.03.004
 12. Albuquerque LCP, Mendonça IR, Cardoso PN, et al. HIV/AIDS-related visceral leishmaniasis: a clinical and epidemiological description of visceral leishmaniasis in northern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2014;47(1):38-46. doi: 10.1590/0037-8682-0180-2013
 13. Coura-Vital W, Araujo VEM, Reis IA, et al. Prognostic Factors and Scoring System for Death from Visceral Leishmaniasis: An Historical Cohort Study in Brazil. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2014;8(12):e3374. doi: 10.1371/journal.pntd.0003374
 14. Belo VS, Werneck GL, Barbosa DS, Simões TC, Nascimento BWL, Silva ES, et al. Factors Associated with Visceral Leishmaniasis in the Americas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2013;7(4):e2182. doi: 10.1371/journal.pntd.0002182
 15. Tlamcani Z. Visceral Leishmaniasis: an update of laboratory diagnosis. *Asian Pac J Trop Dis* 2016;6(7):505-508. doi: 10.1016/S2222-1808(16)61077-0
 16. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde. 1. ed. atual. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. [acesso em 2018 jan. 7] Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_1ed_atual.pdf
 17. Araújo VEM, Morais MHF, Reis IA, et al. Early Clinical Manifestations Associated with Death from Visceral Leishmaniasis. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2012;6(2):e1511. doi: 10.1371/journal.pntd.0001511
 18. Leite AI, Araújo LB. Leishmaniose Visceral: Aspectos Epidemiológicos Relacionados Aos Mortos em Mossoró-RN. *Rev Patol Trop* 2013;42(3):301-308. doi: 10.5216/rpt.v42i3.26928
 19. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Leishmaniose visceral: recomendações clínicas para redução da letalidade. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. [acesso em 2018 jan. 7]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/leishmaniose_visceral_reducao_letalidade.pdf
 20. Morizot G, Jouffroy R, Faye A, et al. Antimony o cure visceral leishmaniasis unresponsive to liposomal amphotericin B. *PLoS Neglected Trop Dis* 2016;10(1):e0004304. doi: 10.1371/journal.pntd.0004304
 21. Mistro S, Rodrigues M, Rosa L, et al. Liposomal Amphotericin B drug access for the treatment of leishmaniasis in Brazil. *Tropical Medicine & International Health* 2016; 21(6):692-693. doi: 10.1111/tmi.12697

Conhecimento sobre situação vacinal e perfil de imunoproteção para hepatite B de trabalhadores da assistência hospitalar

Vacinal situation knowledge and Hepatitis B improvement profile of hospital assistance workers

Conocimiento sobre situación vacunal y perfil de inmunoprotección para Hepatitis B de trabajadores de la asistencia hospitalaria

<https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.11493>

Recebido em: 20/12/2017

Aceito em: 27/03/2018

Disponível online: 08/10/2018

Autor Correspondente:

*Maria Rosilene Cândido Moreira
rosilene.moreira@ufca.edu.br

Av. Tenente Raimundo Rocha, s/n – Bairro
Cidade Universitária – CEP: 63.048-080.
Juazeiro do Norte/ CE.

Felipe Cândido de Castro,¹ <https://orcid.org/0000-0002-3766-6725>
Francisco Demóstenes Abrantes Viana,¹ <https://orcid.org/0000-0002-6419-3089>
Francisco Fábio Marques da Silva,¹ <https://orcid.org/0000-0002-7384-7523>
Luciana Moura de Assis,¹ <https://orcid.org/0000-0002-3351-9509>
*Maria Rosilene Cândido Moreira.² <http://orcid.org/0000-0002-9821-1935>

¹Universidade Federal de Campina Grande, Cajazeiras, PB, Brasil

²Universidade Federal do Cariri, Juazeiro do Norte, CE, Brasil.

RESUMO

Justificativa e Objetivos: Hepatite B é infecção viral universalmente prevalente e considerada a doença ocupacional infecciosa mais importante entre os profissionais de saúde, e o trabalhador de Enfermagem, por desenvolver ações invasivas em quantidade e frequência intensas, constitui grupo de extrema vulnerabilidade. Imunidade obtida por vacinação constitui estratégia preventiva eficaz, entretanto, cerca de 10% dos vacinados não alcançam títulos protetores de anticorpos, sendo necessário teste sorológico para confirmar imunidade. O objetivo deste estudo foi investigar o conhecimento da equipe de enfermagem sobre situação vacinal e perfil de imunoproteção para hepatite B. **Métodos:** Estudo epidemiológico, analítico, com 70 trabalhadores de um hospital público de referência regional no Estado da Paraíba. Após consentimento, foram submetidos à entrevista, coleta de sangue e testes sorológicos para detecção dos marcadores HBsAg e anti-HBs, em duplicata, por Eletroquimioluminescência. Os dados coletados foram processados no SPSS versão 22.0 e analisados por estatística descritiva. **Resultados:** A maioria dos participantes é do sexo feminino (85,7%), com média de idade de 33,4 anos e nível médio de escolaridade (75,7%). Sobre a situação vacinal, 65,7% declararam possuírem esquema completo e 12,9% não lembravam/não sabiam se já haviam recebido imunobiológico. Sobre o teste para verificação do status imunológico, 25,7% informaram desconhecerem a existência de teste específico para tal detecção. Houve associação significativa entre categoria profissional e conhecimento sobre o Anti-HBs. **Conclusão:** O desconhecimento dos trabalhadores de enfermagem sobre seu status vacinal e imunológico os colocam em vulnerabilidade constante para a hepatite B, sinalizando a urgência de atitudes institucionais protetivas para este público.

Descritores: Vacina contra hepatite B. Biomarcadores. Saúde do trabalhador.

ABSTRACT

Background and Objectives: Hepatitis B is an universally prevalent viral infection, it is considered the most important infectious occupational disease. Immunity obtained through vaccination is an effective preventive strategy, however, about 10% of vaccinees do not achieve protective antibody titers, requiring serological test to confirm immunity. The objective of this study was to investigate the knowledge of the nursing staff about the vaccination situation and immunoprotein profile to hepatitis B. **Methods:** It is an epidemiological, analytical, conducted with 70 workers of a public hospital of regional reference in the State of Paraíba. After consent, they were submitted to the

Rev. Epidemiol. Controle Infecç. Santa Cruz do Sul, 2018 Out-Dez;8(4):435-441. [ISSN 2238-3360]

Please cite this article in press as: CASTRO, Felipe Cândido et al. Conhecimento sobre situação vacinal e perfil de imunoproteção para hepatite B de trabalhadores da assistência hospitalar. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, Santa Cruz do Sul, v. 8, n. 4, out. 2018. ISSN 2238-3360. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/11493>>. Acesso em: 17 Jan. 2019. doi:<https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.11493>



interview, blood collection and serological tests for the detection of HBsAg and anti-HBs markers, in duplicate, by Electrochemiluminescence. The data collected were processed using the SPSS version 22.0 and analyzed using descriptive statistics. **Results:** Most participants were women (85.7%), with a mean age of 33.4 years and a high school degree (75.7%). About vaccination status, 65.7% reported having complete scheme and 73.9% had blood test with 18.2% of non-seroconversion of them. Regarding the test for immunological status verification, 25.7% reported not knowing the existence of a specific test for such detection. There was a significant association between professional category and knowledge about Anti-HBs. **Conclusion:** There was a high percentage of non-seroconversion among nursing workers, which, concomitant with the lack of knowledge about their immunological status, made them vulnerable to the disease.

Keywords: Hepatitis B vaccines. Biomarkers. Occupational health.

RESUMEN

Justificación y objetivos: La Hepatitis B es una infección viral universalmente prevalente y considerada la enfermedad ocupacional infecciosa más importante entre los profesionales de la salud, y el trabajador de Enfermería, por desarrollar acciones invasivas en cantidad y frecuencia intensas, constituye un grupo de extrema vulnerabilidad. La inmunidad obtenida por vacunación constituye una estrategia preventiva eficaz, mientras que aproximadamente el 10% de los vacunados no alcanzan títulos protectores de anticuerpos, siendo necesario un análisis serológico para confirmar la inmunidad. El objetivo de este estudio fue investigar el conocimiento de personal del equipo de enfermería sobre situación vacunal y perfil de inmunoprotección contra la hepatitis B. **Métodos:** Estudio epidemiológico, analítico, con 70 trabajadores de un hospital público de referencia regional en el Estado de Paraíba. Después del consentimiento, fueron sometidos a la entrevista, recolección de sangre y pruebas serológicas para detección de los marcadores HBsAg y anti-HBs, en duplicado, por Electroquimioluminiscencia. Los datos recopilados se procesaron en el SPSS versión 22.0 y se analizaron por estadística descriptiva. **Resultados:** La mayoría de los participantes es del sexo femenino (85,7%), con promedio de edad de 33,4 años y con nivel medio de escolaridad (75,7%). En cuanto a la situación vacunal, el 65,7% declaró poseer un esquema completo y el 73,9% hizo una prueba sanguínea, con un 18,2% de no seroconversión. Con respecto a la prueba para verificación del estado inmunológico, el 25,7% informó desconocer la existencia de una prueba específica para tal detección. Hubo asociación significativa entre categoría profesional y conocimiento sobre el anti-HBs. **Conclusión:** Se verificó alto porcentaje de no seroconversión entre los trabajadores de enfermería, situación que, concomitante al desconocimiento sobre su status inmunológico, los colocan vulnerables a la enfermedad.

Palabras Clave: Vacunas contra Hepatitis B. Biomarcadores. Salud laboral.

INTRODUÇÃO

A hepatite B é uma doença infecciosa, viral, considerada universalmente prevalente, embora tenha distribuição heterogênea. Pode desenvolver-se de modo sintomático ou assintomático, sendo responsável pelos altos índices de cirrose hepática e câncer hepático.¹

No Brasil, o diagnóstico da hepatite B é baseado na detecção dos marcadores presentes no sangue, soro, plasma da pessoa infectada, por meio de imunoensaios, e/ou na detecção do ácido nucleico viral, empregando técnicas de biologia molecular.² Assim, considera-se caso confirmado de hepatite B o indivíduo que apresente um ou mais marcadores sorológicos reagentes ou o exame de biologia molecular para a doença (HBsAg reagente, anti-HBc IgM reagente, HBeAg reagente, DNA do vírus da hepatite B detectável), e a transmissibilidade do vírus pode ocorrer através de relações sexuais sem uso de preservativo, uso de seringas, agulhas e outros materiais contaminados, aleitamento materno, materiais de uso hospitalar sem a devida esterilização e acidentes com materiais perfurocortantes.³

No tocante à saúde do trabalhador, a hepatite B é considerada doença ocupacional infecciosa incidente entre os profissionais da saúde, conferindo 30% do risco para infecção pós-exposição ocupacional se houver perfurocortante contaminado envolvido no procedimento,⁴ uma vez que as exposições ao sangue de pacientes com o vírus da hepatite B (HBV) representam a principal fonte de transmissão ocupacional⁵ e as seringas descartáveis com agulhas hipodérmicas são as responsáveis pela

maioria dos acidentes (30%), conforme sinalizam os dados do *National Surveillance System for Health Care Workers* (NaSH).⁶

Embora os perfurocortantes possam causar acidentes em qualquer lugar no serviço de saúde, os dados do NaSH demonstram que 39% dos acidentes ocorrem em unidades de internação, unidades de terapia intensiva e centro cirúrgico, tornando esses ambientes os de maiores riscos para os profissionais de saúde. Por outro lado, mecanismos de prevenção contra a doença, tais como o uso de equipamentos de proteção individual, descarte adequado dos materiais perfurocortantes e esterilização correta dos equipamentos hospitalares são medidas universais eficazes, além da imunização ativa por meio da vacinação pré-exposição.⁶ Esta última estratégia é considerada a medida de controle e prevenção mais segura e eficaz e de maior impacto contra a hepatite B pelos órgãos governamentais da saúde brasileiros.²

Nesse sentido, o Ministério da Saúde (MS), através do Programa Nacional de Imunizações (PNI), recomenda que a vacina contra hepatite B deve ser administrada em três doses (0, 1 e 6 meses), sendo a realização do esquema vacinal completo necessária para a imunização. Contudo, aproximadamente 10% a 20% dos indivíduos vacinados não alcançam os títulos protetores de anticorpos.⁷ Para os trabalhadores da saúde, o MS recomenda ainda que 30 dias após a administração da última dose sejam realizados exames sorológicos para controle dos títulos de anticorpos.⁵ A detecção de anticorpos anti-HBs ≥ 10 mUI/mL após a terceira dose da vacina confirma a

imunidade contra a doença.⁸

No Brasil, a oferta da vacina contra hepatite B em todo o país ocorreu no ano de 1998 pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde, trazendo avanços no controle da doença, uma vez que o público-alvo foram crianças menores de 1 ano, buscando-se com esta estratégia, romper a cadeia epidemiológica da hepatite B entre os nascidos a partir daquela data.

No ano de 2010, o PNI conseguiu expandir suas ações, quando disponibilizou o acesso à vacina nas salas de vacina do Sistema Único de Saúde para grupos considerados mais vulneráveis, como gestantes, após o primeiro trimestre de gestação; trabalhadores da saúde; portadores de doenças sexualmente transmissíveis (DST); bombeiros, policiais civis, militares e rodoviários; carcereiros de delegacia e de penitenciárias; coletadores de lixo hospitalar e domiciliar; comunicantes sexuais de portadores de hepatite B; doadores de sangue; homens e mulheres que mantêm relações sexuais com pessoas do mesmo sexo; lésbicas, gays, bissexuais, travestis e transexuais; pessoas reclusas (presídios, hospitais psiquiátricos, instituições de menores, forças armadas, entre outras); manicures, pedicures e podólogos; populações de assentamentos e acampamentos; populações indígenas; potenciais receptores de múltiplas transfusões de sangue ou politransfundidos; profissionais do sexo/prostitutas; usuários de drogas injetáveis, inaláveis e pipadas, e caminhoneiros⁹. A vacina contra hepatite B está disponibilizada para esquemas em três doses, que induzem títulos protetores de anticorpos (anti-HBs maior ou igual a 10 mUI/mL) em mais de 90% dos adultos e dos jovens saudáveis.²

Com a ampliação da cobertura vacinal para grupos mais vulneráveis, o que incluiu os trabalhadores de serviços de saúde, e considerando que as especificidades das unidades de internação, emergência e UTI podem favorecer a ocorrência de acidentes com materiais perfurocortantes, nos quais a hepatite B apresenta altos índices de transmissibilidade ocupacional, julga-se importante não somente o esquema vacinal completo contra hepatite B em profissionais da saúde, mas também a comprovação da imunização através de teste sorológico, pois o conhecimento desse *status* favorece a rápida e correta avaliação da conduta a ser tomada numa possível profilaxia pós-exposição, uma vez que o manejo da situação de pós-exposição depende do resultado desse teste.¹⁰

Frente ao exposto, compreende-se que a comprovação da situação vacinal completa e a titulação de anticorpos para hepatite B deveriam ser exigências cotidianas no processo de contratação dos profissionais de saúde assim como na rotina de trabalho destes, haja vista que a exposição ao HBV é considerada o risco de infecção ocupacional mais importante entre os trabalhadores da saúde, pois quantidades diminutas de sangue (0,0001 ml) são suficientes para transmitir a infecção. Além disso, o vírus possui elevada resistência ambiental o qual consegue sobreviver por mais de uma semana no sangue seco em temperatura ambiente e é resistente a detergentes comuns e álcool.¹¹

Com esse entendimento, questiona-se: os profissionais de saúde que executam cuidados diretos aos pacientes nos setores de clínica médica, clínica cirúrgica, emergência e UTI estão devidamente vacinados e imunizados contra a hepatite B? Estes trabalhadores conhecem o teste anti-HBs e sua recomendação como exame pós-vacinação?

Buscando responder a esses questionamentos e considerando ser premente conhecer a situação vacinal e sorológica dos profissionais de saúde que prestam assistência hospitalar, a fim de melhor planejar ações preventivas contra a transmissão ocupacional do HBV, propôs-se o desenvolvimento desta pesquisa, cujo objetivo geral foi investigar o conhecimento sobre situação vacinal e perfil de imunoproteção para hepatite B desses profissionais, pois almeja-se que estas informações possam servir de subsídios para que o serviço de saúde e segurança do trabalho desenvolva estratégias institucionais protetivas para este público, com foco na redução da vulnerabilidade desses trabalhadores.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo epidemiológico, transversal, de natureza analítica e abordagem quantitativa, realizado nos setores de clínica médica, clínica cirúrgica, emergência e unidade de terapia intensiva (UTI) de um hospital público estadual, localizado na cidade de Cajazeiras, Estado da Paraíba, que é referência para os 15 municípios que compõem a 9ª. Gerência de Saúde do Estado no atendimento a pacientes adultos clínicos e cirúrgicos.

Fizeram parte deste estudo os profissionais de enfermagem admitidos na referida instituição de saúde que estão categorizados conforme a Classificação Brasileira de Ocupações (CBO) em enfermeiro e técnico de enfermagem, que aceitaram participar espontaneamente da pesquisa e que atenderam aos seguintes critérios de inclusão: a) Pertencer ao quadro permanente de profissionais da instituição; e b) Possuir, durante o período da coleta de dados, seu nome na escala de trabalho para atuar nos seguintes setores: clínica médica, clínica cirúrgica, emergência ou UTI. Não fizeram parte desta investigação aqueles profissionais que, embora tenham atendido aos critérios de inclusão, estavam ausentes do serviço no período da coleta dos dados, sendo este o critério de exclusão proposto.

Para a determinação da amostra, foi considerado um erro amostral de 5% e intervalo de confiança de 95%. Considerou-se o universo de 127 profissionais de enfermagem e uma proporção de não soroconversão para hepatite B de 10%, resultando em um quantitativo de 67 profissionais.

As variáveis independentes investigadas foram: sexo, idade, formação profissional, tempo de formação, tempo de trabalho na instituição, vacinação contra hepatite B, história de exposição a material biológico, situações e comportamentos de risco para hepatite B, conhecimento sobre *status* imunológico auto-referido e teste sorológico para hepatite B, e como variável depen-

dente, o resultado da sorologia Anti-HBs.

A coleta de dados ocorreu em duas etapas, sendo a primeira um encontro para responder ao questionário composto por duas partes: Parte I – constituída de dados sócio-demográficos que permitam traçar um perfil dos sujeitos participantes e Parte II – constituída de questionamentos voltados para investigar comportamento de risco para hepatite B e situação vacinal. Este questionário foi submetido a um pré-teste com o objetivo de aperfeiçoá-lo quanto a forma e conteúdo. Esta etapa ocorreu durante o mês de fevereiro de 2015.

A segunda etapa teve o objetivo de avaliar a resposta imune à vacinação contra hepatite B, através da coleta de material sorológico para determinação dos anticorpos contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (anti-HBs). Para este procedimento, o sangue foi coletado com materiais descartáveis, com dispositivo da marca vacutainer®. O sangue foi coletado assepticamente em tubo de coleta a vácuo com gel separador. Os dispositivos utilizados foram devidamente acondicionados e desprezados em caixas de perfurocortantes. Para a realização da análise anti-HBs foram coletados, pelo próprio pesquisador e dois estudantes de graduação em enfermagem devidamente habilitados, o volume de 8,5 mL de sangue venoso de cada participante, realizadas 10 inversões suaves do tubo, colocado em posição vertical na grade e mantido em repouso em temperatura ambiente em caixa de isopor. Ao término de cada uma hora de coleta, as amostras daquele período eram levadas pelos pesquisadores ao Laboratório de Análises Clínicas de Cajazeiras (CentralLab), laboratório que detém certificação máxima de qualidade, obtida pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas. Os tubos foram previamente identificados com código fornecido pelo CentralLab, seguidos da listagem informada pelos pesquisadores.

Foram realizadas as sorologias anti-HBs, em duplicata, através do Ensaio de Eletroquimioluminescência, que é considerado padrão ouro para este tipo de investigação. Os resultados da sorologia foram considerados reagentes quando a concentração de anticorpos anti-HBs foi igual ou maior que 10 mUI/mL.

Os resultados dos questionários e sorologia foram digitados e analisados estatisticamente através do software IBM *Statistical Package for the Social Science* (SPSS), versão 22.0, sendo efetuados cálculos de frequências absolutas, relativas e medidas de tendência central (média e desvio padrão). Para investigar a associação entre as variáveis categóricas, utilizou-se o teste de qui-quadrado de Pearson, com significância estatística quando $p < 0,05$.

O estudo é um recorte da pesquisa intitulada "perfil vacinal e sorológico para hepatite B de trabalhadores da assistência hospitalar", vinculada ao Programa de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC/CNPq), tendo sido submetida a análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Santa Maria, via cadastrado na Plataforma Brasil, com CAAE 33987114.9.0000.5180e obteve parecer de aprovação sob número 770.868, em 29/09/2014.

Após o encerramento desta pesquisa, os resultados dos exames laboratoriais foram entregues pelos próprios

pesquisadores a cada participante, a fim de que o mesmo tivesse conhecimento acerca do seu status sorológico para tomada de futuras providências, caso pertinente. Nessa ocasião, também foram esclarecidas dúvidas que surgiram por ocasião da abertura dos exames e de seus respectivos resultados. O processo educativo ocorreu de modo individual, no qual os trabalhadores tiveram oportunidade de serem esclarecidos sobre os aspectos envolvendo a vacinação contra hepatite B e os testes sorológicos relacionados à verificação da imunidade pós-vacinação.

RESULTADOS

Entre os 70 profissionais entrevistados, houve predomínio de trabalhadoras (85,7%), com idades situadas na faixa etária de 30 a 39 anos (45,7%) e média de 34,3 anos, que exerciam as profissões de técnico de enfermagem (75,7%) e enfermeiro (24,3%), cujo tempo médio de formação foi de 29,5 anos, com média de 7,2 anos de vínculo com aquela instituição hospitalar. Estes profissionais estão distribuídos pelos postos de trabalho investigados, de modo que a maioria atua em mais de um setor, predominando as clínicas médica e cirúrgica (n=42; 60%) (Tabela 1).

Tabela 1. Caracterização dos participantes da pesquisa - Cajazeiras, PB.

Variável	N	%
Sexo		
Masculino	10	14,3
Feminino	60	85,7
Idade		
20 – 29	22	31,4
30 – 39	32	45,7
40 – 49	11	17,2
50 +	04	5,7
Formação profissional		
Enfermeiro(a)	17	24,3
Técnico(a) de Enfermagem	53	75,7
Tempo de formação (anos)		
< 1	03	4,3
1 – 4	13	18,6
5 – 10	22	31,4
10 +	16	22,8
Não informado	16	22,9
Setor de trabalho		
Clínica Médica/Cirúrgica	42	60,0
Emergência	17	24,3
Unidade de Terapia Intensiva	11	15,7

Com o intuito de investigar a situação vacinal para hepatite B dos trabalhadores, foi perguntado se os mesmos já haviam recebido vacina e o número de doses recebidas (Tabela 2). Um total de 85,7% dos entrevistados declarou ter histórico de vacinação para hepatite B, tendo 65,7% recebido esquema completo, conforme

preconizado pelo PNI; entretanto, 20% informaram estar com seus esquemas vacinais incompletos, um profissional relatou não possuir nenhuma dose da vacina e 12,9% não lembravam/não sabiam se já haviam recebido imunobiológico para esta condição.

Tabela 2. Situação vacinal e status imunológico para hepatite B referido pelos profissionais.

Variável	Enfermeiro(a) N(%)	Técnico(a) de Enf. N(%)
Já recebeu vacina contra hepatite B?		
Sim, 1 dose	0(0,0)	5(9,4)
Sim, 2 doses	3(17,6)	6(11,3)
Sim, 3 doses	13(76,5)	33(62,3)
Não sei dizer/não lembro	1(5,9)	8(15,1)
Não, nenhuma dose	0(0,0)	1(1,9)
Realizou algum teste para verificação de imunidade pós-vacinação?		
Sim	7(41,2)	14(26,5)
Não	10(58,8)	39(74,5)
Se sim, qual foi o resultado do teste?		
Reagente	4(57,1)	2(14,2)
Não reagente	3(42,9)	6(42,9)
Não sei/não lembro	0(0,0)	6(42,9)

Entre os profissionais que referiram estar com seus esquemas completos para hepatite B, apenas um deles informou ter realizado o exame especificamente para verificar imunidade após a vacinação, e 28,6% informaram terem realizado o teste sorológico disparado por outras razões, dos quais 42,9% declararam não terem ficado imunizados.

As razões elencadas para terem efetuado o teste sorológico foram: considerei necessário (n=3; 4,3%); por ter efetuado doação de sangue (n=3; 4,3%); por ser exame obrigatório no pré-natal (n=12; 17,1%); por ter sido solicitado em outra instituição de saúde na qual trabalho (n=1; 1,4%) e por ter sofrido acidente com perfurocortante (n=1; 1,4%).

Dentre as razões para não realização do teste sorológico, foram mencionadas: desconheço a existência de um teste para este fim (n=18; 25,7%); não considerei

necessário, pois a vacinação é suficiente (n=10; 14,3%); por descuido com minha saúde (n=21; 30,0%).

Dos 46 profissionais que informaram a completude do esquema vacinal contra hepatite B, 71,7% aceitaram realizar a sorologia anti-HBs oferecida através deste estudo, tendo 81,8% apresentado resposta protetora com a formação de anticorpos contra o HBsAg. Logo, para 18,2% dos vacinados, não houve soroconversão.

Quanto ao conhecimento dos entrevistados sobre o exame para detecção de proteção imunológica contra infecção pelo HBV, 41,5% dos profissionais identificaram adequadamente o marcador utilizado em tal rastreamento; entretanto, 18,5% mencionaram erroneamente o nome do marcador biológico, e 40% informaram desconhecer o nome do teste específico para tal detecção. Houve associação entre a formação profissional e o conhecimento sobre a sorologia anti-HBs, sendo maior o conhecimento entre os enfermeiros (p<0,05) (Tabela 3).

DISCUSSÃO

O vírus da hepatite B constitui ameaça de infecção constante na rotina dos trabalhadores de saúde. Nesse sentido, este estudo investigou dos profissionais seu perfil vacinal e de imunoproteção contra hepatite B, a fim de verificar o conhecimento destes trabalhadores acerca de sua proteção/exposição para a doença no cotidiano de trabalho. Os resultados deste estudo possibilitaram averiguar que a maioria dos trabalhadores de enfermagem se declara completamente vacinado contra hepatite B; entretanto, uma parcela significativa ainda se encontra desprotegida, pois, mesmo para alguns daqueles que se autodeclararam vacinados, o status sorológico não confirmou imunidade.

De acordo com outro estudo, cerca de 350 milhões de pessoas cronicamente infectadas com HBV em todo o mundo, o que torna o panorama da hepatite B um desafio de saúde pública.¹² Apesar disso, a porcentagem dos profissionais de saúde com cobertura vacinal completa ainda não é significativa, corroborando os dados encontrados nesta pesquisa.

Sob este enfoque, outro estudo enfatiza que os profissionais da saúde estão constantemente vulneráveis a contraírem doenças como a hepatite B.¹³ Diante do exposto, é preciso uma maior abrangência na cobertura

Tabela 3. Conhecimento dos profissionais sobre o teste anti-HBs.

Variável	Enfermeiro(a) N(%)	Técnico(a) de Enf. N(%)	Total N(%)	P
Qual exame é realizado para detectar imunidade após esquema completo contra hepatite B?				
Anti-HBs	11 (64,7)	18 (34,0)	29 (41,5)	0,02
HBsAg	5 (29,4)	5 (9,4)	10 (14,3)	
HBeAg	0 (0,0)	1 (1,9)	1 (1,4)	
Anti-HBc	0 (0,0)	1 (1,9)	1 (1,4)	
Anti-HBe	0 (0,0)	1 (1,9)	1 (1,4)	
Desconheço	1 (5,9)	27 (50,9)	28 (40,0)	

vacinal destes profissionais, visto que uma cobertura vacinal bem feita permite uma boa imunidade ao profissional por um bom período já que não há relativa diminuição das taxas de imunidade pós-vacinal com o tempo. Apesar de ocuparem posição-chave na sociedade por assistirem aos indivíduos e suas comunidades, os trabalhadores de saúde constituem grupo vulnerável a condições inseguras de trabalho. No mesmo estudo, 87,5% dos trabalhadores declararam terem sido vacinados, dos quais parcela menor (84,3%) recebeu esquema completo da vacina, dados semelhantes aos verificados nesta investigação, embora alguns estudos refiram que os percentuais de cobertura vacinal neste grupo de trabalhadores são variados conforme o país estudado e, no caso do Brasil, por regiões geográficas.¹⁴⁻¹⁹

Após a identificação dos profissionais que declararam terem recebido as três doses de imunobiológico contra hepatite B, procedeu-se o convite e a coleta de material sanguíneo para realização de teste sorológico de contagem de anticorpos anti-HBs, com o intuito de se conhecer a prevalência de não soroconversão entre os vacinados.

Os resultados apontaram que a maioria dos profissionais encontra-se com titulação protetora contra o HBV; entretanto, uma parcela significativa deles (18%) não alcançou a titulação necessária para imunoproteção, situação preocupante, uma vez que os trabalhadores envolvidos desconheciam seu status sorológico, assim como a importância da verificação laboratorial da soroconversão após realização do esquema vacinal. Sobre este aspecto, um estudo verificou que, dos trabalhadores que são anti-HBs não reagentes após um esquema vacinal completo, o primeiro passo é verificar o intervalo entre a última dose de vacina contra hepatite B e o teste sorológico.²⁰ Se for superior a seis meses, uma dose única de vacina contra hepatite B ajuda a diferenciar os resultados de sorologia com vistas a soroconversão. Uma dose de reforço da vacina induz uma resposta entre pessoas com imunidade diminuída. Aqueles que se apresentam como anti-HBs não reagentes após o esquema vacinal completo são considerados não-respondedores. Diante disso, uma quarta dose de vacina deve ser aplicada anterior ao teste de imunidade para trabalhadores que não realizaram esse teste em um intervalo de 30 a 90 dias após o esquema vacinal.

Alguns estudos estabelecem como possíveis causas para a não soroconversão em indivíduos completamente vacinados contra hepatite B, o tabagismo e a obesidade, condições presentes no estilo de vida de alguns trabalhadores da saúde.^{21,22} Entretanto, de modo similar ao percentual de cobertura vacinal, a porcentagem de profissionais que checam suas condições sorológicas pós-vacinação varia conforme o país de origem desses trabalhadores.^{23,24}

Um estudo revelou que os trabalhadores da saúde frequentemente não executam, após a vacinação, o teste anti-HBs.²⁰ Embora a vacinação para hepatite B seja recomendada para trabalhadores desde os anos 80 e esta vacina esteja disponível no SUS, a rotina de testes pós-vacinação ainda não foi incorporada aos cuidados dos

trabalhadores no Brasil, panorama igualmente verificado neste e em outros estudos.²⁵

A vacinação da hepatite B é recomendada para todos os trabalhadores de saúde que têm chances de exposição a sangue ou fluidos corporais. Testes pós-vacinação para anti-HBs são recomendados para pessoas cujo manejo clínico subsequente depende do conhecimento de seu status imune, tais como o pessoal de saúde. Quando recomendado, verificação de imunidade pós-vacinação deve ser realizada dentro de 30 a 90 dias da última dose da vacina.²⁰

Surpreendentemente, além dos fatores já conhecidos na literatura científica que expõem os profissionais ao risco de contaminação pelo HBV, neste estudo, o desconhecimento sobre a existência do teste anti-HBs como marcador para confirmação da imunidade pós-vacinal constituiu variável significativa na proteção/exposição ao vírus, tendo estreita relação com a formação em nível superior. Os enfermeiros, talvez por aprofundarem seus estudos no campo científico da virologia e assim conhecerem os marcadores sorológicos relacionados ao HBV e respectivas nomenclaturas, apareceram menos vulneráveis a contaminação quando comparados aos técnicos de enfermagem, independente do setor de trabalho, tempo de formação, idade ou qualquer outra variável investigada.

A importância do conhecimento do perfil imunológico dos profissionais reside em possibilitar a tomada de medidas prévias de prevenção a acidente de trabalho, caso o profissional de saúde desconheça os riscos inerentes a sua profissão, tais como as questões relacionadas ao contato com material biológico. Entretanto, a formação do profissional de saúde ainda é especialmente voltada para que ele adquira conhecimentos que sejam aplicados aos pacientes. Diante disso, um suporte educativo para esse grupo de trabalhadores torna-se de suma importância, pois é por meio desse apoio que podem ser fornecidas orientações sobre a doença e sua magnitude, medidas de prevenção e mudança de atitude em relação à qualidade de vida no ambiente de trabalho.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio da Universidade Federal de Campina Grande por meio do Programa de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC/CNPq-UFCG) na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Nota técnica conjunta no. 02/2013-CGPNI e DST-AIDS. Ampliação da oferta da vacina hepatite B para a faixa etária de 30 a 49 anos em 2013. Brasília, 2013. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/page/2010/42997/notatecnicaconjunta02_ampliacaohepbate49anos_ms_25_74855.pdf

2. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para profilaxia pós-exposição (PEP) de risco à infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais. Brasília, 2017. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-profilaxia-pos-exposicao-pep-de-risco>
3. Ministério da Saúde (BR). Recomendações para atendimento e acompanhamento de exposição ocupacional a material biológico: HIV e Hepatites B e C. 2004. Disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/04manual_acidentes.pdf
4. Nouetchognous JS, Ateudjieu J, Jemea B, et al. Accidental exposures to blood and body fluids among health care workers in a Referral Hospital in Cameroon. BMC Res Notes 2016;9(94):1-6. doi: 10.1186/s13104-016-1923-8
5. Garcia LP, Facchini LA. Vacinação contra a hepatite B entre trabalhadores da atenção básica à saúde. Caderno de Saúde Pública, v. 24, n. 5, p. 1130-1140, 2008. doi: 10.1590/S0102-311X2008000500020
6. Rapparini C, Reinhardt EL. Manual de implementação – Programa de prevenção de acidentes com materiais perfurocortantes em serviços de saúde. São Paulo: FUNDACENTRO, 2010. Disponível em: <http://www.fundacentro.gov.br/biblioteca/biblioteca-digital/publicacao/detalhe/2012/9/manual-de-implementacao-programa-de-prevencao-de-acidentes-com-materiais-perfurocortantes-em>
7. Moreira RC et al. Soroprevalência da hepatite B e avaliação da resposta imunológica à vacinação contra a hepatite B por via intramuscular e intradérmica em profissionais de um laboratório de saúde pública. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 43, n. 5, p. 313-318, 2007. doi: 10.1590/S1676-24442007000500003
8. Milani RM et al. Imunização contra hepatite B em profissionais e estudantes da área da saúde: revisão integrativa. Revista Eletrônica de Enfermagem, v. 13, n. 2, p.323-30, 2011. doi: 10.5216/ree.v13i2.12151
9. Ministério da Saúde (BR) Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Programa Nacional para Prevenção e Controle das Hepatites Virais. Parecer técnico no. 04/2010-CGPNI e DST-AIDS. Atualização da indicação da vacina hepatite B nos serviços de saúde do SUS. Brasília, 2010. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/page/2010/grupos_de_maior_vulnerabilidade_22484.pdf
10. Equipe Risco Biológico. Hepatite B. Profilaxia pré-exposição: resposta à vacinação e sorologia, 2008. Disponível em: http://www.riscobiologico.org/imuniza/hepatiteb/01_prof_pre_resposta.htm
11. Souza ACS et al. Adesão à vacina contra hepatite B entre recém-formados da área de saúde do município de Goiânia. Ciência, Cuidado e Saúde, v. 7, n. 3, p. 363-369, 2008. doi: 10.4025/ciencucidsauade.v7i3.6509
12. D Ogoina et al. Prevalence of Hepatitis B Vaccination among Health Care Workers in Nigeria in 2011–12, International Journal of Occupational and Environmental Medicine, v.5, n.1, p. 51-56, 2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24463801>
13. Barbosa ASAA, Salotti SRA, Silva SMUR. Nível de conhecimento sobre Hepatite B, estado vacinal e medidas de biossegurança entre profissionais de enfermagem. R Epidemiol Control Infec, Santa Cruz do Sul 7(2):107-112, 2017. doi: 10.17058/reci.v7i2.8732
14. Nouetchognou JS, Ateudjieu J, Jemea B, Mbanya D. Accidental exposures to blood and body fluids among health care workers in a Referral Hospital of Cameroon. BMC Res Notes [Internet]. 2016; 9: 94. doi: 10.1186/s13104-016-1923-8
15. Goel V, Kumar D, Lingaiah R, Singh S. Occurrence of Needlestick and Injuries among Health-care Workers of a Tertiary Care Teaching Hospital in North India. JLab Physicians [Internet]. 2017;9(1):20-5. doi: 10.4103/0974-2727.187917
16. Aaron D, Nagu TJ, Rwegasha J, Komba E. Hepatitis B vaccination coverage among healthcare workers at national hospital in Tanzania: how much, who and why? BMC Infect Dis [Internet]. 2017;17(1):786. doi: 10.1186/s12879-017-2893-8
17. Kisic-Tepavcevic D, Kanazir M, Gazibara T, Maric G, Makismovic N, Loncarevic Get al. Predictors of hepatitis B vaccination status in healthcare workers in Belgrade, Serbia, December 2015. Euro Surveill. 2017;22(16). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.16.30515
18. Cordeiro TMS, Neto JNC, Cardoso MCB, Mattos AIS, Santos KOB, Araújo TM. Acidentes de trabalho com exposição a material biológico: descrição dos casos na Bahia. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção [Internet] 2016;6:1-7. doi: 10.17058/reci.v6i2.6218
19. Arantes MC, Haddad MCFL, Marcon SS, Rossaneis MA, Pissinati PSC, Oliveira SA. Acidentes de trabalho com material biológico em trabalhadores de serviços de saúde. Cogitare Enferm. [Internet] 2017;22:01-8. doi: 10.5380/ce.v22i1.46508
20. Lopes MH, Sartori AMC, Souza TVG, et al. Hepatitis B revaccination for healthcare workers who are anti-HBs-negative after receiving a primary vaccination series. Rev. Soc. Bras. Med. Trop 45(5):639-642, 2012. doi: 10.1590/S0037-86822012000500018
21. Shaha M, Hoque SA, Ahmed MF, Rahman SR. Effects of Risk Factors on Anti-HBs Development in Hepatitis B Vaccinated and Nonvaccinated Populations. Viral Immunol [Internet]. 2015;28(4):217-21. doi: 10.1089/vim.2014.0147
22. Fan W, Chen XF, Shen C, Guo ZR, Dong C. Hepatitis B vaccine response in obesity: A meta-analysis. Vaccine [Internet]. 2016;34(40):4835-41. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.08.027
23. Liu F, Guo Z, Dong C. Influences of obesity on the immunogenicity of Hepatitis B vaccine. Hum Vaccin Immunother 2017;13(5):1014-1017. doi: 10.1080/21645515.2016.1274475
24. Abiola AH, Agunbiade AB, Badmos KB, Lesi AO, Lawal AO, Alli QO. Prevalence of HBsAg, knowledge, and vaccination practice against viral hepatitis B infection among doctors and nurses in a secondary health care facility in Lagos state, South-western Nigeria. Pan Afr Med J [Internet] 2016 Pmc4894726; 23: 160. doi: 10.11604/pamj.2016.23.160.8710
25. Werner JM, Abdalla A, Gara N, et al. The hepatitis B vaccine protects re-exposed health care workers, but does not provide sterilizing immunity. Gastroenterology 2013;145(5):1026-34. doi: 10.1053/j.gastro.2013.07.044

Mortalidade de mulheres em idade fértil no Piauí, Brasil, 2008-2012: causas básicas dos óbitos e fatores associados

Female mortality in reproductive age in Piauí, Brazil, 2008-2012: causes of deaths and associated factors

Mortalidad de las mujeres en edad reproductiva en Piauí, Brasil, 2008-2012: causas básicas de las muertes y factores asociados

<https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.11269>

Recebido em: 30/10/2017

Aceito em: 27/03/2018

Disponível online: 08/10/2018

Autor Correspondente:

*Alberto Pereira Madeiro
madeiro@uol.com.br

Rua Olavo Bilac, 2335 – Teresina/PI - Brasil.
CEP: 64001-280

*Alberto Pereira Madeiro,¹ <http://orcid.org/0000-0002-5258-5982>
Andréa Cronemberger Rufino,¹ <https://orcid.org/0000-0003-3799-8313>
Maria das Dores Nunes,¹ <https://orcid.org/0000-0002-6209-3025>
Isadora Carvalho Queiroz,¹ <https://orcid.org/0000-0002-6902-3599>
Karoline Resende Carvalho,¹ <https://orcid.org/0000-0001-8043-8675>
Luma Carvalho Queiroz,¹ <https://orcid.org/0000-0002-8328-6782>

¹Universidade Estadual do Piauí, Teresina, PI, Brasil.

RESUMO

Justificativa e Objetivos: A morte de mulheres em idade reprodutiva é um evento de grande magnitude em todo o mundo, mas o perfil é distinto entre as regiões de alta e baixa renda. O presente estudo teve como objetivo analisar causas básicas e fatores associados aos óbitos de mulheres em idade reprodutiva no Piauí, de 2008 a 2012. **Métodos:** Estudo descritivo de base populacional, com dados de todas as declarações de óbitos de mulheres entre 10 a 49 anos registradas no Comitê de Mortalidade Materna do Piauí. Foram calculados *odds ratio* (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC95%) para avaliar a associação entre as variáveis. **Resultados:** Neoplasias (20,9%), doenças cardiovasculares (18,8%), causas externas (18,6%) e maternas (5,5%) foram as causas básicas mais encontradas. Causas externas e maternas predominaram entre 10 a 29 anos e, a partir de 35 anos, neoplasias e doenças cardiovasculares. A mortalidade materna foi mais provável de ocorrer em municípios do interior (OR=2,04; IC95% 1,51-2,33), com até 50.000 habitantes (OR=1,33; IC95% 1,16-1,78) e com IDH-M < 0,566 (OR=1,42; IC95% 1,34-2,01). **Conclusão:** O padrão de mortalidade é semelhante ao encontrado na população feminina brasileira em idade fértil, sendo que as principais causas básicas encontradas poderiam ser evitadas mediante a implementação de medidas de intervenção. **Descritores:** Mortalidade materna. Saúde reprodutiva. Indicadores Básicos de Saúde. Estudos de séries temporais.

ABSTRACT

Background and Objectives: Female mortality in reproductive age is an event of great magnitude worldwide, but the profile is different among regions of high and low income. The objective of this study was to analyze causes and factors associated with reproductive age women deaths in Piauí, from 2008 to 2012. **Methods:** Descriptive population-based study, with data of all death certificates of women between 10-49 years living in Piauí. Odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI95%) were calculated to assess the association between variables. **Results:** Neoplasms (20.9%), cardiovascular diseases (18.8%), external (18.6%) and maternal causes (5.5%) were the most common basic causes. External and maternal causes predominated in the age group between 10 to 29 years and, from 35 years, neoplasms and cardiovascular diseases. Maternal mortality was more likely to occur among women living in inland municipalities (OR=2.04; CI95% 1.51-2.33), and with up to 50,000 inhabitants (OR=1.33; CI95% 1.16-1.78) and HDI-M < 0.566 (OR=1.42; CI95% 1.34-2.01). **Conclusion:** The pattern of mortality is similar to that found in the Brazilian female population in reproductive age. The main basic causes of death observed can be considered avoidable and intervention measures should be implemented.

Keywords: Maternal mortality. Reproductive health. Health Status Indicators. Time series studies.

Rev. Epidemiol. Controle Infecç. Santa Cruz do Sul, 2018 Out-Dez;8(4):442-449. [ISSN 2238-3360]

Please cite this article in press as: MADEIRO, Alberto Pereira et al. Mortalidade de mulheres em idade fértil no Piauí, Brasil, 2008-2012: causas básicas dos óbitos e fatores associados. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, Santa Cruz do Sul, v. 8, n. 4, out. 2018. ISSN 2238-3360. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/11269>>. Acesso em: 17 jan. 2019. doi:<https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.11269>



RESUMEN

Justificación y objetivos: La muerte de mujeres en edad reproductiva es un evento de gran magnitud en todo el mundo, pero su perfil es distinto entre regiones de alta y baja renta. El presente estudio tuvo como objetivo analizar causas básicas y factores asociados a las muertes de mujeres en edad reproductiva en Piauí, de 2008 a 2012. **Métodos:** Estudio descriptivo y de base poblacional, con datos de todas las declaraciones de muertes de mujeres entre 10 a 49 años registradas en Comité de la Mortalidad Materna en Piauí. Se calcularon *odds ratio* (OR) e intervalos de confianza del 95% (IC95%) para evaluar la asociación entre las variables. **Resultados:** Neoplasias (20,9%), enfermedades cardiovasculares (18,8%), causas externas (18,6%) y maternas (5,5%) fueron las causas básicas más encontradas. Causas externas y maternas predominaron entre 10 a 29 años y, a partir de 35 años, neoplasias y enfermedades cardiovasculares. La mortalidad materna fue más probable en municipios del interior (OR=2,04; IC95% 1,51-2,33), hasta 50.000 habitantes (OR=1,33; IC95% 1,16-1,78) y con IDH-M < 0,566 (OR=1,42; IC95% 1,34-2,01). **Conclusión:** La mortalidad es similar al encontrado en la población femenina brasileña en edad fértil. Las principales causas básicas pueden ser consideradas evitables y medidas de intervención deberían ser implementadas. **Palabras Clave:** Mortalidad materna. Salud reproductiva. Indicadores de Salud. Estudios de series temporales.

INTRODUÇÃO

Existe grande disparidade no perfil da mortalidade de mulheres em idade fértil no mundo. Nos países desenvolvidos, as principais causas são acidentes de trânsito, suicídios e neoplasias malignas da mama que, juntas, representam mais de 25% de todos os óbitos e apenas 6% dos óbitos de mulheres são encontradas entre mulheres de 10 a 49 anos.^{1,2} Por sua vez, nos países em desenvolvimento, a infecção por HIV/ Aids, as causas maternas e a tuberculose são responsáveis por cerca de 50% dos óbitos de mulheres em idade fértil¹, sendo que, entre todas as mulheres, 21% dos óbitos no Sudeste da Ásia e 42% na África ocorrem no período de vida reprodutivo.²

No Brasil, em 2002, as principais causas de morte da população feminina de 10 a 49 anos foram as doenças cardiovasculares, neoplasias e causas externas, com ampla variação da frequência segundo faixas etárias.³ Um estudo que analisou as taxas de mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil, entre 1991 e 2015, observou que houve declínio na taxa padronizada de mortalidade por doença cardiovascular em ambos os sexos.⁴ Apesar do risco de morte ser maior para homens de qualquer grupo etário, a taxa de mortalidade de doenças cerebrovasculares é quase duas vezes maior do que a das doenças isquêmicas do coração nas mulheres entre 1980-2012.⁵ Por sua vez, no período entre 1996 e 2010, houve tendência crescente da mortalidade por neoplasias para mulheres nas regiões Norte e Nordeste, com destaque para as neoplasias da mama, colo do útero e órgãos digestivos.⁶ Mulheres jovens com câncer de mama tendem a apresentar doença mais agressiva do que mulheres mais velhas, culminando com taxas de mortalidade mais elevada.⁷

Desde a década de 1970, houve incremento persistente das causas externas de mortalidade (acidentes e violência) entre as mulheres em idade reprodutiva, com duplicação dos coeficientes de mortalidade por essas causas.⁸ As mortes por motivos violentos foram as principais causas de óbito entre as mulheres de 10 a 29 anos nas capitais brasileiras, em 2002.⁹ Chama a atenção o predomínio dos acidentes de trânsito como primeira causa de morte até os 34 anos de idade, assim como a al-

ta mortalidade por homicídios, mesmo em áreas urbanas do interior do Brasil.¹⁰ Uma pesquisa que analisou 3.086 declarações de óbitos de mulheres em idade fértil realizado na cidade de Campinas - São Paulo, entre os anos de 1985 a 1994, mostrou que as mortes devido a causas externas ocuparam o segundo lugar, perdendo apenas para as doenças do aparelho circulatório. O coeficiente de mortalidade por causas externas manteve-se com incidência superior a 20 óbitos por 100 mil mulheres dos 20 até 49 anos, com pico máximo para o grupo etário de 15 a 19 anos, em que esteve próximo a 30 óbitos por 100.000 mulheres.¹⁰

As mortes maternas geralmente não aparecem entre as dez primeiras causas de óbito entre mulheres no período reprodutivo. No entanto, a gravidade do problema é evidenciada quando se chama atenção para o fato de que a gravidez não é doença, e que, em cerca de 90% dos casos, as mortes maternas são evitáveis. Há consenso de que são as grávidas mais pobres e imersas em ambiente de forte desigualdade social as mais atingidas pela morte durante o ciclo gravídico-puerperal.^{1,3,9} A magnitude da mortalidade materna é utilizada, de forma indireta, também como marcador para inferir as condições de vida e de saúde da população em geral. A grande maioria das mortes de mulheres grávidas acontece em países em desenvolvimento e se presume que cerca de 85% delas seriam evitadas se no pré-natal, durante o parto e puerpério a assistência tivesse sido adequada.^{1,2}

O perfil da mortalidade das mulheres frequentemente reflete a desigualdade social e regional existentes no Brasil. Dados da pesquisa *Saúde Brasil 2014* mostram que as doenças circulatórias foram as mais frequentes causas de óbito em mulheres em idade fértil da região Nordeste, ao passo que as neoplasias foram as mais prevalentes nas demais regiões.¹¹ No entanto, poucos estudos foram realizados sobre o padrão da mortalidade de mulheres no período reprodutivo e nenhum referente à população do Piauí. Uma única pesquisa recente (2015) analisou os determinantes do *near miss* e de mortes maternas em um hospital terciário de Teresina, capital do estado. Nesse estudo, observou-se que as doenças hipertensivas e complicações hemorrágicas foram as principais causas de morbidade materna grave e que o

aborto inseguro foi a causa mais frequente de morte materna. No entanto, cerca de 35% dos casos eram de mulheres oriundas de outros estados, dificultando a análise da RMM pelo local de residência.¹² Esse estudo teve como objetivo analisar as causas básicas e fatores associados aos óbitos de mulheres em idade reprodutiva no Piauí, no período de 2008 a 2012.

MÉTODOS

Realizou-se estudo descritivo de base populacional com dados do Comitê de Mortalidade Materna do estado do Piauí e do Setor de Vigilância do Óbito Materno do município de Teresina, de janeiro de 2008 a dezembro de 2012.

O estado do Piauí está localizado na região meio-norte do Nordeste brasileiro e conta com 224 municípios distribuídos em uma área de 251.611km². Em 2012, a população estimada foi de 3.204.028 habitantes, dos quais 50,9% eram mulheres e, destas, 63,8% estavam em idade reprodutiva. Os indicadores sociais do estado se encontram entre os piores do país, incluindo elevada taxa de analfabetismo (19,3%) e percentual ainda significativo de pessoas abaixo da linha de pobreza (4,2%).¹³

Os dados foram coletados entre agosto de 2015 e julho de 2016, por 02 pesquisadores independentes, utilizando formulário específico para o estudo. Todas as declarações de óbito (DO) de mulheres entre 10 a 49 anos residentes no Piauí foram avaliadas individualmente, com codificação das causas básicas dos óbitos de acordo com a Classificação Internacional de Doenças, na 10ª Revisão (CID-10). As variáveis independentes, oriundas da DO, foram: idade, anos completos de estudo, cor da pele, local do óbito e cidade de residência. Porte do município de residência e Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDH-M) foram obtidos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Para o cálculo dos coeficientes de mortalidade em idade fértil foram utilizadas as estimativas anuais da população do sexo feminino, para o estado do Piauí, por grupos etários de 05 anos, oriundas do Censo Demográfico do Brasil de 2010 e da Contagem da População de 2007. Para o cálculo da razão de mortalidade materna, foi consultado o número de nascidos vivos no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde.

Os coeficientes de mortalidade (CM) foram calculados de acordo com a fórmula:

- CM = número de óbitos, por grupos de causas/ população feminina de 10 a 49 anos x 100.000

A razão de mortalidade materna (RMM), por sua vez, foi obtida pela fórmula:

- RMM = número de óbitos em decorrência de complicações da gravidez, do parto e do puerpério/ número de nascidos-vivos no período estudado x 100.000

Todas as categorias das variáveis foram agrupadas por frequências e percentuais. *Odds ratios* brutos foram calculadas (com intervalos de confiança de 95%) usando modelo de regressão logística para avaliar a associação entre características demográficas e dos municípios com

os coeficientes de mortalidade. Para cada grupo de causa básica (variável dependente) foi realizado modelo de regressão separado e somente dados disponíveis para cada variável foram analisados. O nível de significância estabelecido foi de 5%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Piauí (CAAE nº 15584313.9.0000.5209/ Parecer nº 273.767).

RESULTADOS

Entre 2008 e 2012 morreram 34.579 mulheres no estado do Piauí. Desse total, 4.970 (14,4%) foram de mulheres em idade fértil, ou seja, na faixa etária entre 10-49 anos. A tabela 1 evidencia que neoplasias (20,9%), doenças do aparelho circulatório (18,8%) e causas externas (18,6%) foram responsáveis por quase 2/3 dos óbitos. As mortes no ciclo gravídico-puerperal (mortes maternas) ocuparam o 4º grupo mais frequente (5,5%). Vale destacar que "causas mal definidas" ainda foram encontradas em 3,7% dos casos notificados.

Tabela 1. Grupos de causas básicas (capítulo do CID-10) de mortalidade de mulheres de 10 a 49 anos. Piauí, 2008 a 2012.

Grupos de causas	N	%
Neoplasias (cap. II)	1.039	20,9
Doenças do aparelho circulatório (cap. IX)	934	18,8
Causas externas de morbidade e de mortalidade (cap. XX)	922	18,6
Gravidez, parto e puerpério (cap. XV)	273	5,5
Doenças infecciosas e parasitárias (cap. I)	270	5,4
Doenças do aparelho digestivo (cap. XI)	268	5,4
Doenças do aparelho respiratório (cap. X)	249	5,0
Doenças endócrinas (cap. IV)	228	4,6
Doenças do sistema nervoso (cap. VI)	179	3,6
Doenças do aparelho geniturinário (cap. XIV)	99	2,0
Doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos (cap. III)	85	1,7
Doenças do sistema osteomuscular e tecido conjuntivo (cap. XIII)	84	1,6
Mal definidas (cap. XVIII)	183	3,7
Outras causas (cap. V, VIII, XII, XVII e XXI)	157	3,2
TOTAL	4.970	100

A tabela 2 detalha as principais causas básicas dos 04 grupos mais frequentes de óbito no período. Dentre as neoplasias, a causa básica de morte que se destacou foi por câncer de mama (23,6%), seguida pela neoplasia no colo do útero (17,1%). Já entre as doenças circulatórias predominaram acidente vascular cerebral (39,1%) e infarto agudo do miocárdio (26,7%). Os mais frequentes determinantes das causas externas de óbito foram acidentes de trânsito (49,3%), homicídios (22,8%) e suicídios (18,9%). As doenças hipertensivas (30,0%), desordens hemorrágicas (13,3%) e complicações do aborto (9,2%) foram as mais comuns causas de morte entre as gestantes e puérperas.

Tabela 2. Grupos de causas básicas (capítulo do CID-10) de mortalidade de mulheres de 10 a 49 anos. Piauí, 2008 a 2012.

Causas básicas de óbito	N	%
Neoplasias (n=1.039) - capítulo II		
Neoplasia maligna de mama (C50)	245	23,6
Neoplasia maligna do colo do útero (C53)	178	17,1
Neoplasia maligna de estômago (C16)	92	8,8
Neoplasia maligna de ovário (C56)	88	8,4
Neoplasia maligna de brônquios e pulmões (C34)	57	5,5
Outras	379	36,5
Doenças do aparelho circulatório (n=934) - capítulo IX		
Acidente vascular cerebral (I60-I64)	365	39,1
Infarto agudo do miocárdio (I20-I25)	239	25,6
Insuficiência cardíaca (I50)	87	9,3
Hipertensão arterial sistêmica (I10-I15)	81	8,7
Doenças valvares (I01-I09/I33-I39)	46	4,9
Outras	116	12,4
Causas externas (n=922) - capítulo XX		
Acidentes de transporte (V01-V99)		
Motociclista traumatizado em um acidente de transporte (V20-V29)	203	22,0
Pedestre traumatizado em um acidente de transporte (V01-V09)	93	10,1
Ocupante de um automóvel traumatizado (V40-V49)	51	5,5
Outros	108	11,7
Homicídios (X95-Y09)		
Agressões por objeto cortante/ penetrante/ contundente (X99-Y00)	113	12,3
Agressões por arma de fogo (X93-X95)	61	6,6
Outras	36	3,9
Suicídios (X60-X84)		
Afogamento e submersão acidentais (W65-W74)	32	3,5
Outras causas externas	51	5,5
Gravidez, parto e puerpério (n=273) - capítulo XV		
Causas obstétricas diretas		
Doenças hipertensivas (O12-O16)	82	30,0
Hemorragias (O469, O479, O720-O723)	36	13,3
Aborto (O00-O08)	25	9,2
Infecções (O85, O860 - O868)	21	7,7
Outras	26	9,5
Causas obstétricas indiretas		
Doenças cardíacas	10	3,7
AIDS (B20-B24)	08	2,9
Doenças do sangue	05	1,8
Outras	20	7,3
Causas não especificadas (O95)		
	40	14,7

O conjunto de causas externas foi a mais frequente razão de óbitos entre 10 e 29 anos, com coeficientes de mortalidade estáveis e geralmente com valores acima de 15 mortes/100.000 mulheres. Ganham destaque os óbitos por complicações na gestação, parto e puerpério, que ocuparam a segunda causa de morte no grupo entre 15 e 29 anos, com pico máximo no grupo etário de 20-24 anos. A partir da faixa etária de 35-39 anos houve aumento continuado dos coeficientes de mortalidade por neoplasias e doenças cardiovasculares, sendo a primeira e segunda causas de óbito até os 49 anos, respectivamente (Gráfico 1).

À medida que a faixa etária se eleva maiores foram as frequências de morte por neoplasias (81,8% entre 30-49 anos) e distúrbios do aparelho circulatório (86,7% entre 30-49 anos), ao passo que houve concentração mais alta de mulheres mais jovens na mortalidade por causas externas (78,4% entre 15-39 anos) e por causas maternas (90,8% entre 15-39 anos). Mulheres com baixa escolaridade (analfabetas e com 01 a 07 anos de estudo) e pardas representaram o contingente mais prevalente das 04 principais causas de óbito. A maior parte dos óbitos ocorreu no hospital, exceto por causas externas (30,2%). As mortes maternas foram mais frequentes em mulheres oriundas do interior do estado (80,6%) e residentes em municípios com até 50.000 habitantes (61,1%) e com baixo IDH-M (64,5%) (Tabela 3).

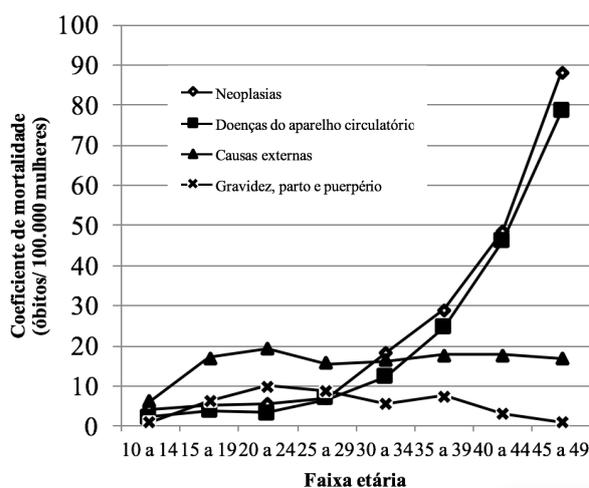


Gráfico 1. Coeficientes de mortalidade de mulheres de 10 a 49 anos, de acordo com causas básicas (CID-10) e faixa etária. Piauí, 2008 a 2012.

Tabela 3. Características sociodemográficas de acordo com as 04 principais causas de óbitos de mulheres em idade fértil. Piauí, 2008-2012.

Características	Neoplasias		Doenças do aparelho respiratório		Causas externas		Gravidez, parto e puerpério	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Faixa etária (anos)								
10-14	35	3,4	18	1,9	45	4,9	6	2,2
15-19	41	3,9	27	2,9	119	12,9	46	16,8
20-29	113	10,9	79	8,5	401	43,5	126	46,2
30-39	275	26,5	210	22,5	203	22,0	76	27,8
40-49	575	55,3	600	64,2	154	16,7	19	7,0

Escolaridade (em anos concluídos)ⁱ									
Nenhuma	109	10,5	119	12,7	92	10,0	29	10,6	
1 a 7	489	47,1	475	50,9	455	49,3	128	46,9	
8 a 12	183	17,6	178	19,1	224	24,3	55	20,1	
Mais de 12	121	11,6	68	7,3	92	10,0	28	10,3	
Cor/raçaⁱⁱ									
Branca	207	19,9	158	16,9	195	21,1	33	12,1	
Preta	85	8,2	83	8,9	68	7,4	32	11,7	
Amarela	13	1,3	16	1,7	5	0,5	2	0,7	
Parda	631	60,7	603	64,6	619	67,1	184	67,4	
Indígena	16	1,5	10	1,1	7	0,8	3	1,1	
Local de óbito									
Residência	267	25,7	264	28,2	219	23,8	26	9,5	
Hospital	742	71,4	632	67,7	279	30,2	232	85,0	
Outras	30	2,9	38	4,1	424	46,0	15	5,5	
Cidade de residência									
Capital	375	36,1	295	31,6	278	30,2	53	19,4	
Interior	664	63,9	639	68,4	644	69,8	220	80,6	
Porte do município de residência (habitantes)									
Até 20.000	145	13,9	144	15,4	97	10,5	82	30,0	
20.001 a 50.000	249	24,0	231	24,7	102	11,1	85	31,1	
50.001 a 100.000	212	20,4	215	23,0	352	38,2	40	14,7	
Mais de 100.000	433	41,7	344	36,9	371	40,2	66	24,2	
IDH-M									
0,485 a 0,546	166	16,0	121	13,0	111	12,0	89	32,6	
0,547 a 0,565	219	21,1	248	26,5	148	16,1	87	31,9	
0,566 a 0,591	241	23,2	242	25,9	331	35,9	28	10,2	
0,592 a 0,751	413	39,7	323	34,6	332	36,0	69	25,3	
TOTAL	1.039	100	934	100	922	100	273	100	

Legenda: i. Faltaram dados em 323 casos (10,2%); ii. Faltaram dados em 198 casos (6,3%).

Tabela 4. Odds ratio da associação entre características sociodemográficas e causas de óbitos de mulheres em idade fértil. Piauí, 2008-2012.

Características	Neoplasias OR (IC95%) ^a	Doenças do aparelho circulatório OR (IC95%) ^a	Causas externas OR (IC95%) ^a	Gravidez, parto e puerpério OR (IC95%) ^a
Idade < 30 anos				
Sim	0,51 (0,42-1,01)	0,47 (0,31-1,07)	1,57 (1,28-1,84) ^b	1,76 (1,33-1,91) ^b
Não	1,00	1,00	1,00	1,00
Escolaridade < 8 anos				
Sim	1,37 (0,92-1,56)	1,48 (0,96-1,63)	1,34 (0,88-1,55)	1,30 (0,90-1,56)
Não	1,00	1,00	1,00	1,00
Raça branca				
Sim	0,61 (0,51-1,07)	0,55 (0,36-1,09)	0,50 (0,37-1,11)	0,46 (0,29-1,00)
Não	1,00	1,00	1,00	1,00
Óbito no hospital				
Sim	1,44 (0,97-1,65)	1,68 (0,86-1,94)	0,62 (0,43-1,05)	1,68 (0,94-1,93)
Não	1,00	1,00	1,00	1,00
Residência fora da capital				
Sim	0,89 (0,77-1,21)	0,75 (0,49-1,27)	0,69 (0,44-1,06)	2,04 (1,51-2,33) ^b
Não	1,00	1,00	1,00	1,00
Município com até 50.000 habitantes				
Sim	0,74 (0,52-1,11)	0,83 (0,62-1,09)	0,51 (0,39-1,02)	1,33 (1,16-1,78) ^b
Não	1,00	1,00	1,00	1,00
Município com IDH-M^c < 0,566				
Sim	0,88 (0,59-1,04)	0,70 (0,47-1,12)	0,63 (0,48-1,04)	1,42 (1,34- 2,01) ^b
Não	1,00	1,00	1,00	1,00

Legenda: a. Odds ratio (intervalo de confiança 95%); b. Valor de p < 0,05; c. Índice de Desenvolvimento Humano Municipal.

Mulheres com idade inferior a 30 anos tem mais chance de morrer por causas externas (OR=1,57; IC95% 1,28-1,84) e causas maternas (OR=1,76; IC95% 1,33-1,91) comparadas àquelas acima de 30 anos. A mortalidade de mulheres por causas relacionadas à gravidez, parto e puerpério é mais provável entre aquelas que residem em municípios do interior do estado (OR=2,04; IC95% 1,51-2,33), com até 50.000 habitantes (OR=1,33; IC95% 1,16-1,78) e com IDH-M < 0,566 (OR=1,42; IC95% 1,34-2,01) (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Dada a crescente participação feminina no processo produtivo, os óbitos de mulheres em idade fértil são um importante problema de saúde pública. Dados prévios de mortalidade de mulheres em idade fértil não são existentes no Piauí e, por esse motivo, inexistem parâmetros de comparação. Os resultados demonstram que, no período estudado, as principais causas básicas de óbito no estado (neoplasias, doenças cardiovasculares e causas externas) são semelhantes às encontradas em outras localidades do Brasil, exceto pela maior frequência de mortes maternas (4ª causa).^{3,9,10,14} Em geral, a mortalidade materna não está entre as 5 ou 10 principais causas de mortes de mulheres em idade fértil.

O câncer de mama e o câncer do colo do útero foram as neoplasias com maior incidência entre as mulheres piauienses estudadas. Dados recentes demonstram comportamentos distintos entre as taxas de mortalidade dessas duas neoplasias no Brasil. Ao passo em que se observa aumento nas taxas de mortalidade por câncer de mama no país como um todo, tem havido tendência decrescente da mortalidade para o câncer do colo do útero.^{15,16} No entanto, nas regiões Norte e Nordeste, a mortalidade por câncer do colo do útero ainda segue aumentando, como evidencia um estudo que caracterizou incremento na tendência nas taxas de mortalidade por câncer do colo do útero no Piauí entre 2000 e 2011.¹⁶ Tendo em vista a alta frequência dessas duas neoplasias como causa de óbito de mulheres em idade fértil, é possível especular que tem ocorrido retardo no diagnóstico precoce e demora na instituição da terapêutica adequada no estado.

Ainda que se observe tendência de queda na taxa de mortalidade entre 1980 e 2012, as doenças cardiovasculares ainda são a principal causa de morte na população brasileira.⁵ Isoladamente, no presente estudo, as doenças cerebrovasculares e as doenças do coração foram a primeira e terceira causa de morte entre mulheres em idade fértil, respectivamente. Existem dados consistentes que mostram que a redução da mortalidade por doenças isquêmicas é menor para adultos jovens e notadamente para mulheres, em especial para regiões com grande desigualdade social e baixa escolaridade, como é o caso do Piauí.¹⁷ Hipertensão arterial, dislipidemias, tabagismo e diabetes são conhecidos fatores de risco para doenças cardiovasculares como um todo e é consenso que seu controle contribui diretamente para o decréscimo da

mortalidade.² Os resultados da última Pesquisa Nacional de Saúde (2013) mostraram pior desempenho das regiões Norte e Nordeste para o diagnóstico e tratamento dos mais importantes fatores de risco para as doenças cardiovasculares. O estado do Piauí esteve entre aqueles com mais baixo consumo de frutas e verduras, menor frequência de atividade física, menor uso de alguma medicação anti-hipertensiva e menos verificação periódica da dosagem de glicose, colesterol e triglicérides.¹⁸

A partir da década de 1980 as causas externas se estabeleceram como segunda causa de morte no país, principalmente em grandes centros urbanos.¹⁹ A vulnerabilidade é maior para os homens (8 homens para cada 1 mulher), porém tem se observado aumento das taxas brutas de óbitos por causas externas entre as mulheres na última década.^{11,20} Além disso, também como observado nesse estudo, é a primeira causa de morte entre mulheres entre mulheres de 15 a 35 anos. Em todos os estudos há destaque para as mortes decorrentes de acidentes de transporte terrestre, homicídios e suicídios, geralmente nessa ordem de frequência.^{10,11,19,20} No presente estudo, chamou a atenção o fato de que quase metade (49,3%) dos óbitos por causas externas foi causada por acidentes de trânsito e que, destes, mais de 1/5 (22%) ocorreu por acidentes de motocicletas. Esses dados são coerentes com aqueles observados em pesquisa que analisou a tendência de mortalidade por acidentes de transporte terrestre no Brasil entre 2000 a 2010, mostrando aumento continuado das mortes no trânsito de ocupantes de motocicletas nos estados da região Nordeste – o Piauí esteve entre os 10 estados brasileiros com taxas mais elevadas.⁸ Embora não se possa inferir sobre fatores causais, o aumento exponencial da frota de motocicletas, o crescimento da renda da população e a associação entre álcool e direção podem contribuir para essas altas taxas de morte, inclusive entre as mulheres.⁸

Neste estudo, os determinantes mais frequentes das mortes maternas foram as doenças hipertensivas, hemorragias e complicações do aborto, corroborando o achado de que a maior parte das mortes maternas brasileiras são ainda associadas a causas obstétricas diretas e evitáveis.^{3,9,21,22} Há ampla concordância que os fatores determinantes das mortes maternas atuam em níveis diversos, englobando tanto questões individuais – como a escolaridade e autonomia da mulher – como a disponibilidade de serviços de saúde adequados.¹ No entanto, a baixa qualidade de assistência à gestação e ao parto, explicitada pela demora na detecção precoce das complicações e retardo no uso de intervenções apropriadas, é um ponto central na questão da morbimortalidade materna.^{1,2} O emprego oportuno do sulfato de magnésio na prevenção e tratamento da eclâmpsia e a utilização sistemática da ocitocina imediatamente após o parto, por exemplo, são estratégias de ação simples e seguras que poderiam reduzir as principais causas de mortalidade materna no país.¹

Um importante achado desse estudo foi que houve maior chance de morrer por causas maternas entre mulheres que residiam em cidades com menos de 50.000

habitantes, com baixo IDH-M e no interior do estado, o que sugere dificuldade de acesso a serviços de saúde estruturados para assistência à gestação e ao parto. Ainda que não se possa afirmar com os dados disponíveis, parece razoável supor que nas áreas rurais menos desenvolvidas do estado existam hospitais menos equipados e equipes de saúde com menor treinamento para lidar com emergências obstétricas ou mesmo assistência ao parto de baixo risco. A grande distância entre a residência da mulher e o serviço de saúde mais próximo, a ausência de sangue e derivados no hospital e a pequena disponibilidade de médicos com habilidades para realizar anestesias e cesáreas são algumas das barreiras que podem estar envolvidas nas mortes maternas em áreas rurais.^{1,2} A julgar pela magnitude das mortes maternas no interior do estado, é possível imaginar que as mulheres podem ter dificuldade de chegar ao serviço de saúde e, uma vez no hospital, podem receber com atraso ou mesmo não receber a assistência necessária.

Mesmo considerando que, no Piauí, praticamente todas as mulheres passem por pelo menos uma consulta de pré-natal, que a grande maioria dos partos ocorra em instituições de saúde e cerca de 90% deles sejam assistidos por médicos, as taxas de mortalidade materna ainda são elevadas e sem redução desde a última década.²³ Em cenários como esse, as ações deveriam ser intensificadas na melhoria da qualidade da assistência à gestação e ao parto, com foco nas mulheres pobres, residentes em áreas rurais e de baixa escolaridade. Por outro lado, o fortalecimento dos sistemas de informação em saúde, principalmente sob a forma de auditorias institucionais e pesquisas para diagnosticar e solucionar problemas já existentes, também deve ser levado em conta para redução dos óbitos maternos. O reflexo direto dessa busca de informação no cotidiano dos serviços de saúde seria o aprimoramento da prática clínica e deflagrar a mudança do comportamento profissional.

Existem limitações no presente estudo, principalmente relacionadas à qualidade de informação do registro de óbito. Ainda que possam ocorrer erros na digitação das informações, o preenchimento inadequado das declarações de óbito é considerado o principal fator que altera a confiabilidade dos dados do Sistema de Informação de Mortalidade, tanto por erros na classificação do tipo de óbito como da causa básica de morte.^{3,11,24} Sabe-se que, apesar da melhora progressiva na última década, ainda existem grandes discrepâncias regionais em relação à qualidade das informações coletadas no SIM, tendo as regiões Norte e Nordeste os piores indicadores.²⁴ Neste estudo, a proporção de causas mal definidas de óbito (3,7%) foi considerada aceitável, porém a proporção de mortes maternas por causas não especificadas (14,7%) mostrou-se elevada. Uma hipótese para esse fato é que, em geral, apenas os eventos terminais são discriminados, sem o correto preenchimento da causa básica ou mesmo sem referência ao estado gestacional, com mascaramento das taxas de mortalidade por causas específicas.

O conhecimento da magnitude da mortalidade, bem como as causas básicas de óbito e a localidade

que mais incidem, pode ser uma ferramenta para desenvolvimento de políticas públicas focadas na saúde das mulheres de determinada população. Os resultados obtidos demonstram que as principais causas de óbito de mulheres em idade reprodutiva no Piauí estão determinadas, de um lado, por doenças crônicas não transmissíveis comuns em locais mais desenvolvidos – como as neoplasias e doenças cardiovasculares – e, do outro, por complicações da gestação e do parto, típicas de regiões mais pobres. Além disso, há desigualdade na distribuição do óbito materno dentro do estado, com maior chance de morte entre as mulheres que residem em pequenas cidades do interior, onde o acesso aos serviços de saúde é provavelmente menor.

O tema da saúde das mulheres deveria fazer parte prioritária da agenda de toda sociedade, uma vez que medidas de intervenção realizadas nos anos reprodutivos terão impacto nas próximas gerações. No Piauí, por exemplo, é possível que muitas das mortes maternas poderiam ser evitadas se as mulheres pudessem contar com profissionais qualificados nos serviços de saúde e medicamentos necessários para prevenir e tratar complicações. Ou, ainda, que o acesso ao programa de rastreamento pudesse diminuir o grande número de mulheres que ainda morrem por câncer do colo do útero. Os dados do estudo reforçam a importância de fortalecer os sistemas de saúde do estado para que sejam melhor orientados para atender as necessidades das mulheres.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Fundação de Amparo à Pesquisa do Piauí (FAPEPI) pelo financiamento do estudo.

REFERÊNCIAS

1. Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2(6):e323-33. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X
2. Brown NJ, Platt MP, Beattie RM. Women, children, and global public health: beyond the millennium development goals. *BMJ* 2015;350:h1755. doi: 10.1136/bmj.h1755
3. Laurenti R, Mello-Jorge MH, Gotlieb SLD (Org.). *Mortalidade de mulheres de 10 a 49 anos, com ênfase na mortalidade materna*. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
4. Malta DC, França E, Abreu DMX, et al. Mortality due to noncommunicable diseases in Brazil, 1990 to 2015, according to estimates from the Global Burden of Disease Study. *Sao Paulo Med J* 2017;135(3):213-21. doi: 10.1590/1516-3180.2016.0330050117
5. Mansur AP, Favarato D. Trends in mortality rate from cardiovascular disease in Brazil, 1980-2012. *Arq Bras Cardiol* 2016;107(1): 20-5. doi: 10.5935/abc.20160077
6. Barbosa IR, Souza DL, Bernal MM, et al. Cancer mortality in Brazil: temporal trends and predictions for the year 2030. *Medicine* 2015;94(16):e796. doi: 10.1097/MD.0000000000000746
7. Johnson RH, Chein FL, Bleyer A. Incidence of breast cancer with

- distant involvement among women in the United States, 1976 to 2009. *JAMA* 2013;309(8):800-5. doi: 10.1001/jama.2013.776
8. Morais-Neto OL, Andrade AL, Guimarães RA, et al. Regional disparities in road traffic injuries and their determinants in Brazil, 2013. *Int J Equity Health* 2016;15(1):142. doi: 10.1186/s12939-016-0433-6
 9. Laurenti R, Mello-Jorge MHP, Gotlieb SLD. A mortalidade materna nas capitais brasileiras: algumas características e estimativa de um fator de ajuste. *Rev Bras Epidemiol* 2004;7(4):449-60. doi: 10.1590/S1415-790X2004000400008
 10. Faúndes A, Parpinelli MA, Cecatti JG. Mortalidade de mulheres em idade fértil em Campinas, São Paulo (1985-1994). *Cad Saude Pública* 2000;16(3):671-9. doi: 10.1590/S0102-311X2000000300015
 11. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Saúde Brasil 2014: uma análise da situação de saúde e das causas externas. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
 12. Madeiro AP, Rufino AC, Lacerda EZG, et al. Incidence and determinants of severe maternal morbidity: a transversal study in a referral hospital in Teresina, Piauí, Brazil. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:210. doi: 10.1186/s12884-015-0648-3
 13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (BR). Pesquisa Nacional por Amostras de Domicílios - 2012 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE [citado 06 nov 2018]. Disponível em: <https://ww2.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=pi>
 14. Albuquerque RM, Cecatti JG, Hardy EE, et al. Causas e fatores associados à mortalidade de mulheres em idade reprodutiva em Recife, Brasil. *Cad Saúde Pública* 1998;14(Supl. 1):41-48. doi: 10.1590/S0102-311X1998000500013
 15. Vale DB, Sauvaget C, Muwonge R, et al. Disparities in time trends of cervical cancer mortality rates in Brazil. *Cancer Causes Control* 2016;27(7):889-96. doi: 10.1007/s10552-016-0766-x
 16. Madeiro A, Rufino AC, Brandão NS, et al. Tendências da mortalidade por câncer do colo do útero no Piauí, 2000-2011. *Cad Saúde Coletiva* 2016;24(3):282-5. doi: 10.1590/1414-462x201600030026
 17. Baena CP, Chowdhury R, Schio NA, et al. Ischaemic heart disease deaths in Brazil: current trends, regional disparities and future projections. *Heart* 2013;99(18):1359-64. doi: 10.1136/heartjnl-2013-303617
 18. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde 2013. Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas [Internet]. 2013 [citado 2016 out]. Disponível em: <ftp://ftp.ibge.gov.br/PNS/2013/pns2013.pdf>.
 19. Souza ER, Lima MLC. Panorama da violência urbana no Brasil e suas capitais. *Cienc Saude Coletiva* 2006;11(Sup.):1211-22. doi: 10.1590/S1413-81232006000500011
 20. Moura EC, Gomes R, Falcão MTC, et al. Gender inequalities in external cause mortality in Brazil. *Cienc Saude Coletiva* 2015;20(3):779-88. doi: 10.1590/1413-81232015203.11172014
 21. Morse ML, Fonseca SC, Barbosa MD, et al. Mortalidade materna no Brasil: o que mostra a produção científica nos últimos 30 anos? *Cad Saúde Pública* 2011;27(4):623-38. doi: 10.1590/S0102-311X2011000400002
 22. Kassebaum NJ, Bertozzi-Villa A, Coggeshall MS, et al. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384(9947):980-1004. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60696-6
 23. Ministério da Saúde (BR). Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Indicadores de cobertura [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2012 [citado 2016 nov 02]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?idb2012/f06.def>
 24. França E, Abreu DX, Rao C, et al. Evaluation of cause-of-death statistics for Brazil, 2002-2004. *Int J Epidemiol* 2008;37(4):891-901. doi: 10.1093/ije/dyn121

Sepse tardia em Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal

Late-onset sepsis in a Neonatal Intensive Care Unit

Sepse tardía en Unidad de Tratamiento Intensivo Neonatal

<https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.11581>

Recebido em: 18/01/2018

Aceito em: 13/04/2018

Disponível online: 08/10/2018

Autor Correspondente:

*Tatiana Kurtz

kurtz@unisc.br

Av. Independência, 2293 - Universitário, Santa Cruz do Sul/RS. CEP: 96815-010.

Angélica Cristine Feil,¹ <http://orcid.org/0000-0001-6906-9266>

*Tatiana Kurtz,¹ <http://orcid.org/0000-0003-2124-711X>

Paola de Oliveira Abreu,¹ <http://orcid.org/0000-0002-9604-1055>

Juliana Cechinato Zanotto,¹ <http://orcid.org/0000-0003-4438-7238>

Letícia Schneider Selbach,¹ <http://orcid.org/0000-0003-3900-3463>

Marina Fernandes Bianchi,¹ <http://orcid.org/0000-0003-3900-3463>

Leonardo Silveira Nascimento,¹ <http://orcid.org/0000-0003-3900-3463>

Tássia Callai,¹ <http://orcid.org/0000-0003-3900-3463>

Jaqueline Kniphoff dos Santos.¹ <http://orcid.org/0000-0003-3900-3463>

¹Universidade de Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

RESUMO

Justificativa e Objetivos: É essencial conhecer os microrganismos presentes em hemoculturas de pacientes pediátricos internados para uma melhor escolha da terapêutica antibiótica. Dessa forma, este trabalho tem como objetivo verificar a associação entre parâmetros clínicos e epidemiológicos com o desenvolvimento de sepsse neonatal tardia em pacientes internados em um serviço de pediatria de um hospital do sul do Brasil. **Métodos:** Estudo transversal, descritivo, retrospectivo e qualiquantitativo que utilizou dados secundários oriundos dos prontuários de pacientes que apresentaram critérios clínicos para sepsse neonatal, internados na Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal (UTIN) do Hospital Santa Cruz. **Resultados:** Dos 588 pacientes internados na UTIN do Hospital Santa Cruz no período de 01/01/2013 a 31/12/2015, 123 recém-nascidos (RNs) preencheram os critérios para sepsse neonatal tardia. Destes, 59 (47,97%) apresentaram hemocultura positiva, o que foi mais frequente em RNs prematuros (39,84%) e de baixo peso (43,90%), embora não tenha havido associação estatisticamente significativa entre estes fatores e hemocultura positiva. Dentre os possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de sepsse neonatal, o uso de ventilação mecânica ($p=0,005$), realização de cirurgia ($p=0,019$) e permanência no hospital por mais de um mês ($p=0,001$) apresentaram associação estatística com hemocultura positiva. Os microrganismos presentes em maior frequência nas hemoculturas foram os estafilococos coagulase-negativa (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus* e *S. haemolyticus*), encontrados em 35,71% das hemoculturas analisadas. **Conclusão:** O estudo evidenciou maior prevalência de sepsse neonatal tardia em RNs prematuros e de baixo peso, que necessitaram de maiores cuidados e foram submetidos a maior manipulação durante a permanência na UTIN. Procedimentos invasivos e longa permanência hospitalar se associaram significativamente com hemocultura positiva, corroborando com o descrito na literatura.

Descritores: Sepsse Neonatal. Pediatria. Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

ABSTRACT

Background and Objectives: It is essential recognize the microorganisms present in hemoculture in pediatric patients internees for a better choice of antibiotic therapy. In this way, this work aims assess the association between clinical and epidemiological parameters with the onset of late neonatal sepsis in hospitalized patients, in a pediatric service of the south of Brazil. **Methods:** A cross-sectional, descriptive, retrospective, qualitative and quantitative study that used secondary data from the files of patients which presented clinical criteria indicating neonatal sepsis, that were hospitalized in the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) at Hospital Santa Cruz. **Results:** Out of the 588 patients hospitalized in the NICU from 01/01/2013 to 12/31/2015, 123 newborns (NBs) filled the criteria for late neonatal sepsis. Out of these, 59 (47,97%) presented with positive hemoculture, which was more frequent in preterms NBs (39,84%) and low birth weight

Rev. Epidemiol. Controle Infecç. Santa Cruz do Sul, 2018 Out-Dez;8(4):450-456. [ISSN 2238-3360]

Please cite this article in press as: Feil, Angélica Cristine et al. Sepsse tardia em Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, Santa Cruz do Sul, v. 8, n. 4, out. 2018. ISSN 2238-3360. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/11581>>. Acesso em: 17 jan. 2019. doi:<https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.11581>



(43,90%), although there was no statistically significant association between these factors and positive hemoculture. From the possible risk factors for the onset of neonatal sepsis, mechanical ventilation ($p=0,005$), having performed surgery ($p=0,019$) and in-hospital stay longer than a month ($p=0,001$) showed statistical association with positive hemoculture. The microorganisms that were the most frequent were the coagulase-negative staphylococci (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus* and *S. haemolyticus*), found in 37,71% of the analyzed hemocultures. **Conclusion:** This study showed higher prevalence of neonatal sepsis on premature NBs and on low-weight NBs that required higher care and suffered invasive procedures during the stay in the NICU. Invasive procedures and long hospital stay were significantly associated with positive hemoculture, corroborating with that described in the literature.

Keywords: Neonatal Sepsis. Pediatrics. Intensive Care Units Neonatal.

RESUMEN

Justificación y objetivos: Es esencial conocer los microorganismos presentes en las hemoculturas de pacientes pediátricos internados para una mejor elección de la terapia antibiótica. De esta forma, este trabajo tiene como objetivo verificar la asociación entre parámetros clínicos y epidemiológicos con el desarrollo de sepsis neonatal tardía en pacientes internados en un servicio de pediatría de un hospital del sur de Brasil. **Métodos:** Estudio transversal, descriptivo, retrospectivo y cualitativo que utilizó datos secundarios oriundos de los prontuarios de pacientes que presentaron criterios clínicos para sepsis neonatal, internados en la Unidad de Tratamiento Intensivo Neonatal (UTIN) del Hospital Santa Cruz. **Resultados:** De los 588 pacientes internados en la UTIN del Hospital Santa Cruz en el período de 01/01/2013 a 31/12/2015, 123 recién nacidos (RNs) cumplieron los criterios para sepsis neonatal tardía. De estos, 59 (47,97%) presentaron hemocultura positiva, lo que fue más frecuente en RNs prematuros (39,84%) y de bajo peso (43,90%), aunque no hubo asociación estadísticamente significativa entre estos factores y hemocultura positiva. Entre los posibles factores de riesgo para el desarrollo de sepsis neonatal, el uso de ventilación mecánica ($p=0,005$), realización de cirugía ($p=0,019$) y permanencia en el hospital por más de un mes ($p=0,001$) presentaron asociación estadística con hemocultura positiva. Los microorganismos presentes en mayor frecuencia en los hemocultivos fueron los estafilococos coagulasa-negativos (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus* y *S. haemolyticus*), encontrados en el 35,71% de los hemocultivos analizados. **Conclusión:** El estudio evidenció mayor prevalencia de sepsis neonatal tardía en RNs prematuros y de bajo peso, que requirieron mayores cuidados y fueron sometidos a mayor manipulación durante la permanencia en la UTIN. Los procedimientos invasivos y larga permanencia hospitalaria se asociaron significativamente con hemocultura positiva, corroborando con lo descrito en la literatura.

Palabras Clave: Sepsis Neonatal. Pediatría. Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal.

INTRODUÇÃO

A sepse neonatal é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em RNs, tanto pré-termo quanto a termo, seja em países em desenvolvimento como nos desenvolvidos.¹ Trata-se de uma síndrome complexa, de origem infecciosa, causada pela resposta inflamatória sistêmica descontrolada do indivíduo, sendo caracterizada por sinais e sintomas inespecíficos.^{2,3} Essa enfermidade engloba várias infecções sistêmicas do RN, como septicemia, meningite, pneumonia, artrite e osteomielite.⁴

A identificação da sepse neonatal continua a ser desafiadora. Atualmente, a combinação de fatores de risco materno e neonatais, sinais e sintomas clínicos, exame físico e exames laboratoriais são utilizados.⁵ A confirmação é realizada pelo isolamento do agente causal de um local de corpo normalmente estéril (sangue, líquido, urina e líquido pleural, articular e peritoneal).⁶ A determinação desses fatores é essencial na escolha da antibioticoterapia, que é parte central no manejo dessa condição.⁷

A observação e o cuidado de pacientes nas UTINs e pediátricas têm evidenciado a variabilidade nos sinais e sintomas da sepse, de acordo com as diferentes faixas etárias do paciente, não se restringindo, apenas, a desvios de algumas variáveis fisiológicas.²

Com base no momento da infecção, a sepse no RN pode ser classificada em precoce e tardia.⁸ Esta classificação ajuda a orientar a terapia antibiótica, pois o modo de transmissão e os organismos predominantes diferem entre estes dois tipos.³

A sepse precoce ocorre nas primeiras 48 a 72 horas

de vida, e a sepse tardia ocorre após as 72 horas de vida.⁹ Alterações motoras, da perfusão periférica, instabilidade térmica, desconforto respiratório além de outros achados como recusa alimentar, irritabilidade, ou a simples impressão de que o RN não parece bem, devem levantar suspeita de um quadro infeccioso.¹

Na sepse precoce, os sintomas apresentam-se nos primeiros 3 dias de vida e comumente está relacionada a fatores maternos pré-natais e do periparto, como febre materna, infecção urinária suspeita ou comprovada (exceto nos casos tratados no início da gestação e resolvidos antes do início do trabalho de parto), colonização por *Streptococcus agalactiae*, ruptura das membranas por mais de 18 horas, presença de corionamnionite, leucorréia, herpes genital, entre outros.¹⁰

A sepse tardia é aquela que ocorre após as primeiras 48 a 72 horas de vida está relacionada a fatores pós-natais e aos múltiplos procedimentos a que os RNs internados em UTIN são submetidos. Os principais agentes etiológicos são aqueles de origem hospitalar, como bactérias Gram-negativas, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase negativa* e os fungos.^{3,10}

Essa síndrome pode determinar no neonato a disfunção ou falência de um ou mais órgãos, ou até um desfecho de óbito ao paciente. Além disso, também está associada ao aumento dos custos médicos, prolongamento da internação hospitalar e resultados potencialmente pobres a longo prazo do desenvolvimento neurológico.¹¹ Portanto, torna-se de extrema importância a necessidade de um diagnóstico precoce, com a finalidade de instituir

as intervenções de alto impacto na morbimortalidade da sepse em tempo adequado.¹² Dessa forma, o objetivo do presente trabalho é verificar a associação entre parâmetros clínicos e epidemiológicos com o desenvolvimento de sepse neonatal tardia em pacientes internados no num serviço de pediatria em um hospital do sul do Brasil.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, descritivo, retrospectivo e qualiquantitativo que utilizou dados secundários oriundos dos prontuários de pacientes internados na UTIN do Hospital Santa Cruz, no período de 01/01/2013 a 31/12/2015.

Considerou-se como portador de sepse neonatal tardia o paciente que apresentou critérios clínicos, tais como: apnéia, dificuldade respiratória, cianose, taquicardia ou bradicardia, má perfusão ou choque, irritabilidade, letargia, hipotonia, convulsões, distensão abdominal, vômitos, resíduo gástrico, hepatomegalia, icterícia inexplicável, instabilidade térmica, petéquias ou púrpura e mal estado geral, e/ou laboratoriais: leucocitose ou leucopenia, a contagem de neutrófilos (neutrofilia ou neutropenia), o desvio para esquerda (96 de neutrófilos jovens > 10%) e a relação neutrófilos imaturos / neutrófilos totais (> 0,2) e PCR indicativos da doença entre o 3º e o 28º dia de vida.⁵ Foram coletadas culturas de sangue em todos os pacientes.

Participaram do estudo todos os RNs internados na UTIN do Hospital Santa Cruz no período de 01/01/2013 a 31/12/2015. Foram excluídos os pacientes que não se enquadraram na faixa etária de diagnóstico de sepse

neonatal tardia (entre 3 e 28 dias completos de vida), que evoluíram com alta ou óbito antes de 48 horas de vida e/ou que não possuíam as informações necessárias para a pesquisa disponíveis no prontuário.

Os dados coletados foram tabulados em planilha do *Microsoft Office Excel 2013* e analisados no programa *IBM SPSS Statistics 22.0*. Para avaliar diferenças de associações entre variáveis categóricas, utilizou-se o teste exato de Fischer para variáveis com duas categorias e o teste do qui-quadrado de Pearson para variáveis com mais de duas categorias. As associações foram expressas por meio da estimativa da *odds ratio* (OR) e de seus respectivos intervalos de confiança (IC) 95%. Foram considerados significativos os resultados cujos IC não incluíssem o valor unitário e os valores de *p* inferiores a 0,05.

O Projeto de Pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Santa Cruz do Sul e aprovado sob o parecer nº 990.532 e CAAE 42629214.7.0000.5343.

RESULTADOS

Dos 588 pacientes internados na UTIN do Hospital Santa Cruz no período de 01/01/2013 a 31/12/2015, 465 foram excluídos por não se enquadrarem nos critérios de sepse neonatal utilizados e citados anteriormente, restando 123 RNs, cujos dados foram analisados. Destes 123 neonatos, 59 (47,97%) apresentaram hemocultura positiva. A tabela 1 apresenta as características da amostra. Não houve associação significativa entre sexo, idade gestacional, peso ao nascimento, tipo de parto e índice de Apgar com o resultado da hemocultura.

Tabela 1. Descrição da amostra e associação entre características neonatais dos pacientes analisados com o resultado da hemocultura (HMC).

Variáveis	Total		HMC+		HMC-		P
	N	%	N	%	N	%	
Sexo							
Masculino	63	51,22	30	24,39	33	26,83	0,540*
Feminino	60	48,78	29	23,58	31	25,20	
Idade gestacional							
22 a 27 semanas	27	21,95	16	13,01	11	8,94	0,065†
28 a 30 semanas	25	20,32	17	13,82	8	6,50	
31 a 33 semanas	35	28,46	16	13,01	19	15,45	
34 a 36 semanas	14	11,38	5	4,07	9	7,32	
≥ 37 semanas	22	17,89	5	4,07	17	13,82	
Peso ao nascimento							
500 a 999 gramas	30	24,39	18	14,63	12	9,76	0,360†
1000 a 1499 gramas	21	17,07	13	10,57	8	6,50	
1500 a 1999 gramas	29	23,58	17	13,82	12	9,76	
2000 a 2499 gramas	17	13,82	6	4,88	11	8,94	
2500 a 2999 gramas	11	8,94	3	2,44	8	6,50	
3000 a 3499 gramas	7	5,69	1	0,81	6	4,88	
3500 a 3999 gramas	7	5,69	1	0,81	6	4,88	
≥ 4000 gramas	1	0,81	0	0,00	1	0,81	

Tipo de parto							
Vaginal	45	36,59	22	17,89	23	18,70%	0,512*
Cesáreo	78	63,41	37	30,08	41	33,33%	
Apgar no 1º minuto							
0 a 3	19	15,45	6	4,88	13	10,57	0,156†
4 a 6	31	25,20	14	11,38	17	13,82	
7	22	17,89	14	11,38	8	6,50	
8 a 10	51	41,46	26	21,14	26	21,14	
Apgar no 5º minuto							
0 a 3	4	3,25	3	2,44	1	0,81	0,608†
4 a 6	12	9,76	3	2,44	9	7,32	
7	16	13,01	9	7,32	7	5,69	
8 a 10	91	73,98	44	35,77	47	38,21	
Total	123	100,00	59	47,97	64	52,03	

*Teste exato de Fischer; † Teste do qui-quadrado de Pearson

Dentre os possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de sepse neonatal tardia, apenas uso de ventilação mecânica ($p=0,005$), realização de cirurgia ($p=0,019$) e permanência no hospital por mais de um mês ($p=0,001$) apresentaram associação estatística com hemocultura positiva. A tabela 2 apresenta a associação entre os fatores de risco analisados e o resultado da hemocultura.

Os microrganismos presentes em maior frequência nas hemoculturas dos pacientes analisados foram os estafilococos coagulase-negativa (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus* e *S. haemolyticus*). A figura 1 mostra a prevalência dos microrganismos encontrados nos 59 neonatos com hemocultura positiva.

Tabela 2. Associação entre fatores de risco e o resultado da hemocultura (HMC).

Fator de Risco	Total		HMC+		HMC-		OR (IC95%)	P*
	N	%	N	%	N	%		
Prematuridade (IG ≤ 36 sem)								
Sim	101	82,11	45	36,59	56	45,53	0,459	0,082
Não	22	17,89	14	11,38	8	6,50	(0,177-1,191)	
Realização de procedimentos invasivos terapêuticos								
Sim	106	86,18	51	41,46	55	44,72	1,043	0,572
Não	17	13,82	8	6,50	9	7,32	(0,374-2,910)	
Uso de ventilação mecânica								
Sim	74	60,16	43	34,96	31	25,20	2,861	0,005
Não	49	39,84	16	13,01	33	26,83	(1,345-6,086)	
Uso de nutrição parenteral								
Sim	73	59,35	40	32,52	33	26,83	1,978	0,098
Não	50	40,65	19	15,45	31	25,20	(0,949-4,120)	
Uso de antibioticoterapia parenteral								
Sim	121	98,37	59	47,97	62	50,41	1,952	0,269
Não	2	1,63	0	0,00	2	1,63	(1,640-2,322)	
Realização de cirurgia								
Sim	11	8,94	9	7,32	2	1,63	(1,153-27,005)	0,019
Não	112	91,06	50	40,65	62	50,41		
Longa permanência hospitalar (mais que 1 mês)								
Sim	62	50,41	41	33,33	21	17,07	4,664	0,001
Não	61	49,59	18	14,63	43	34,96	(2,179-9,985)	
Presença de patologias do trato gastrointestinal								
Sim	15	12,20	7	5,69	8	6,50	0,942	0,568
Não	108	87,80	52	42,28	56	45,53	(0,319-2,781)	

Presença de intercorrências na gestação									
Sim	59	47,97	27	21,95	32	26,02	0,844		0,386
Não	64	52,03	32	26,02	32	26,02	(0,415-1,714)		
Presença de infecção neonatal de diversas etiologias									
Sim	23	18,70	14	11,38	9	7,32	1,901		0,127
Não	100	81,30	45	36,59	55	44,72	(0,754-4,797)		
Presença de outros fatores de risco									
Sim	53	43,09	24	19,51	29	23,58	0,828		0,369
Não	70	56,91	35	28,46	35	28,46	(0,405-1,693)		

*Teste exato de Fischer.

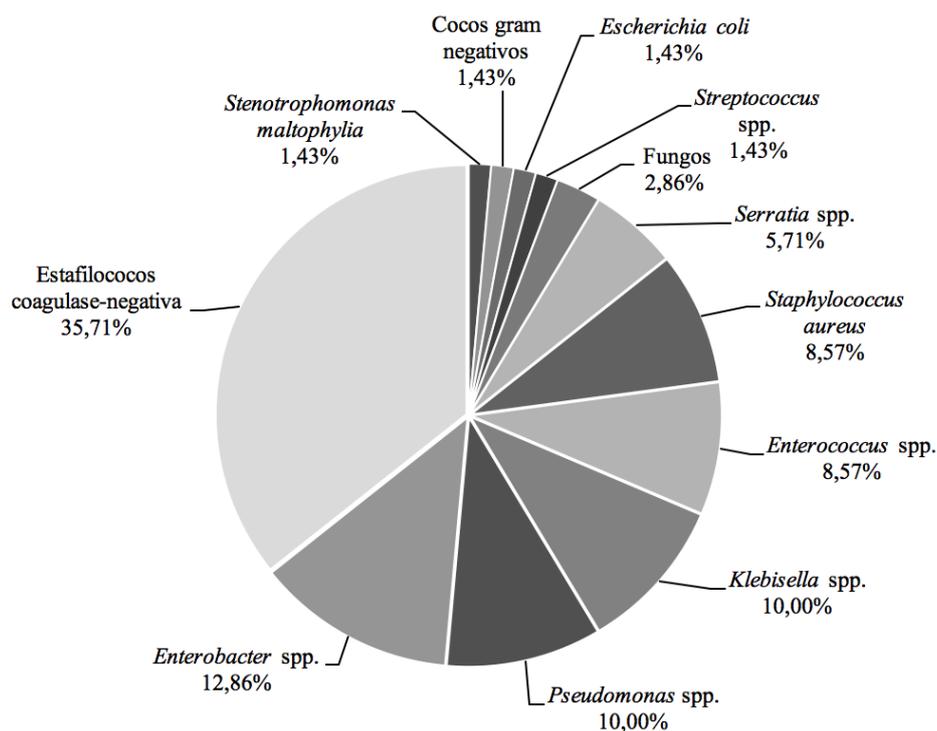


Figura 1. Distribuição dos microrganismos presentes nas hemoculturas dos neonatos analisados.

DISCUSSÃO

A sepse neonatal é uma das principais causas de óbito de RNs em todo o mundo e configura-se como um dos fatores que mais contribui para a elevação do índice de mortalidade neonatal. Muitos fatores contribuem para a alta mortalidade relacionada a sepse, incluindo atraso na identificação e no tratamento do RN, o sobre conhecimento dessa doença, o atraso domiciliar na busca de atendimento especializado e a falta de acesso a profissionais adequadamente treinados.¹³ Cabe salientar que óbitos neonatais podem ocorrer na comunidade, sem que o RN tenha contato com os serviços de saúde adequados. A incidência de sepse neonatal atinge cinco

milhões de óbitos em RN, sendo sua maioria evidenciada em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, como o Brasil. Os pacientes mais acometidos são os RN de baixo peso submetidos a procedimentos invasivos durante o período de permanência na UTIN, sendo que nosso estudo confirma dados descritos em literatura. Nesse sentido, a investigação dos fatores de risco para a sepse neonatal é importante para a implementação de medidas que qualifiquem a assistência prestada ao RN, e principalmente, a prevenção de riscos relativos à exposição aos patógenos causadores da sepse.¹⁴

A incidência da sepse tardia varia de 16 a 50%, com aumento proporcional a diminuição do peso ao nascer e idade gestacional.¹⁵ Acomete 25% dos RNs de muito bai-

xo peso e sua ocorrência é cem vezes maior em relação a sepse precoce, em decorrência, principalmente, da maior sobrevivência de RNs de muito baixo peso, que necessitam de maior tempo de hospitalização, possuem barreiras físicas menos eficientes contra infecção e maior imaturidade do sistema imunológico.^{15,16} Essa imaturidade imunológica é refletida na apresentação clínica da sepse neonatal, visto que os neonatos tendem a ter uma progressão rápida e fulminante da doença septicêmica, pelos sinais clínicos não específicos de infecção e resultados laboratoriais difíceis de interpretar, incluindo biomarcadores hematológicos e imunológicos de infecção e inflamação.⁵

A utilização de procedimentos invasivos é sabidamente um dos principais fatores de risco extrínsecos de sepse neonatal tardia, pois apresentam quebra de barreira, possibilitando a invasão de microrganismos patogênicos.¹⁷ Os procedimentos de cuidados invasivos estão relacionados aos seguintes sítios: infecção primária da corrente sanguínea, infecção relacionada à atenção à saúde do aparelho respiratório, infecção do trato urinário e infecção do sistema gastrointestinal.⁶ Em nossa análise, 74 RNs (60,16%) necessitaram de ventilação mecânica, sendo que destes 43 apresentaram hemocultura positiva. Estudos demonstram que o tempo de intubação e quantidade de intubações influenciam no aumento da colonização bacteriana traqueal, causando, conseqüentemente maior número de infecções (principalmente pneumonias).¹⁸

Verificou-se relevância estatística considerável em pacientes que foram submetidos à cirurgia. Apesar do número de pacientes que necessitaram desse procedimento ser pequeno (11), a maioria (9) apresentou hemocultura positiva. A realização de cirurgia em neonatos os submete a um procedimento invasivo, além da exposição a bactérias patogênicas no ambiente hospitalar, podendo acarretar em infecções no local cirúrgico, sepse pós-operatória, peritonite, pneumonia, infecções do trato urinário, infecções por derivação, meningite, sepse com insuficiência renal na valva posterior da uretra e outras uropatias obstrutivas, assim como em óbito.¹⁹ Segundo um estudo caso-controle que avaliou os fatores de risco e a letalidade da infecção da corrente sanguínea laboratorialmente confirmada de início tardio na Unidade Neonatal de Cuidados Progressivos do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, há maior risco de sepse em neonatos submetidos à cirurgia em relação aos demais, fato concordante com nossa análise. Esse estudo também indica que há maior proporção de procedimentos envolvendo o trato digestório nos neonatos internados por longos períodos em UTI, uma vez que as bactérias desse trato são, potencialmente, mais agressivas.²⁰ Essas cirurgias, principalmente as que envolvem anomalias gastrointestinais, como obstruções intestinais de etiologias variadas, perfurações intestinais, enterocolite necrotizante, malformações anorretais, defeitos da parede abdominal anterior, estão entre as mais suscetíveis ao desenvolvimento de sepse.¹⁹

Verifica-se que as taxas de sepse tardia são mais acentuadas naqueles RNs que necessitam maiores cuidados e procedimentos invasivos, o que acarreta o

aumento do tempo de permanência hospitalar, possibilitando a ocorrência de maior número de complicações, como broncodisplasia e hemorragia intracraniana.⁷ Em nossa análise, os neonatos que necessitaram internação em UTIN por mais de um mês corresponderam a 50,41%, sendo que 33,3% do total geral apresentaram hemocultura positiva.

As bactérias que causam sepse neonatal são adquiridas pouco antes, durante e após o parto, podendo ser obtidas diretamente do sangue, da pele ou do trato vaginal da mãe antes ou durante o parto ou do meio ambiente durante e após o parto.⁵ A sepse neonatal tardia é causada por microrganismos nosocomiais ou comunitários. Em RNs de muito baixo peso que permanecem internados, os microrganismos mais frequentes, de acordo com a Rede Norte-Americana de Pesquisas Neonatais, são: Gram-positivos (70,2%), sendo os principais agentes o *S. coagulase negativo* (SCN) e o *S. aureus*; Gram-negativos (17,6%), sendo os principais agentes *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* e *Enterobacter*; e fungos (12,2%). Já segundo a Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, os microrganismos mais frequentes são: 60% SNC, 15% gram-negativos, 12% *S. aureus* e 9% fungos.²¹ Observamos em nosso estudo concordância com a pesquisa brasileira vigente, sendo o microrganismo mais encontrado nas hemoculturas coletadas no serviço, o SCN, representando 37,51% de todos os microrganismos encontrados. Os gram-negativos ocuparam o segundo lugar, com o *Enterobacter* spp. (12,86%). O *S. aureus*, obtive uma porcentagem discretamente menor a encontrada em literatura, correspondendo a 8,57% das hemoculturas. Além disso, agentes virais também podem ocasionar infecções nosocomiais, geralmente em paralelo com os surtos comunitários.¹⁴

Ainda, segundo dados da literatura, a representatividade da infecção pelo SCN difere entre países industrializados e em desenvolvimento, sendo 77,9% da sepse neonatal tardia no primeiro contra 46% no segundo. Também, deve ser levado em consideração o fato de os SCN serem microrganismos minimamente invasivos que estão presentes nos microbiomas de neonatos após o nascimento, porém alguns RNs, através de mecanismos de defesa inadequados, apresentam maior susceptibilidade a infecção por esses microrganismos.²²

Esse estudo evidenciou maior prevalência de sepse neonatal em RNs prematuros e de baixo peso que necessitaram de maiores cuidados e foram submetidos a procedimentos invasivos durante o período de permanência na UTIN. Houve associação estatística significativa entre a necessidade de ventilação mecânica, realização de cirurgia e permanência no hospital por mais de um mês com hemocultura positiva. Em RNs de muito baixo peso que permanecem internados, o germe mais encontrado nas hemoculturas coletadas no serviço foi SCN, representando 37,51% do total. Com a finalidade de qualificar a assistência ao RN, deve-se identificar fatores de risco associados à sepse neonatal e implementar medidas antecipatórias que reduzam os riscos à exposição a agentes patogênicos, reconhecendo e tratando precocemente a doença.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao CCIH e ao SAME do Hospital Santa Cruz pelo fornecimento dos dados que tornaram possível a realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am* 2013;60(2):367–89. doi: 10.1016/j.pcl.2012.12.003
2. Carvalho PRA, Trotta EA. Avanços no diagnóstico e tratamento da sepse. *J Pediatr* 2003;79(2):195–204. doi: 10.1590/S0021-75572003000800009
3. Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: An old problem with new insights. *Virulence* 2014;5(1):170–178. doi: 10.4161/viru.26906
4. Stefanovic IM. Neonatal sepsis. *Biochemia Medica* 2011;21(3):276–81. doi: 10.11613/BM.2011.037
5. Edmond K, Zaidi A. New Approaches to Preventing, Diagnosing, and Treating Neonatal Sepsis. *PLoS Medicine* 2010;7(3):e1000213. doi: 10.1371/journal.pmed.1000213
6. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ, et al. Neonatal sepsis. *The Lancet* 2017;390:1770–1780. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31002-4
7. Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, et al. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2014;15:523–28. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31002-4
8. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, et al. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928–2003. *Pediatrics* 2005;116(3):595–602. doi: 10.1542/peds.2005-0552
9. Campos DP, Silva MV, Machado JR, et al. Sepse neonatal precoce: níveis de citocinas no sangue de cordão umbilical no diagnóstico e durante o tratamento. *J Pediatr* 2010;86(6):509–514. doi: 10.1590/S0021-75572010000600011
10. Silveira RC, Procianny RS. Uma revisão atual sobre sepse neonatal. *Boletim Científico de Pediatria [Internet]* 2012 [citado 2017 nov 14];1(1):29–35. Disponível em: http://www.sprs.com.br/sprs2013/bancoimg/131210152124bcped_12_01_06.pdf
11. Chu SM, Hsu JF, Lee CW, et al. Neurological Complications after Neonatal Bacteremia: The Clinical Characteristics, Risk Factors, and Outcomes. *PLOS ONE* 2014;9(11):105–115. doi: 10.1371/journal.pone.0105294
12. Silveira RC, Giacomini C, Procianny RS. Sepse e choque séptico no período neonatal: atualização e revisão de conceitos. *Rev Bras Ter Intensiva* 2010;22(3):280–290. doi: 10.1590/S0103-507X2010000300011
13. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, et al. Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clin Microbiol Rev* 2014;27(1):21–47. doi: 10.1128/CMR.00031-13
14. Freitas BAC, Peloso M, Manella LD, et al. Sepse tardia em pré-termos de uma unidade de terapia intensiva neonatal: análise de três anos. *Rev Bras Ter Intensiva*; 2012;24(1):79–85. doi: 10.1590/S0103-507X2012000100012
15. Alfaleh KM. Incidence of Late Onset Neonatal Sepsis in Very Low Birth Weight Infants in a Tertiary Hospital: An ongoing challenge. *Sultan Qaboos Univ Med J [Internet]* 2010 [citado 2017 dez 19];10(2):227–230. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3074715/>
16. Edmond K, Zaidi A. New Approaches to Preventing, Diagnosing, and Treating Neonatal Sepsis. *PLOS Med* 2010;7(3):100–113. doi: 10.1371/journal.pmed.1000213
17. Medeiros FVA, Alves VH, Valete COS, et al. A correlação entre procedimentos assistenciais invasivos e a ocorrência de sepse neonatal. *Acta Paul Enferm* 2016;29(5):573–8. doi: 10.1590/1982-0194201600079
18. Nagata E, Brito ASJ, Matsuo T. Infecções hospitalares em uma unidade de terapia intensiva neonatal: um estudo de coorte de três anos. *J Infect Control [Internet]* 2015 [citado 2017 dez 19];4(1):01–05.
19. Mitul AR. Surgical Neonatal Sepsis in Developing Countries. *J Neonatal Surg [Internet]* 2015 [citado 2017 dez 21];4(4):41. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4617015/>
20. Romanelli RMC, Anchieta LM, Mourão MVA, et al. Risk factors and lethality of laboratory-confirmed bloodstream infection caused by non-skin contaminant pathogens in neonates. *J Pediatr (Rio J)* 2013;89(2):189–96. doi: 10.1016/j.jped.2013.03.002
21. Procianny RS. Sepse neonatal. In: Lago PM, Ferreira CT, Mello ED, et al. *Pediatria Baseada em Evidências*. 1º Edição. SPRS; 2016, p.25–32.
22. Romanelli RM, Anchieta LM, Bueno E Silva AC. Empirical antimicrobial therapy for late-onset sepsis in a neonatal unit with high prevalence of coagulase-negative *Staphylococcus*. *J Pediatr (Rio J)* 2016;92(5):472–8. doi: 10.1016/j.jped.2016.01.008

Avaliação do conhecimento de reeducandas de Cadeia Pública de Mato Grosso sobre o câncer de mama e câncer de colo do útero

Assessment of the knowledge of Mato Grosso Public Prison re-education on breast cancer and cervical cancer

Avaliação do conhecimento de reeducandas de Cadeia Pública de Mato Grosso sobre el cáncer de mamá y cáncer de color del útero

<https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.11813>

Recebido em: 15/03/2018

Aceito em: 01/10/2018

Disponível online: 08/10/2018

Autor Correspondente:

*Ana Cláudia Pereira Terças-Trettel
enfanacnp@gmail.com

Rua José Garcia Lacerda, 152N - Centro.
Tangará da Serra/MT. CEP: 78300-000.

Bianca Carvalho da Graça,¹ <http://orcid.org/0000-0002-1878-2237>
Thalise Yuri Hattori,¹ <http://orcid.org/0000-0003-4491-0375>
Vagner Ferreira do Nascimento,¹ <http://orcid.org/0000-0002-3355-163X>
Larissa Marchi Zaniolo,¹ <https://orcid.org/0000-0001-8373-7902>
Juliana Benevenuto Reis,¹
Juliana Fernandes Cabral,¹ <https://orcid.org/0000-0003-3215-4111>
José Roberto Temponi Oliveira,² <https://orcid.org/0000-0001-6580-2547>
*Ana Cláudia Pereira Terças-Trettel.¹ <http://orcid.org/0000-0001-8761-3325>

¹Universidade do Estado de Mato Grosso, Tangará da Serra, MT, Brasil.

²Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, MT, Brasil.

RESUMO

Justificativa e Objetivos: As neoplasias malignas correspondem à segunda causa de mortalidade no Brasil, sendo que os cânceres de mama e colo do útero estão entre os mais prevalentes no público feminino. Tendo em vista a vulnerabilidade apresentada por populações privadas da liberdade, buscou-se avaliar o conhecimento de reeducandas sobre câncer de mama e colo do útero a fim de instrumentalizá-las por meio da educação em saúde. **Métodos:** Trata-se de um estudo experimental, cuja intervenção foi uma ação educativa realizada em 2017, por meio da aplicação de um questionário junto a 52 reeducandas da Cadeia Pública Feminina em um município polo da região médio norte de Mato Grosso. **Resultados:** Os conhecimentos anteriores à ação eram pautados sobretudo na gravidade e mortalidade inerente à doença, sendo insuficientes no tocante ao reconhecimento, identificação e intervenção nos fatores de risco. Observou-se maior autonomia, adesão aos métodos de diagnóstico precoce e empoderamento através do autoexame. **Conclusão:** A partir do incentivo das esferas governamentais as atividades educativas podem ser desenvolvidas com maior frequência, elevando a qualidade de vida das reeducandas e favorecendo a ressocialização.

Descritores: Conhecimento. Mulheres. Prisões. Neoplasias da mama. Neoplasias Uterinas.

ABSTRACT

Background and Objectives: Malignant neoplasms are the second cause of mortality in Brazil, and breast and cervical cancer are among the most prevalent in the female public. I tend in view of vulnerability presented by private populações da liberdade, I seek to endorse or confecimento of reeducandas on breast cancer and colorado do uter to fim de instrumentalizá-las by meio da educação em saúde. **Methods:** This is an experimental study, which took place during the educational year, carried out in 2017 by the application of a questionnaire together with 52 reeducandas of Cadeia Pública Feminina em município polo da região medio north of Mato Grosso. **Results:** The previous events were based on an overriding gravidade and fatality in doriental, being insufficient not to reconnect, identify and intervene with us. Observou-se maior autonomia, adesão aos methods of diagnosis precoce and empoderamento through autoexame. **Conclusion:** From the incentive of governmental spheres, educational activities can be developed with greater frequency, raising the quality of life reeducad and favoring ressocialization.

Keywords: Knowledge. Women. Prisons. Breast Neoplasms. Uterine Neoplasms.

Rev. Epidemiol. Controle Infecç. Santa Cruz do Sul, 2018 Out-Dez;8(4):457-464. [ISSN 2238-3360]

Please cite this article in press as: GRAÇA, Bianca Carvalho da et al. Avaliação do conhecimento de reeducandas de Cadeia Pública de Mato Grosso sobre o câncer de mama e câncer de colo do útero. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, Santa Cruz do Sul, v. 8, n. 4, out. 2018. ISSN 2238-3360. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/11813>>. Acesso em: 17 jan. 2019. doi:<https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.11813>



RESUMEN

Justificación y objetivos: Las neoplasias malignas corresponden a la segunda causa de mortalidad en Brasil, siendo que el cáncer de mama y cuello del útero están entre los más prevalentes en el público femenino. Tendo em vista a vulnerabilidade apresentada por populações private da liberdade, buscou-se avaliar o conhecimento de reeducandas about câncer de mama y colo do útero a fim de instrumentalizá-las por meio da educação em saúde. **Métodos:** Tratase de un experimento experimental, intervención interina para la educación, realizada en 2017 por meio da aplicação de um questionário junto a 52 reeducandas da Cadeia Pública Feminina em município polo da região médio norte de Mato Grosso. **Resultados:** Os conhecimentos anteriores a ação eram pautados sobretudo na gravidade e mortalidade inerente à doença, sendo insuficientes no tocant to reconhecimento, identificação e intervenção nos fatores de risco. Observou-se maior autonomia, adesão aos métodos de diagnóstico precoce e empoderamento através do autoexame. **Conclusión:** A partir del incentivo de las esferas gubernamentales como actividades educativas para el desarrollo de las capacidades avanzadas, aumentar la calidad de vida de las personas y favorecer una resocialización.

Palabras Clave: Conocimiento. Mujeres. Prisiones. Neoplasias de la Mama. Neoplasias Uterinas.

INTRODUÇÃO

O câncer é um importante problema de saúde pública no mundo, sendo diagnosticados 14 milhões de casos da doença anualmente. Os dados estatísticos apontam aumento da frequência da neoplasia maligna tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento, impactando diretamente na saúde de homens e mulheres, especialmente quando se trata do câncer de pele, próstata, mama e colo do útero.¹

O câncer de mama é o mais incidente na população feminina, sendo caracterizado pela heterogeneidade e complexidade tumoral, apresentando múltiplas manifestações clínicas e morfológicas. Além do potencial metastático pode apresentar diversos níveis de gravidade, acometendo principalmente mulheres com idade igual ou superior a 40 anos, embora também seja diagnosticado em públicos mais jovens.²

O câncer de colo do útero ou cervical, que ocupa o terceiro lugar em registros, apresenta fase pré-maligna denominada Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC), com três estágios de evolução. A principal causa dessa doença é a infecção permanente pelo Papiloma Vírus Humano (HPV), sendo prevalente em mulheres que apresentam início precoce da vida sexual, múltiplos parceiros, gravidez em jovens e adolescentes, profissionais do sexo e mulheres com baixa renda.³ Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) essa patologia corresponde a segunda causa de mortalidade no Brasil e estima-se que prossiga avançando em magnitude nos anos subsequentes.

O câncer de mama e colo uterino ocupam o primeiro e quarto lugar, respectivamente, dentre as principais neoplasias malignas presentes em países desenvolvidos, e no Brasil a primeira e terceira colocação.^{4,5}

Esses dados se relacionam às transformações demográficas e maior exposição dos indivíduos aos fatores carcinogênicos, dos quais podemos destacar a exposição laboral, moradia e consumo, advindos do avanço tecnológico e modernidade, dentre outros. No âmbito da detecção precoce do câncer de mama e colo uterino destaca-se a mamografia e exame de Papanicolau, fundamentais para um prognóstico positivo e prevenção secundária do agravo em saúde.^{4,5}

Para que a doença seja diagnosticada e sejam

iniciadas as medidas terapêuticas/paliativas é necessário o atendimento em saúde, realizado por profissionais da área. Contudo, existem populações vulneráveis que estão mais suscetíveis ao adoecimento devido às condições a que estão submetidas, como as reeducandas de cadeias públicas, que em sua maioria não possuem acesso ou o mesmo é limitado aos serviços de saúde, contribuindo para a diminuição da sobrevivência dessas mulheres pela detecção tardia e/ou dificuldade de acesso ao tratamento específico. Nas penitenciárias a oferta de assistência à saúde é escassa, permeada pela falta de profissionais e insumos e inadequada e/ou insuficiente estrutura física, o que faz com que se inicie um itinerário terapêutico em busca do atendimento, caracterizado por meio de terceiros, como familiares e amigos, ofícios, demais profissionais que atuam no setor, com destaque para o agente penitenciário e bilhetes entregues à direção.⁶

Nesse contexto, torna-se necessário o conhecimento das pessoas acerca das doenças, com ênfase nos métodos de detecção precoce, tendo em vista que contribui para a formação geral do indivíduo e constitui instrumento de utilidade pública por meio das ações de controle das patologias disseminadas. Como ferramenta para o alcance desses objetivos ressalta-se a educação em saúde, considerada eficaz para o repasse de informações à medida que possibilita o desenvolvimento de competências que englobem a compreensão e o exercício do senso crítico do indivíduo, estimulando sua autonomia.

Tendo em vista esse cenário, buscou-se avaliar o conhecimento de reeducandas de uma cadeia pública de Mato Grosso sobre câncer de mama e colo do útero, a fim de instrumentalizá-las por meio da educação em saúde.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo experimental, comparativo inferencial do tipo "antes e depois", caracterizado pela observação da variável dependente em dois momentos, antes e após a estratégia experimental.⁷

A pesquisa foi realizada com 52 reeducandas de cadeia pública feminina de um município da região sudoeste do estado de Mato Grosso. Os critérios de inclusão corresponderam às reeducandas em regime provisório e

condenadas. Os critérios de exclusão foram a verbalização da recusa em participar do estudo ou cansaço físico e/ou mental. Ressalta-se que o universo amostral foi composto pela totalidade de reeducandas na instituição no período da realização do estudo em outubro de 2017.

A coleta dos dados iniciou-se primeiramente através do esclarecimento da finalidade da pesquisa e aplicação de questionário semiestruturado, pré-teste, pelos pesquisadores. Posteriormente, realizou-se ação educativa sobre a temática (câncer de mama e câncer de colo do útero) com duração de 30 minutos. O método utilizado na atividade educativa deu-se por meio de roda de conversa com utilização de cartazes informativos e ilustrados. Os pesquisadores tiveram o cuidado de responder e exemplificar todas as questões suscitadas na atividade educativa. As variáveis do estudo foram o conhecimento das reeducandas em relação a câncer de mama e colo de útero, risco de desenvolvê-lo, relação genética, preocupação em desenvolver esses tipos de câncer, função do autoexame das mamas, execução do autoexame, medo de perder a mama em decorrência da doença, realização da Colpocitopatologia Oncótica (CCO), possibilidade de gravidez após ter câncer de colo uterino e existência de cura para o câncer.

Após sete dias da primeira atividade, retornou-se e ocorreu a aplicação do pós teste. O instrumento de coleta de dados foi estruturado no formato de questionário, com perguntas objetivas escalonadas de um a cinco e idênticas no pré e pós teste.

Os dados foram digitalizados em planilhas eletrônicas, importados para o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 17 e subsidiaram o banco de dados. Para as análises estatísticas foram pareados os questionários antes e depois e utilizado o teste estatístico não-paramétrico denominado Teste de Wilcoxon pareado.

O Teste de Wilcoxon é aplicável à situações do tipo "antes e depois", onde cada indivíduo é observado duas vezes: antes e após determinado tratamento e deseja-se testar a sua eficiência. Desse modo comparam-se as medidas de posição de duas amostras dependentes e verifica-se incidência de igualdade.⁸ Este teste avalia se a hipótese H_0 foi alterada de forma significativa, assim os resultados em que a hipótese foi mantida ou reduzida, ou seja, H_0 é confirmada, o conhecimento das reeducandas foi equivalente antes e depois da intervenção, já quando H_0 é rejeitada, ou seja, H_1 é detectada e obtém-se resultado com valor de p menor ou igual a 0,05, no intervalo de confiança de 95%, o conhecimento foi alterado para níveis maiores.

Foram respeitados todos os aspectos éticos em pesquisa, iniciando o estudo somente após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade do Estado de Mato Grosso (Unemat), sob número de CAAE 50417815.8.0000.5166 e parecer 1.457.621/2016. As reeducandas participantes da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) conforme preconiza a Resolução 466/2012.

RESULTADOS

O perfil predominante das participantes corresponde a raça/cor parda, faixa etária de 18 a 31 anos, estado civil solteira, com até quatro filhos, ensino fundamental incompleto e profissão de dona de casa. Um total de 54,4% das mulheres foram detidas com base no artigo 33 do Código Penal, que corresponde ao tráfico de drogas, estando privadas da liberdade por até dois anos.

O conhecimento das mulheres antes e após ação educativa em relação ao câncer de mama são apresentadas na tabela 1.

Tabela 1. Conhecimento sobre câncer de mama antes e após ação educativa realizada na Cadeia Pública Feminina, Tangará da Serra, MT, 2017.

Hipótese - H ⁰ (Antes X Depois)	Comparação das respostas após ação educativa		IC95%	P
Conhece o câncer de mama e risco de desenvolvê-lo	Alterou positivo	42	H ¹	<0,001
	Alterou negativo	02		
	Manteve	08		
Relação genética e desenvolvimento do câncer	Alterou positivo	36	H ¹	<0,001
	Alterou negativo	01		
	Manteve	15		
Preocupação em desenvolver câncer de mama	Alterou positivo	21	H ¹	<0,001
	Alterou negativo	02		
	Manteve	29		
Função do autoexame das mamas	Alterou positivo	43	H ¹	<0,001
	Alterou negativo	-		
	Manteve	09		
Executa mensalmente autoexame das mamas	Alterou positivo	31	H ¹	<0,001
	Alterou negativo	-		
	Manteve	21		
Medo de perder a mama em decorrência da doença	Alterou positivo	24	H ¹	<0,001
	Alterou negativo	-		
	Manteve	28		

*H⁰ não houve alteração no conhecimento. **H¹ houve incremento no conhecimento

Tabela 2. Conhecimento sobre câncer de colo de útero antes e após ação educativa realizada na Cadeia Pública Feminina e teste de Wilcoxon, com intervalo de confiança de 95% (IC95%) e valores de p, Tangará da Serra, MT, 2017.

Hipótese - H ⁰ (Antes X Depois)	Comparação das respostas após ação educativa		IC95%	P
Conhece o câncer de colo uterino e risco de desenvolvê-lo	Alterou positivo	430	H ¹	<0,001
	Alterou negativo	108		
	Manteve			
Preocupação em desenvolver câncer de colo de útero	Alterou positivo	21	H ¹	<0,001
	Alterou negativo	-		
	Manteve	31		
Realiza coleta para Citopatologia Oncótica anualmente	Alterou positivo	13	H ⁰	0,070
	Alterou negativo	03		
	Manteve	36		
Possibilidade de gravidez após câncer de colo uterino	Alterou positivo	23	H ¹	<0,001
	Alterou negativo	-		
	Manteve	29		
Existência de cura para câncer	Alterou positivo	30	H ¹	<0,001
	Alterou negativo	01		
	Manteve	21		

*H⁰ não houve alteração no conhecimento. **H¹ houve incremento no conhecimento

Já no que se refere ao câncer de colo do útero foram abordados o conhecimento da doença e risco de desenvolvê-la, preocupação em adquirir a neoplasia maligna, frequência da realização do exame de colposcopia oncótica cervical (CCO), possibilidade de gestação após o câncer do colo uterino e existência de cura para a doença, de acordo com a tabela 2.

Na análise estatística foi verificado que a ação educativa contribuiu de forma significativa para o aumento do conhecimento, bem como para a adesão aos métodos preventivos dos principais tipos de câncer que atingem as mulheres. Estando presente em todas as variáveis analisadas para o câncer de mama (H₁) e em quase todas do câncer de colo uterino com exceção da variável realizar o CCO anualmente (H₀), esta que necessita de maior tempo para sua mudança, já que não foi ofertado acesso à coleta do CCO no período de coleta de dados.

DISCUSSÃO

Ao abordarmos ações de saúde envolvendo pessoas privadas de liberdade, torna-se fundamental apresentar a Política Nacional de Atenção Integral à Saúde das Pessoas Privadas de Liberdade no Sistema Prisional (PNAISP), que objetiva garantir o acesso dessa população ao cuidado integral do SUS e assim ampliar as ações de saúde e integrá-la a Rede de Atenção à Saúde⁶. Assim, as ações de informação, prevenção e promoção da saúde são as ferramentas primordiais, uma vez que contribuirão para elevação da qualidade de vida das pessoas privadas de liberdade.

O conhecimento é a estratégia fundamental nesse processo, sugere-se que sejam abordados o máximo de temas relevantes para promoção a saúde dessa população, em se tratando de mulheres em situação de prisão propiciar ações que ampliem seu conhecimento sobre o

câncer de colo de útero e de mama é contribuir sobremaneira para redução das iniquidades a que estão expostas.

O conhecimento e compreensão acerca do câncer e fatores de risco para seu desenvolvimento são imprescindíveis devido à possibilidade de modificação de alguns deles.⁹ Tendo em vista essa situação, 42 reeducandas (80,76%) alteraram positivamente seus conhecimentos sobre o câncer de mama e 43 reeducandas (82,69%) sobre o câncer de colo do útero.

Anteriormente à ação educativa, os saberes eram relatados de modo superficial e em sua maioria relacionados ao risco de mortalidade intrínseco à doença, o que remete a um conhecimento insuficiente e pouco capaz de colaborar com a prevenção do câncer através da modificação de hábitos de vida considerados fatores de risco para o desenvolvimento da doença.

Para que os programas e políticas para o controle do câncer de mama sejam efetivados com maior completude, é necessária uma difusão mais ampla de suas particularidades, tendo em vista que a informação disseminada entre a população é permeada pelo senso comum. Nesse processo deve ser considerado o contexto global, geográfico e histórico que o indivíduo vivencia, como também suas interações, pois determinam as variadas culturas e o sentimento de coprodução da identidade do outro.⁴

Considerando essas especificidades, pesquisadores apontam que a condição de encarceramento é promotora da vulnerabilidade em saúde, e essa situação é intensificada quando associada à baixa escolaridade apresentada pelas reeducandas. A literatura evidencia a importância da escolaridade no tocante ao risco de enfermidades, destacando que quanto maior o grau de escolaridade menor a vulnerabilidade e/ou mortalidade.^{6,10,11}

No entanto, a prevalência da baixa escolaridade no ambiente prisional corrobora para a descontinuidade da instrumentalização do indivíduo, que o torna corres-

ponsável pelo seu processo saúde-doença. Consequentemente, resulta no impacto do trabalho exercido pelos profissionais de saúde, devido a compreensão da educação em saúde como uma de suas atribuições, assim, há um intercâmbio entre o saber popular e científico para a construção/reconstrução de concepções e atitudes.¹²

Nesse sentido, o enfermeiro pode ser um facilitador dessa estratégia, pois mantém constante contato com o público, incentivando sua autonomia.¹² Essa realidade também foi observada entre as reeducandas através de suas concepções que demonstraram o impacto positivo da ação educativa, visto que explicitaram aprofundamento na temática por meio da aquisição de conhecimento acerca da alteração celular que o câncer causa, expressa no pós teste.

Para refletir acerca dos multifatores causadores do câncer, bem como a importância da hereditariedade neste contexto, faz-se necessário compreender que dentre os fatores de risco para a aquisição do câncer de mama e colo do útero destacam-se a idade, dieta, início precoce da vida sexual, múltiplos parceiros, transmissão de agentes patogênicos, alterações hormonais, baixas condições econômicas, tabagismo, uso prolongado de anticoncepcionais orais, condições precárias de higiene e predisposição genética, essa, que se caracteriza pela mutabilidade e está associada ao estilo de vida, dieta e meio ambiente.¹³

As mulheres assistidas pelo Centro Municipal de Saúde do Rio de Janeiro apontam a relação entre o câncer e hereditariedade, onde afirmam tornarem-se mais assíduas nos serviços de saúde após a descoberta de casos da doença no núcleo familiar, no entanto, apresentam questionamentos quanto ao grau de parentesco considerado preocupante.¹⁴ Essa relação também foi estabelecida por 98,08% das mulheres privadas da liberdade, sendo que a maioria (69,23%) adquiriu esse conhecimento após a educação em saúde realizada.

Além da importância do conhecimento sobre a relação genética do câncer, faz-se necessário registrar o conhecimento sobre o processo carcinogênese, composto pelo estágio de iniciação, promoção e progressão, estes que após finalizados evoluem para o aparecimento das primeiras manifestações clínicas da doença.¹⁵ De acordo com a Coordenação Nacional para as Doenças Oncológicas (CNDO) grande parte da população desconhece essas informações sobre a formação do câncer e o processo de carcinogênese, sendo necessários maiores esforços para a criação e implementação de meios de informações eficazes e em tempo oportuno.¹⁶ Assim como em Portugal, essa realidade também é observada no Brasil, explicitada anteriormente à intervenção em saúde realizada neste estudo.

Anteriormente à intervenção, as reeducandas relacionavam o desenvolvimento do câncer de mama e colo do útero com os sinais e sintomas característicos, evidenciando o surgimento de feridas e nódulos. Foi observada a comparação com a doença estabelecida, não sendo associada aos fatores de risco, o que remete às ações de controle e prevenção da patologia pouco eficazes. Essa situação também é retratada na Europa,

através de estudo conduzido com imigrantes residentes na Espanha, onde os autores apontam a escassa bibliografia sobre a doença disponível à população, expondo dificuldades da atuação dos profissionais de saúde em ambientes habitados por populações vulneráveis.¹⁷

O desenvolvimento de atividades com enfoque para a educação também é preconizado pelo Ministério da Saúde, devido a comprovação científica de sua relevância na promoção da saúde e prevenção de agravos no público feminino.¹⁸ Essas constatações foram observadas após a realização da ação educativa sobre o câncer com as reeducandas, através da associação da doença a fatores de risco antes desconhecidos. Percebeu-se maior empoderamento em saúde por meio do interesse demonstrado pelo público, permeado pela sensibilização e reflexão sobre seus estilos de vida pouco saudáveis.

O uso de drogas lícitas/ilícitas é destacado em estudo sobre o perfil de mulheres em centros de detenção, sendo que esse hábito ocorreu pelo menos uma vez em algum período da vida, podendo permanecer até a atualidade.¹⁹ Foi observada a identificação desses fatores, que coincide para a responsabilização em saúde. Assim, é despertado o sentimento de preocupação, onde as mulheres demonstraram receio quanto ao acometimento pelo câncer, seja de mama (96,15%) ou colo do útero (100,00%).

Esse achado pode estar relacionado à fertilidade feminina, já que a modalidade terapêutica para tratar o câncer de colo uterino pode ser cirurgia radical - a histerectomia. A possibilidade de uma gestação após o tratamento do câncer de colo do útero foi levantada pelo total de mulheres, sendo que 44,23% adquiriram essa informação após atividade educativa realizada, alterando positivamente suas respostas.

O impacto da neoplasia maligna na fertilidade pode decorrer da localização do tumor nas gônadas ou sistema nervoso central, remoção cirúrgica dos órgãos reprodutivos ou através da quimioterapia (QT) e/ou radioterapia (RT). Os efeitos da QT e RT variam conforme a idade da mulher, dose, tipo de fármaco e zona irradiada, podendo ocorrer amenorreia transitória em cerca de 90% dos casos. Apesar da maioria das mulheres apresentarem ciclos regularizados após tratamento quimioterápico, pode não ocorrer a recuperação da fertilidade.²⁰ A infertilidade, torna-se então uma preocupação para as mulheres desse estudo e destaca-se por ser um problema de saúde pública que impacta na realização pessoal, podendo resultar em pressão familiar, sofrimento, isolamento, vergonha, negligência familiar e da comunidade e descrédito.²¹

Para o diagnóstico precoce do câncer de colo do útero e consequente diminuição dos impactos negativos ocasionados pela doença, realiza-se o exame de CCO, que constitui método para rastreamento de tumores no âmbito da saúde da mulher sobre o qual 25% das reeducandas alteraram positivamente suas concepções após a compreensão de aspectos relativos ao procedimento. O CCO visa detectar lesões precursoras do câncer de colo do útero, sendo realizado rapidamente e com baixo custo, resultando na redução de tratamentos e intervenções

desnecessários através de sua elevada especificidade.⁵

Assim como em Mato Grosso, as mulheres assistidas pelas unidades básicas de saúde registradas no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde localizadas em 5565 municípios brasileiros, também apresentaram fatores que influenciam na realização do CCO, como o nível socioeconômico e idade, ainda são apontadas características dos serviços, incluindo a qualificação das equipes. A não adesão às ações preventivas e de autocuidado estão relacionadas com o medo da dor, pudor, acesso aos estabelecimentos prestadores de assistência, crença de não pertencimento ao grupo de risco para aquisição da doença e déficit no conhecimento quanto às medidas preventivas.²²

Tendo em vista esse cenário, deve existir uma intensificação das ações de autocuidado, incluindo também a realização do autoexame das mamas. Estudos latino-americanos esclarecem que o exame clínico da mama foi o mais citado dentre as atividades de conhecimento e conscientização do câncer, no entanto, esse quantitativo é inferior a 50% das mulheres participantes.²³

No município de Juiz de Fora - MG, 61,3% das 820 mulheres entrevistadas relataram o hábito da realização do Auto Exame das Mamas (AEM), onde 62,4% o executa mensalmente. Em Maringá - PR esse número corresponde a 64,5%, sendo a realização mensal citada por 76,7% das mulheres.²⁴ Neste estudo, a adesão das mulheres quanto a prática do AEM a cada 30 dias equivaleu a 100%, sendo que a função do exame tornou-se conhecida pela totalidade de reeducandas, após acréscimo de 82,69% posterior a educação em saúde.

O AEM possui significado relevante especialmente em áreas de difícil acesso dos serviços de saúde, sendo fundamental a articulação com políticas públicas e profissionais da área, para a divulgação de informações essenciais à sua prática.²⁴ Devem ser enfatizadas demais medidas preventivas, como a mamografia, essa, realizada por 17,30% das reeducandas.

O baixo percentual de mulheres submetidas à mamografia pode se relacionar à jovialidade das mesmas, tendo em vista que o exame é preconizado bianualmente pelo Ministério da Saúde para mulheres com faixa etária entre 50 e 69 anos. Contudo, essa estratégia provoca discussões entre os especialistas da área, visto que um percentual considerável de mulheres recebe o diagnóstico em estágio avançado da doença.¹⁸

Considerando um diagnóstico tardio da doença, a alternativa terapêutica de melhor prognóstico para a paciente pode limitar-se à mastectomia. Esse procedimento corresponde à remoção cirúrgica da mama, o que na maioria das vezes, ocasiona grande impacto físico e emocional na mulher, seus familiares e sociedade. Além disso, a mastectomia pode resultar em paralisias; deficiências; interrupção da carreira profissional, cuidado da casa e dos filhos; início de um processo de luto vivenciado pela mulher e medo de não ser considerada fisicamente atraente.¹⁸ Devido às possíveis consequências da mastectomia, o sentimento de medo é compartilhado pela totalidade das reeducandas participantes deste estudo,

sendo que 46,15% dessas mulheres foram sensibilizadas mediante o incremento dos seus saberes advindo da intervenção, onde observou-se o impacto das condutas educativas no perfil de saúde de uma população.

Quanto à perspectiva de cura para o câncer, 30 reeducandas (57,69%) modificaram positivamente suas concepções, considerando as múltiplas modalidades terapêuticas disponíveis. O câncer de mama, colo do útero, boca, cólon e reto possuem índices elevados de cura a partir da detecção na fase inicial da doença e correto manejo clínico. A cura é o principal objetivo esperado pelos profissionais de saúde e grande parte dos pacientes oncológicos, contudo, os cuidados paliativos constituem uma alternativa eficaz no prolongamento da vida com maior qualidade.¹

Apesar dos avanços, estima-se o aumento de 70% dos casos de câncer nas próximas duas décadas, atribuído ao envelhecimento populacional, redução da mortalidade infantil e mortes por doenças infecciosas em países em desenvolvimento. Contudo, aproximadamente 30% das mortes por câncer são decorrentes da obesidade, consumo reduzido de frutas e verduras, sedentarismo, fumo e álcool, esses, que são fatores passíveis de profilaxia, sendo fundamental a busca por informações sobre comportamentos de risco na saúde da mulher.¹

A subjetividade da mulher pode influenciar na percepção da vulnerabilidade à determinada doença, onde as informações as quais dispõe são úteis para o reconhecimento dos fatores de risco. Nesse sentido, são desenvolvidas metodologias para a aproximação do público ao conteúdo em saúde, como a metodologia *human-centred design* (centrada no ser humano), embasada na antropologia e design participativo. Através das etapas de coleta da história e concepções dos indivíduos, aperfeiçoamento das informações e propostas de planos de implementação, proporcionam maior empoderamento e autonomia à população, mediante à exposição dos saberes científicos junto aos populares, objetivando a promoção da saúde, prevenção de doenças e detecção precoce de patologias.²⁵

O conhecimento em saúde é uma estratégia eficaz tanto na prevenção do câncer de mama e colo do útero quanto em seu diagnóstico precoce. No entanto, esses saberes são pouco compartilhados entre populações vulneráveis, como as reeducandas, seja devido às características inerentes a esse público ou barreiras atitudinais enfrentadas pelos profissionais de saúde para o exercício das atividades compreendidas em sua atuação.

Anteriormente à ação percebe-se um conhecimento discreto e pautado no saber popular, o que limita a mulher quanto à responsabilização no seu processo saúde-doença, impactando negativamente na qualidade de vida por ela experimentada. Foram adquiridas informações que perpassam as neoplasias malignas, visto que compreenderam aspectos da citologia humana e como seu funcionamento influencia na homeostase corporal.

A sensibilização decorrente da educação em saúde foi observada através de maior preocupação das reeducandas quanto ao acometimento pelo câncer, maior

adesão aos métodos de diagnóstico precoce da doença, assim como o reconhecimento de sua importância, e identificação dos fatores de risco, possibilitando a modificação de estilos de vida pouco saudáveis.

As ações educativas devem ser estimuladas pelas esferas de poder público nesse ambiente, tendo em vista sua abrangência coletiva, que extrapola o público privado da liberdade e beneficia também os profissionais responsáveis pela manutenção dos serviços locais. Com isso, a demanda de profissionais de saúde assim como os gastos, podem ser reduzidos, considerando que as ações de promoção da saúde e prevenção de doenças antecedem as terapêuticas/paliativas, que requerem maior disponibilidade de recursos materiais.

É importante ressaltar a frequência da realização de atividades desse âmbito, para que seja estimulada a participação ativa das reeducandas, além de constituírem possibilidades de criação/fortalecimento de vínculos entre si e com os profissionais, reduzindo os conflitos internos e favorecendo uma convivência mais harmoniosa e o processo de ressocialização.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Unemat pelo apoio ao projeto do qual esta pesquisa integra.

REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21332
2. Mansano-Schlosser TC, Ceolim MF. Association between poor clinical prognosis and sleep duration among breast cancer patients. *Rev Latinoam Enferm* 2017;25(e2899):1-9. doi: 10.1590/1518-8345.1826.2899
3. Takito D, Cavalli LO, Griep R. HPV e câncer de colo de útero: análise epidemiológica e citopatológica no município de Cascavel - Paraná. *Rev Thêma et Scientia* 2015;5(2E):14-20. Disponível em: <http://www.themaetscientia.com/index.php/RTES/article/view/323/339>
4. Teixeira L, (organizador). Câncer de mama e de colo de útero: conhecimentos, políticas e práticas. Rio de Janeiro: Outras Letras; 2015. p. 1-256.
5. Sadovsky AD, Poton WL, Reis-Santos B, et al. Human development index and secondary prevention of breast and cervical cancer: an ecological study. *Cad Saúde Pública* 2015;31(7):1539-1550. doi: 10.1590/0102-311X00073014
6. Barsaglini R. Do Plano à Política de saúde no sistema prisional: diferenciais, avanços, limites e desafios. *Physis* 2016;26(4):1429-1439. doi: 10.1590/s0103-73312016000300019
7. Polit DF, Hungler BP. Fundamentos de pesquisa em enfermagem, 7ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1995. p. 1-670.
8. Siegel S, Castellan JNJ. Estatística Não - Paramétrica para as Ciências do Comportamento, 2ed. São Paulo: Artmed-Bookman; 2006. p. 1-448.
9. Porroche-Escudero A. Problematizando la desinformación en las campanas de concienciación sobre el cáncer de mama. *Gac Sanit* 2017;31(3):250-252. doi: 10.1016/j.gaceta.2016.11.003
10. Waller M, Blomstrand A, Högberg T, et al. A primary care lifestyle programme suitable for socioeconomically vulnerable groups - an observational study. *Scand J Prim Health Care* 2016;34(4):352-359. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5217284/>
11. Ramos P, Pasarín I, Artazcoz L, et al. Health and participative schools: evaluation of a public health strategy. *Gac Sanit* 2013;27(2):104-110. doi: 10.1016/j.gaceta.2012.04.002
12. Kesgin MT, Kublay G. Determination of the Educational Needs of the Nurses Working in Workplace Regarding their Tasks. *Hacettepe Üniversitesi Hemsirelik Fakültesi Dergisi* 2014;1(2):16-31. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7759620>
13. Lock M. The epigenome and nature/nurture reunification: a challenge for anthropology. *Med Anthropol* 2013;32(4):291-308. doi: 10.1080/01459740.2012.746973
14. Antunes MA. Criação de material didático educativo nas ações de prevenções na atenção à saúde da mulher referente ao câncer de mama e colo uterino [Especialização]. Florianópolis (SC): Universidade Federal de Santa Catarina; 2014.
15. Mânica A, Lang MT. Relationship between the development of cutaneous melanoma and oxidative stress. *Rev Bras Anal Clin* 2017;49(1):22-25. doi: 10.21877/2448-3877.201600278
16. Lunet N, Pimentel P. Population based cancer registry in Portugal: reflection on its current status and future perspectives. *Arq Med* 2012;26(3):124-128. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/pdf/am/v26n3/v26n3a04.pdf>
17. Rodríguez-Sales V, Ortiz-Barreda G, Sanjosé S. Revisión bibliográfica sobre la prevención del cáncer en personas inmigrantes residentes en España. *Rev Esp Salud Publica* 2014;88(6):735-743. doi: 10.4321/S1135-57272014000600006
18. Almeida AIM. Conhecimento, atitude e prática acerca da detecção precoce do câncer de mama no âmbito da Estratégia de Saúde da Família [Dissertação]. Fortaleza (CE): Universidade Federal do Ceará; 2016.
19. Miguel-Arias D, Pereiro-Gómez C, Bermejo-Barrera AM, et al. Muertes por reacción aguda a drogas en las prisiones de Galicia (España) durante el periodo 2001-2010. *Rev Esp Sanid Penit* 2017;19(2):49-56. Disponível em: <http://www.sanipe.es/OJS/index.php/RESP/article/view/451>
20. Rosazza P, Hernández J, Urtega W. Preservación de la fertilidad en estadios iniciales de cáncer de cuello uterino. *Rev Peru Ginecol Obstet* 2014;60(1):65-70. Disponível em: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322014000100011
21. Batista LAT, Bretones WHD, Almeida RJ. O impacto da infertilidade: narrativas de mulheres com sucessivas negativas pelo tratamento de reprodução assistida. *Reprod Clim* 2016;31(3):121-127. doi: 10.1016/j.recli.2016.05.004
22. Brito-Silva K, Bezerra AFB, Chaves LDP, et al. Integralidade no cuidado ao câncer do colo do útero: avaliação do acesso. *Rev Saude Publica* 2014;48(2):240-248. doi: 10.1590/S0034-8910.2014048004852

23. Jerônimo AFA, Freitas AGQ, Weller M. Risk factors of breast cancer and knowledge about the disease: an integrative revision of Latin American studies. *Ciênc Saúde Colet* 2017;22(1):135-149. doi: 10.1590/1413-81232017221.09272015
24. Rodrigues TCGF, Brum IV, Santos JLCT, et al. Knowledge of breast self-examination among 820 women assisted at the University Hospital of Universidade Federal de Juiz de Fora. *Rev Bras Mastologia* 2016;26(2):60-64. doi: 10.5327/Z201600020006RBM
25. Lima NB, Castro EK, Peuker AC, et al. Construção de um material educativo para a prevenção do câncer de colo do útero. *Estud Interdiscip Psicol* 2017;8(2):146-160. doi: 10.5433/2236-6407.2017v8n2p146

Artroplastia de quadril em idosos hospitalizados e o uso de antibioticoprofilaxia

Hungal arthroplasty in hospitalized elderly people and the use of antibioticoprofilaxia

Artroplastia cadera en ancianos hospitalizados y el uso de antibioticoprofilaxia

<https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.11870>

Recebido em: 15/03/2018

Aceito em: 01/10/2018

Disponível online: 08/10/2018

Autor Correspondente:

*Jaqueline Dalpiaz

jaquedalpiaz@hotmail.com

Rua Mérito 470, Ibirubá/RS, Brasil.

CEP: 98200-000.

*Jaqueline Dalpiaz,¹ <https://orcid.org/0000-0002-5128-3667>

Lidiane Riva Pagnussat,² <https://orcid.org/0000-0002-3411-0684>

Siomara Regina Hahn.¹ <https://orcid.org/0000-0002-1358-6659>

¹Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, RS, Brasil.

²Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo, RS, Brasil.

RESUMO

Justificativa e Objetivos: O envelhecimento populacional aumenta os riscos de fraturas de quadril e de complicações pós-operatórias advindas de cirurgias, podendo causar morbidade e a reinternação desses pacientes. Recomendações visam orientar os profissionais em relação aos cuidados necessários para que as infecções de sítios cirúrgicos (ISC) possam ser evitadas ou minimizadas. Desse modo o estudo teve por objetivo descrever o perfil epidemiológico e clínico de idosos hospitalizados para artroplastia de quadril e verificar a adesão aos protocolos de antibioticoprofilaxia em cirurgias de quadril. **Métodos:** Estudo transversal retrospectivo, realizado em um hospital de ensino. Foram coletados dados secundários dos prontuários de idosos submetidos a cirurgia de quadril durante o ano de 2016. **Resultados:** Foram verificadas 203 artroplastias de quadril em idosos, 57,6% eram mulheres, média de idade de 73,2±8,1 anos. Artroplastia total coxo-femoral foi realizada em 32% dos pacientes, a média de intenação foi de 8±8,7 dias e 94,1% tiveram alta hospitalar. A cefazolina 1g 6/6h foi o antibiótico mais utilizado em 73,4%, em média utilizou-se o ATB por 65,52 hrs. A taxa de ISC foi de 0,99% e a adesão a posologia, dose e duração dos antibióticos conforme os protocolos institucionais ocorreram em 16,2%, 13,7% e 8,6%, respectivamente. **Conclusão:** A taxa de infecção pós-operatória relacionada a cirurgias de prótese de quadril foi baixa, apesar de ter ocorrido inadequada adesão aos protocolos de antibioticoprofilaxia cirúrgica. Entretanto, deve-se considerar que não foi avaliada a dose de antibiótico administrada antes do início da cirurgia, devido à ausência de informação no prontuário.

Descritores: Infecção da Ferida Cirúrgica. Antibacterianos. Controle de infecções.

ABSTRACT

Background and Objectives: Population aging increases the risk of hip fractures and postoperative complications arising from surgeries, which may lead to morbidity and rehospitalization of these patients. Recommendations are aimed at guiding professionals in relation to the necessary care so that infections of surgical sites (ISC) can be avoided or minimized. Thus, the study aimed to describe the epidemiological and clinical profile of elderly hospitalized for hip arthroplasty and to verify the adherence to protocols of antibiotic prophylaxis in hip surgeries. **Methods:** A retrospective cross-sectional study, carried out in a teaching hospital. Secondary data were collected from the medical records of elderly patients submitted to hip surgery during the year 2016. **Results:** There were 203 hip arthroplasties in the elderly, 57.6% were women, mean age 73.2 ± 8.1 years. Lacto-femoral total arthroplasty was performed in 32% of the patients, the mean intention was 8 ± 8.7 days, and 94.1% were hospital discharge. Cefazolin 1 g / 6h were the most used antibiotic 73.4% on average the ATB

Rev. Epidemiol. Controle Infecç. Santa Cruz do Sul, 2018 Out-Dez;8(4):465-471. [ISSN 2238-3360]

Please cite this article in press as: DALPIAZ, Jaqueline; RIVA PAGNUSSAT, Lidiane; HAHN, Siomara Regina. Artroplastia de quadril em idosos hospitalizados e o uso de antibioticoprofilaxia. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, Santa Cruz do Sul, v. 8, n. 4, out. 2018. ISSN 2238-3360. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/11870>>. Acesso em: 17 Jan. 2019. doi:<https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.11870>



Exceto onde especificado diferentemente, a matéria publicada neste periódico é licenciada sob forma de uma licença Creative Commons - Atribuição 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

was used for 65.52 hrs. The SSI rate was 0.99% and adherence to the dosage, dose and antibiotic duration according to the institutional protocols occurred in 16.2%, 13.7% and 8.6% respectively. **Conclusion:** The postoperative infection rate related to hip prosthesis surgeries was low, despite inadequate adherence to the protocols of surgical antibiotic prophylaxis. However, it should be considered that the dose of antibiotic administered prior to the start of surgery was not evaluated, due to the lack of information in the medical record.

Keywords: Surgical Wound Infection. Anti-Bacterial Agents. Infection control.

RESUMEN

Justificación y objetivos: El envejecimiento poblacional aumenta los riesgos de fracturas de cadera y de complicaciones postoperatorias provenientes de cirugías, pudiendo causar morbilidad y la reinternación de esos pacientes. Las recomendaciones para orientar a los profesionales en relación con los cuidados necesarios para que las infecciones de sitios quirúrgicos (ISC) puedan ser evitadas o minimizadas. De este modo el estudio tuvo por objetivo describir el perfil epidemiológico y clínico de ancianos hospitalizados para artroplastia de cadera y verificar la adhesión a los protocolos de antibioticoprofilaxis en cirugías de cadera. **Métodos:** Estudio transversal retrospectivo, realizado en un hospital de enseñanza. Se recogieron datos secundarios de los prontuarios de ancianos sometidos a cirugía de cadera durante el año 2016. **Resultados:** Se verificaron 203 artroplastias de cadera en ancianos, el 57,6% eran mujeres, promedio de edad de 73,2 ± 8,1 años. La artroplastia total coxofemoral fue realizada en el 32% de los pacientes, la media de intención fue de 8 ± 8,7 días, y el 94,1% tuvo alta hospitalaria. La cefazolina 1 g / 6 / 6h fue el antibiótico más utilizado el 73,4%, en promedio se utilizó el ATB por 65,52 hrs. La tasa de ISC fue del 0,99% y la adhesión a la dosis, dosis y duración de los antibióticos conforme a los protocolos institucionales ocurrió en el 16,2% , el 13,7% y el 8,6% respectivamente. **Conclusión:** La tasa de infección postoperatoria relacionada con las cirugías de prótesis de cadera fue baja, a pesar de que se produjo inadecuada adhesión a los protocolos de antibioticoprofilaxis quirúrgica. Sin embargo, se debe considerar que no se ha evaluado la dosis de antibiótico administrada antes del inicio de la cirugía, debido a la ausencia de información en el prontuario.

Palabras Clave: Infección de la Herida Quirúrgica. Antibacterianos. Control de infecciones.

INTRODUÇÃO

Infeções de Sítios Cirúrgicos (ISC) são infecções relacionadas aos procedimentos cirúrgicos, com ou sem colocação de implantes e realizadas em pacientes internados ou ambulatoriais.¹ Os fatores de risco são multivariados, podendo ser eles inerentes ao paciente, condições operatórias ou no manejo pós-operatório.² As ISC associadas às cirurgias com colocação de implantes, podem resultar em reoperações, com potencial para perda do implante, redução da qualidade de vida, aumento nos custos do tratamento e, algumas vezes o óbito.¹

Segundo relatório da Organização Mundial da Saúde (WHO), nos Estados Unidos e na Europa as ISC são a segunda causa mais frequente de Infecção Relacionada a Assistência à Saúde (IRAS), com a prótese de quadril correspondendo a 1% dessas infecções, sendo mais elevada em países com rendas inferiores com taxas de 1,89%.³ No Brasil a ocorrência de ISC corresponde ao terceiro lugar entre as IRAS.¹

Recomendações de órgãos governamentais nacionais e internacionais visam orientar os profissionais em relação aos cuidados necessários para que as infecções pós-operatórias possam ser evitadas ou minimizadas. A profilaxia antimicrobiana nos procedimentos cirúrgicos integra os protocolos recomendados para minimizar essas complicações,^{3,4} o seu não cumprimento pode aumentar o risco de infecções além de não justificar os riscos aos pacientes e os custos ao sistema de saúde.^{5,6}

Dados epidemiológicos da região norte do estado sobre a temática não foram encontrados, assim, o objetivo deste estudo, foi descrever o perfil epidemiológico e clínico de idosos hospitalizados para artroplastia de quadril e verificar a adesão aos protocolos de antibioticoprofilaxia em cirurgias de quadril, ressaltando a importância

do mesmo em corroborar com as estatísticas nacionais nessa população.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo realizado em hospital de ensino terciário, localizado na cidade de Passo Fundo. Foram incluídos dados de prontuários e as informações do Serviço de Controle de Infecção do hospital de pacientes com idade ≥ 60 anos que realizaram procedimentos cirúrgicos de quadril no período de janeiro a dezembro de 2016. Os prontuários cujas informações foram consideradas pelos pesquisadores incompletas ou indisponíveis para o estudo foram excluídos.

Foram coletados dados secundários oriundos da base de dados das cirurgias, foram consultados os prontuários eletrônicos dos pacientes e as informações do Serviço de Controle de Infecção do hospital. Para a coleta de dados utilizou-se ficha semiestruturada considerando como eixos norteadores, o diagnóstico e a classificação da infecção e uso de profilaxia antimicrobiana (PATM) preconizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), além do protocolo de antibioticoprofilaxia em cirurgias utilizado pela instituição.^{1,7}

As variáveis estudadas foram idade, sexo, diagnóstico para a cirurgia, período de internação hospitalar, tipo de procedimento, horário do início e término da cirurgia e a evolução do paciente (alta, óbito ou transferência). Foram observados se após a alta hospitalar o paciente reinternou devido a ISC, nesses casos foram coletadas informações adicionais relativas às culturas realizadas, aos microrganismos isolados e ao desfecho clínico. Infecções relacionadas a incisão, nos casos de procedimentos com colocação de implantes, podem ocorrer 90 dias após

procedimento e as ISC podem ser classificadas como incisional profunda ou de órgão/cavidade.^{1,8}

Dados sobre o risco cirúrgico foram coletados considerando a escala da *American Society of Anesthesiology* (ASA) uma das mais utilizadas devido à sua praticidade e sensibilidade em predizer o risco global de mortalidade do paciente de acordo com a sua idade e status funcional, sendo o risco I referido como menor risco.⁸

A informação referente a utilização de antibiótico profilaxia 60 minutos antes da incisão cirúrgica é descrita na ficha manual preenchida pelo médico anestesista, sendo que essa que não está disponível no sistema eletrônico da instituição e não foi coletada para essa pesquisa.

Os dados foram armazenados em planilha do Microsoft Excel 2007 e após analisados pelo programa *Statistical Package for the Social Sciences* versão 25.0. Foram calculadas as medidas de tendência central e dispersão para as variáveis quantitativas e para as qualitativas as frequências absolutas e relativas simples, sendo aplicado o teste de teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. A pesquisa seguiu os preceitos éticos da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde para pesquisa envolvendo seres humanos sendo aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Passo Fundo sob parecer número 2.114.543/2017/ CAAE 68089417.3.0000.5342.

RESULTADOS

No ano 2016 ocorreram 304 internações para realização de artroplastia de quadril no hospital em estudo, destas 67,7% (n=210) ocorreram em pacientes idosos (≥60anos). Contudo cinco idosos não realizaram o procedimento devido à ausência de exames necessários, crise hipertensiva ou tosse produtiva e dois pacientes foram a óbito anteriormente à realização da cirurgia. Sendo assim, no presente estudo foram incluídos 203 pacientes.

A média de idade foi de 73,2 ±8,1 anos, sendo a maioria mulheres em 57,65% (n=117) Informações de peso e altura, para o cálculo de Índice de Massa Corporal (IMC) constavam em 53,2% (n=108) dos prontuários analisados, prevalecendo pacientes classificados com sobrepeso. Registros das comorbidades apresentadas pelos pacientes estavam descritas em 158 prontuários. A maioria dos pacientes, 92,4% (n=146) apresentavam pelo menos uma comorbidade, e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) foi a mais frequente (Tabela 1).

Possuíam registro de valores laboratoriais de glicose sérica pós-prandial 24,1% (n=49) dos pacientes e destes 79,6% (n=39) encontravam-se acima dos limites laboratoriais. O resultado da Avaliação da ASA foi encontrado em 62 pacientes, destes 3,2% (n=2), 48,4% (n=30), 43,5% (n=27), 4,8% (n=3), foram classificados com ASA I, II, III e IV, respectivamente e 13,8% (n=28) dos pacientes possuíam algum tipo de infecção prévia ao procedimento cirúrgico.

Conforme tabela 2, a artroplastia de quadril foi de caráter eletivo em 86,2% (n=175) dos pacientes, a artroplastia total coxo-femoral foi o principal tipo de procedimento realizado. A informação sobre o motivo

Tabela 1. Características sócio demográficas e clínicas dos pacientes submetidos a cirurgias de quadril.

Variáveis	N	%
Sexo n= 203		
Feminino	117	57,6
Masculino	86	42,4
IMC n= (108)		
Baixo peso	35	32,4
Eutrófico	56	51,8
Sobrepeso		
Tabagismo n=(203)		
Não	185	91,1
Sim	18	8,9
Principais Comorbidades associadas* n= (158)		
Hipertensão Arterial Sistêmica	115	72,8
Diabetes mellitus	35	22,1
Dislipidemia	21	13,2

*Alguns pacientes apresentaram mais que uma comorbidade associada

da cirurgia constava em 195 prontuários e queda ao solo com fratura 32,3% (n=63) foi o principal motivo para a ocorrência da cirurgia. Raquianestesia com sedação foi o tipo de anestesia utilizada em 70,4% (n=143) das cirurgias nesse estudo. O tempo para a realização do procedimento cirúrgico foi em média de 154,15 ±33,42 minutos, mínimo de 95 e máximo de 285 minutos.

As informações sobre a classificação do grau de contaminação do procedimento cirúrgico estavam presentes nos registros de 60 pacientes correspondendo a 29,6% da amostra estudada, desses 95% (n=57) foi considerada cirurgia limpa.

Tabela 2. Características relacionadas à artroplastia de quadril em idosos.

Características	N	%
Tipo de artroplastia n=(203)		
Artroplastia total coxo-femoral	65	32,0
Artroplastia total primária de quadril não cimentada	63	31,0
Artroplastia total primária de quadril cimentada	62	30,6
Revisão de artroplastia de quadril	13	6,4
Mecanismo de lesão n=(195)		
Queda ao solo/fratura	63	32,3
Coxartrose não específica	60	30,8
Coxartrose primária	26	13,3
Outros	46	23,6
Tipo de anestesia n=(203)		
Raquianestesia + sedação	143	70,4
Geral	41	20,2
Outras	19	9,4
Tipo de infecção prévia a cirurgia de quadril n=(203)		
Sem infecção	175	86,2
Infecção urinária	20	9,9
Artrite séptica de quadril	7	3,5
Outros	1	0,4
Grau de contaminação n=(60)		
Limpa	57	95,0
Potencialmente infectada	2	3,3
Infectada	1	1,7

Foi observado que 34,0% (n=69) receberam concentrados de hemácias. A temperatura corporal foi registrada em 87,7% (n=178) dos pacientes logo após o término do procedimento cirúrgico, e os valores mantiveram-se em média entre 35,5°C e 36,5°C, não ocorrendo registro de normotemia ou pico febril nos valores disponíveis para avaliação na amostra.

A utilização de drenos portovac ocorreu em 99,5% (n=202) dos pacientes do estudo e o tipo de curativo pós-cirúrgico na maioria das prescrições, 64% (n=130) era aberto. A média de dias de internação dos pacientes foi de 8 ±8,70, mínimo de 4 e máximo de 81 dias. O tempo médio de internação no pré-operatório foi de 3,8 ±7,44 e no pós-operatório 4,18 ±2,49 dias e após a realização do procedimento 94,1% (n=191) tiveram alta hospitalar.

A prescrição de antibióticos após o procedimento cirúrgico ocorreu em 97% (n=197) dos pacientes na primeira prescrição após o procedimento. O antibiótico mais utilizado nos procedimentos cirúrgicos de prótese de quadril foi a cefazolina 1 g 6/6 h EV em 73,4% (n=149) da amostra.

A dosagem de cefazolina de 2g, o intervalo adequado entre as dosagens e o período de tempo de 24 horas não foram seguidos em 78,2% (n=154), 75,6% (n=149) e 82,2% (n=162) das prescrições de antibioticoprofilaxia, respectivamente, e nesse caso os pacientes em uso de antibiótico terapêutico não foram considerados no cálculo, excluindo-se a avaliação da variável de início da antibioticoprofilaxia 60 minutos antes da incisão cirúrgica (Tabela 3).

O tempo médio de utilização de antibióticos foi de 2,8 dias ±5,5, porém deve-se considerar que 13,8% (n=28) dos pacientes estavam em tratamento para infecção detectada previamente ao procedimento.

Tabela 3. Cumprimento do protocolo institucional de antibioticoprofilaxia para cirurgia de quadril.

Aspectos avaliados	N	%
Uso de antibiótico após procedimento (n=203)		
Sim	197	97
Adesão a posologia do protocolo*	32	16,2
Adesão a dose de protocolo*	27	13,7
Adesão a duração de uso do antibiótico (24h)*	17	8,6

*A adesão ao protocolo de antibioticoprofilaxia não foi considerada nos pacientes que estavam usando outros ATB terapêutico no momento da cirurgia.

Foi realizada consulta ao prontuário após alta hospitalar e verificado que 1,48% (n=3) pacientes reinternaram após 90 dias da cirurgia, no hospital de estudo, por motivos de infecção. Dessas, 0,49% (n=1) internação foi relacionada ao trato urinário por *Klebsiella sp.* multissensível e 0,99% (n=2) relacionadas ao sítio cirúrgico sendo isolado o microrganismo *Pseudomonas aeruginosa* e esses pacientes foram a óbito, e as recomendações dos protocolos institucionais foram seguidas parcialmente.

DISCUSSÃO

Houve crescimento no número de artroplastias de quadril no Brasil nos últimos anos, no entanto, a oferta cirúrgica na rede pública de saúde é insatisfatória quando comparada aos países economicamente desenvolvidos. Nos últimos anos a região Sul se destacou como segundo lugar em cirurgias de quadril no país, em média 28% de todas as artroplastias totais de quadril (ATQ), representando a melhor relação de cirurgias por número de idosos, uma ATQ para cada 923 idosos.⁹ São diversos os fatores de risco para as ISC, entre eles os demográficos, inerentes do paciente e relacionados à cirurgia e ao hospital.¹⁰ Como fatores do próprio paciente cita-se obesidade, idade avançada, comprometimento cognitivo, maior número de comorbidades, uso de esteroides ou imunossuppressores, diabetes mellitus e tabagismo e relacionados as condições operatórias observa-se o tempo de cirurgia e de hospitalização, hematoma, drenagem prolongada e cateterismo urinário.^{1,2,11}

A média de idade dos pacientes averiguada nesse estudo e a predominância de mulheres assemelham-se aos achados de outros estudos nacionais.^{12,13} O aumento da população idosa no país e com isso o aumento de doenças degenerativas articulares podem explicar a incidência de cirurgias de quadril na população idosa, principalmente as relacionadas as fraturas.^{9,12}

Mulheres acima de 50 anos são mais afetadas pela osteoporose que a população masculina, principalmente devido à diminuição da produção de estrogênio que ocorre após a menopausa, causando frequentemente fraturas de fêmur.¹⁴ Além disso, idade avançada pode associar-se com deficiência do estado nutricional e imunidade enfraquecida, resultando em um risco elevado de infecção.¹⁵ No atual estudo não foi verificado se as pacientes tinham deficiência no estado nutricional ou imunidade enfraquecida, embora observado o IMC e a ocorrência de infecções prévias. A maioria dos pacientes em nosso estudo estava com sobrepeso. O IMC elevado é considerado um fator de risco para o desenvolvimento de infecção, além de problemas mecânicos e farmacocinética subótima na profilaxia com antimicrobianos.^{3,16}

Os pacientes do estudo apresentavam diversas comorbidades, a presença de Diabetes Mellitus (DM) nos pacientes cirúrgicos deve ser investigada pois seu descontrole predispõe a piores respostas às infecções.^{3,12} A Anvisa, preconiza que os níveis glicêmicos no perioperatório sejam inferiores a 180 mg/dL, para diminuir os riscos de infecções pós-operatórias.⁴ No atual estudo, valores de glicose não constavam na maioria dos registros dos pacientes, mesmo com aproximadamente ¼ da amostra ser de pacientes com diagnóstico de DM, porém considerando que a maioria das cirurgias foram eletivas, o exame pode ter sido realizado no pré-operatório de forma ambulatorial e a informação não inserida no prontuário do paciente na internação.

Não foi verificada informações quanto à interrupção do hábito de fumar na amostra estudada, nem sobre a descontinuação do uso do medicamento imunossupressor no caso de um paciente transplantado renal,

devido a falta de informações em prontuário. A Anvisa em sua publicação sobre Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde, recomenda abstenção do tabagismo em cirurgias eletivas ao menos 30 dias antes do procedimento, além de evitar ou reduzir ao máximo a dose possível de imunossupressor no perioperatório, por outro lado painel de especialistas não recomenda descontinuar o uso de imunossupressores antes da cirurgia.^{3,4}

A escala do risco cirúrgico (ASA) é uma das mais utilizadas devido à sua praticidade e sensibilidade em prever o risco global de mortalidade do paciente de acordo com a sua idade e status funcional.⁸ No presente estudo ASA II foi mais frequente, já em estudos nacionais as classificações mais frequentes foram ASA I e ASA III.^{11,17}

É essencial em cirurgia ortopédica uma avaliação de possíveis focos infecciosos no pré-operatório devido ao aumento de incidência de infecção de sítio cirúrgico em pacientes que já apresentem outros focos.⁴ O estudo constatou que os pacientes que apresentavam focos infecciosos anteriores à cirurgia receberam antibióticos como tratamento conforme preconizado nos protocolos institucionais. Outros autores também encontraram prevalência de ITU no pré-operatório em, 10,8% de 83 pacientes.¹⁸

Observou-se neste estudo que, a maioria das cirurgias foram eletivas, o que contribui para a diminuição de ocorrências de complicações relacionadas a procedimentos realizados em situações de urgência. A demora maior que 48 horas para a intervenção cirúrgica em paciente com fratura de quadril aumenta o risco de complicações e corresponde à significativa diminuição de sobrevida em um ano.¹⁹

A raquianestesia com sedação foi o principal tipo de anestesia utilizado. A escolha do tipo de anestesia depende de alguns fatores, devendo-se avaliar as condições de saúde dos pacientes.¹⁷ Foi averiguado que entre os dados analisados, os pacientes efetuaram, em sua maioria, artroplastia total coxofemoral, tendo como justificativa principal para a realização do procedimento queda ao solo com fratura, resultados semelhantes foram encontrados em estudo retrospectivo com 78 artroplastias, a maioria dos procedimentos realizados refere-se à artroplastia total do quadril 69,2% (n=54), e o diagnóstico de internação mais frequente foi fratura de colo de fêmur, apresentada por 82% 9 (n= 64) dos pacientes.¹²

Estudo de Rezende e Cortez (2017) com 172 prontuários e 157 artroplastia de quadril as características específicas dos pacientes mostram que, em relação à artroplastia de quadril, 83,4% (n=131) corresponde a artroplastia total sendo 48,4% (n=76) relacionadas à fratura de fêmur.¹³

O tempo de duração médio do procedimento cirúrgico no presente estudo é semelhante aos do estudo de Pinto (2015) com tempo médio de 138,6 e de Miranda (2017), com 181 minutos.^{20,21} O prolongamento do tempo da cirurgia é considerado fator de risco para ISC e frequentemente se relacionam a casos mais complexos, sendo necessário planejamento operatório adequado, para redução do risco de infecção.^{3,21}

Em estudo com objetivo de identificar a incidência de ISC em 140 pacientes durante o pós-operatório de

cirurgia eletiva ortopédica em hospital geral do estado de Sergipe, prevaleceu a ocorrência de cirurgias limpas 92,10% (n=129), os autores observaram aumento proporcional de risco de infecção de acordo com o grau de contaminação da ferida operatória.¹⁵

Durante procedimentos cirúrgicos, alguns pacientes podem necessitar de transfusões sanguíneas. Neste estudo foi observado que 34,0% receberam concentrados de hemácias, achados semelhantes de estudo observacional retrospectivo, onde 35,7% dos pacientes submetidos a ATQ realizaram transfusões sanguíneas.¹³ A cirurgia ortopédica frequentemente utiliza hemoterapia, este fato deve-se as questões particulares desses procedimentos, como a perda de sangue e às dificuldades de hemostasia tecidual, se por um lado a anemia traz complicações cirúrgicas, por outro a infusão de hemácias pode levar a diminuição da imunidade em pós-operatório e aumento de infecções em pacientes submetidos à cirurgia do colo do fêmur.¹⁹ A indicação de transfusão sanguínea em procedimentos ortopédicos, em alguns pontos, ainda é divergente entre os profissionais, principalmente no manejo da anemia durante o pós-operatório.¹³

A temperatura corporal deve ser controlada após o procedimento cirúrgico. Apesar dos registros de temperatura não terem sido corretamente realizados em relação a frequências das aferições, a maioria dos pacientes nas três medidas avaliadas encontravam-se em quadro de normotermia. A Anvisa recomenda a manutenção da temperatura $\geq 35,5^{\circ}\text{C}$, pois a hipotermia peri-operatória predispõe a maior risco de ISC.^{4,16} Ainda, é recomendada a utilização de sistemas de drenagem fechado no momento da cirurgia, entre esses pode-se citar os drenos do tipo portovac, o que ocorreu em todos os pacientes de nosso estudo.⁴

O tempo de internação pré-operatório também é definido como fator de risco para ISC e, quando prolongado, propicia a colonização da pele por microorganismos multirresistentes presentes nos hospitais, sendo recomendado internação pré-operatória menor ou equivalente há 24 horas.⁴ Um tempo médio de internação de 8 dias foi encontrado no estudo e maiores para pacientes com fratura de quadril assemelhando-se aos dados encontrados na literatura, embora superiores a média nacional (7,1 dias) e as do Sul do país (6 dias).^{9,11,13}

Em uma revisão sistemática, incluindo artigos observacionais e ensaios clínicos randomizados, pacientes que esperaram mais do que uma semana para a realização da cirurgia apresentaram risco maior de ISC, tornando-se mais susceptíveis a agravos, necessitando de melhorias do seu estado geral de saúde para a realização do procedimento.^{2,11}

O objetivo do uso de antibióticos profiláticos para procedimentos com implantação de material protético é a redução da incidência de infecção na ferida pós-operatória dentro de uma hora antes da incisão, não excedendo 24 horas de uso, exceto em procedimentos contaminados aos quais devem receber cobertura adicional, sendo desnecessária se o paciente já estiver recebendo antibióticos que cobrem possíveis agentes patogênicos.⁸

A cefazolina foi o antibiótico de escolha para a maioria dos procedimentos cirúrgicos de prótese de quadril e foi utilizada em média por 65:52 horas (aproximadamente 3 dias). O atual protocolo de antibioticoprofilaxia cirúrgica do hospital em estudo preconiza o início do ATB cefazolina dentro de 60 minutos antes da incisão cirúrgica podendo ser mantido por até 24 horas. A informação sobre o uso de ATB antes do procedimento cirúrgico não estava descrito no sistema eletrônico utilizado no hospital no momento da pesquisa, limitando a análise dessa variável.

Um estudo australiano realizado para avaliar a relação custo/eficácia de estratégias para reduzir o risco de infecções em artroplastia de quadril comparou o uso de profilaxia antibiótica ao seu não uso tendo como amostra uma coorte hipotética de 30.000 pacientes com artroplastia de quadril na perspectiva dos serviços de saúde, fazendo análises e estimativas desse parâmetro os autores encontraram que não usar antibiótico profilático aumentaria os custos em aproximadamente US \$ 1,5 milhão, além de implicar negativamente na qualidade de vida desses usuários.²²

A taxa de mortalidade em ATQ nos últimos anos na região sul do país foi de 1,28%.⁹ No atual estudo foi de 5,9%, esse fato pode estar relacionado por se tratar de população de idosos e possuírem maiores comorbidades que a população em geral. Em estudo mineiro, 5,1% (n=4) dos pacientes que foram submetidos a artroplastia de quadril tiveram óbito como desfecho pós operatório, outros autores, encontram taxas menores com 1,3% (n=2) dos indivíduos estudados, ambos avaliaram pacientes de todas as faixas etárias.^{12,13}

Cabe destacar que anteriormente à 2017 o tempo preconizado para ISC com colocação de implante variava de 30 dias até um ano após o procedimento.²³ A taxa de ISC em nosso estudo foi de 0,99%, e o microorganismo identificado foi *Pseudomonas aeruginosa*. Outros estudos encontraram taxas entre 3% a 5%.^{18,20,21,24} E o microorganismo mais frequente o *Staphylococcus aureus*, entretanto esses estudos não avaliaram se os protocolos institucionais foram observados.^{3,20}

Neste estudo a taxa de infecção pós-operatória relacionada a cirurgias de prótese de quadril foi baixa, apesar de ter ocorrido inadequado cumprimento aos protocolos de antibioticoprofilaxia cirúrgica, porém deve-se considerar que não foi avaliada a dose de antibiótico administrada antes do início da cirurgia, devido a ausência de informação no prontuário.

A ausência de informações relevantes nos prontuários de alguns pacientes foi limitante na análise de dados, reforçando a necessidade de compilação de informações por meio eletrônico referente a todo o processo de cuidado do paciente no ambiente hospitalar. Entretanto, os resultados encontrados neste estudo permitem caracterizar vários aspectos clínicos e epidemiológicos relacionados às cirurgias de quadril na instituição que podem auxiliar os protocolos institucionais de antibioticoprofilaxia de artroplastia de quadril.

REFERÊNCIAS

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Série Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde. Critérios Diagnósticos de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária 2017.a.
2. Noailles, T, Brulefert K, Chalopin A, et al. What are the risk factors for post-operative infection after hip hemiarthroplasty? Systematic review of literature. *Intern Orthopaedics* 2016;40(9):1843-48. doi: 10.1007/s00264-015-3033-y
3. World Health Organization (WHO). Global guidelines for the prevention of surgical site infection. 2016.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Brasília: Anvisa, 2017b.
5. Gebrim CFL, Rodrigues JG, Queiroz MNR, et al. Análise da profilaxia antimicrobiana para a prevenção da infecção do sítio cirúrgico em um hospital do centro-oeste brasileiro. *Cienc. enferm.* [Internet] 2014 [citado 2018 Nov 20];20(2):103-115. doi: 10.4067/S0717-95532014000200011
6. Marimuthu C, Abraham VT, Ravichandran M, et al. Antimicrobial Prophylaxis in Instrumented Spinal Fusion Surgery: A Comparative Analysis of 24-Hour and 72-Hour Dosages. *Asian Spine J* 2016;10(6):1018-22. doi: 10.4184/asj.2016.10.6.1018
7. Hospital São Vicente de Paulo (HSVP). Protocolo do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar. Passo Fundo; 2014.
8. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Surgical Site Infection. 2017. *Jama Surg* 2017;152(8):784-791. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0904
9. Ferreira MC, Oliveira JCP, Zidan FF, et al. Artroplastia total de joelho e quadril: a preocupante realidade assistencial do Sistema Único de Saúde brasileiro. *Rev Bras Ortop* 2017;53(4):432-40. doi: 10.1016/j.rbo.2016.11.002
10. Kulczyński M, Tomaszewski M, Bednarski J. Risk factors for periprosthetic joint infections. *World Scientific News* [Internet] 2017 [citado 2018 nov 20];81(2):268-78. Disponível em: <http://www.worldscientificnews.com/wp-content/uploads/2017/07/WSN-812-2017-268-278.pdf>
11. Hotchen AJ, Vonberg FW, Ironside EC, et al. Predictors of Infective Outcomes Following Hip Fracture: A Cohort Study. *Gerontol geriatric med* 2016;2:1-7. doi: 10.1177/2333721416649488
12. Pereira BRR, Mendoza IYQ, Couto BRGM, et al. Artroplastia do quadril: prevenção de infecção do sítio cirúrgico. *Rev SOBECC* 2014;19(4):181-87. doi: 10.5327/Z1414-4425201400040002
13. Rezende VS, Cortez PJO. Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes em pós-operatório de artroplastia em um hospital do sul de Minas Gerais. *Rev Ciências em Saúde* 2017;7(3):14-20. doi: 10.21876/rcsfmit.v7i3.678
14. Radominski SC, Bernardo W, Paula AP, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Reumatol* 2017;57(S2):S452-S466. doi: 10.1016/j.rbr.2017.06.001
15. Santos PV, Jesus KB, Santana KISP, et al. Infecção do sítio cirúrgico em pacientes no pós-operatório de cirurgias ortopédicas eletivas interfaces científicas. *Saúde e ambiente* 2017;5(2):71-79. doi: 10.17564/2316-3798.2017v5n2p71-79

16. Marculescu CE, Mabry T, Berbari EF. Prevention of Surgical Site Infections in Joint Replacement Surgery. *Surgical infections* 2016;17(2):152-57. doi: 10.1089/sur.2015.258
17. Nascimento DC. Aspectos epidemiológicos das infecções de sítio cirúrgico em pacientes submetidos a cirurgias ortopédicas com implantes [dissertação]. Belo Horizonte (MG): Universidade Federal de Minas Gerais; 2015.
18. Falcão FRC, Dias BAG, Wolfovitch L A. et al. Total hip arthroplasty complications in patients with or without controlled diabetes mellitus during hospitalization. *Rev Bras Ortop* 2016;51(5):589-96. doi: 10.1016/j.rboe.2016.08.016
19. Leme LEG, Sitta MC, Toledo MS, et al. Cirurgia ortopédica em idosos: aspectos clínicos. *Rev Bras Ortop* 2011;46(3):238-46. doi: 10.1590/S0102-36162011000300002
20. Pinto CZS, Alpendre FT, NiebelStier CJ, et al. Caracterização de artroplastias de quadril e joelho e fatores associados à infecção. *Rev Bras Ortop* 2015;50(6):694-99. doi: 10.1016/j.rbo.2015.04.017
21. Miranda ARA. Aspectos epidemiológicos das infecções de sítio cirúrgico em cirurgias ortopédicas com implante em um hospital de reabilitação [tese]. Belo Horizonte (MG): Universidade Federal de Minas Gerais; 2017.
22. Merollini KMD, Crawford RW, Whitehouse SL, et al. Surgical site infection prevention following total hip arthroplasty in Australia: A cost-effectiveness analysis 2013;41(9):803-09. doi: 10.1016/j.ajic.2012.11.015
23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde [Internet]. Brasil: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2013 [citado 2018 nov 20]. 84 p. Disponível em: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/images/documentos/livros/Livro2-CriteriosDiagnosticosIRASaude.pdf>
24. Cheng Kiang LA, Neo GH, Haw HC. Risk factors of surgical site infections in hip hemiarthroplasty: a single-institution experience over nine years. *Singapore Med J* 2014;55(10):535-38. doi: 10.11622/smedj.2014137

Resistência aos antimicrobianos: uma revisão dos desafios na busca por novas alternativas de tratamento

Antimicrobial resistance: a review of the challenges in the search for new treatment alternatives

Resistencia a los antimicrobianos: una revisión de los desafíos en la búsqueda de nuevas alternativas de tratamiento

<https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.11580>

Recebido em: 18/01/2018

Aceito em: 26/06/2018

Disponível online: 08/10/2018

Autor Correspondente:

*Simone Aquino

siaq06@hotmail.com

Rua Diogo Vaz, 169- apto 81. Bairro Cambuci,
São Paulo/SP, Brasil. CEP: 01527-020.

Moisés Oliveira da Silva,¹ <https://orcid.org/0000-0002-7411-2406>
Simone Aquino.¹ <https://orcid.org/0000-0003-1445-6490>

¹Universidade Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Justificativa e Objetivos: Os antimicrobianos correspondem a uma classe de fármacos mundialmente empregados no tratamento de inúmeras patologias desencadeadas por microrganismos. Nos últimos anos, em decorrência do aumento da resistência bacteriana, principalmente por patógenos potencialmente nocivos para a saúde, têm-se despertado gradativamente a necessidade pela busca de novas substâncias com o intuito de conter as infecções desencadeadas nos ambientes hospitalares e na comunidade. Em razão disso, o desafio é a busca por novas pesquisas relativas às novas substâncias com atividades antimicrobianas ou sob a averiguação que demonstraram notória efetividade quando testados frente às bactérias, comparando-as aos já empregados. **Conteúdo:** A revisão bibliográfica, pertinente ao assunto, baseada em artigos publicados nas revistas indexadas no Scielo, Science Direct, Bireme, Medline e Pubmed, apontou novos estudos e evidenciaram que há novas substâncias em desenvolvimento ou já disponíveis com significativa atividade antimicrobiana capaz de reduzir, de forma seletiva, alguns microrganismos emergentes ou multirresistentes em um curto período de tempo, bem como ao longo prazo. **Conclusão:** Visto que há novas fontes naturais sendo exploradas e que podem contribuir para a síntese de novos fármacos com propriedades antimicrobianas, vislumbram-se novos antimicrobianos a serem inseridos no mercado e na prática clínica.

Descritores: Bactérias. Pesquisa. Fármacos.

ABSTRACT

Background and Objectives: The antimicrobials correspond to a class of drugs worldwide used in the treatment of numerous pathologies triggered by microorganisms. In recent years, due to the increase in bacterial resistance, mainly by potentially harmful pathogens for health, the need for the search for new substances has been gradually awakened in order to contain the infections triggered in hospital settings and in the community. Therefore, the challenge is the search for new research regarding the new substances with antimicrobial activities or under the investigation that demonstrated a remarkable effectiveness when tested against the bacteria, comparing them to those already employed. **Content:** The bibliographic review, relevant to the subject, based on articles published in the journals indexed in Scielo, Science Direct, Bireme, Medline and Pubmed, pointed out new studies and evidenced that there are new substances in development or already available with significant antimicrobial activity capable of reducing, selectively, some emerging or multiresistant microorganisms in a short period of time, as well as in the long term. **Conclusion:** Since new natural sources are being explored and may contribute to the synthesis of new drugs with antimicrobial properties, new antimicrobial agents can be inserted in the market and clinical practice.

Rev. Epidemiol. Controle Infecç. Santa Cruz do Sul, 2018 Out-Dez;8(4):472-482. [ISSN 2238-3360]

Please cite this article in press as: DA SILVA, Moisés Oliveira; AQUINO, Simone. Resistência aos antimicrobianos: uma revisão dos desafios na busca por novas alternativas de tratamento. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, Santa Cruz do Sul, v. 8, n. 4, out. 2018. ISSN 2238-3360. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/11580>>. Acesso em: 17 jan. 2019. doi:<https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.11580>



Keywords: Bacteria. Research. Drugs.

RESUMEN

Justificación y objetivos: Los antimicrobianos corresponden a una clase de fármacos a nivel mundial empleados en el tratamiento de numerosas patologías desencadenadas por microorganismos. En los últimos años, debido al aumento de la resistencia bacteriana, principalmente por patógenos potencialmente nocivos para la salud, se ha despertado gradualmente la necesidad por la pesquisa de nuevas sustancias con el fin de contener las infecciones desencadenadas en los ambientes hospitalarios y en la comunidad. En consecuencia, el desafío es la búsqueda de nuevas pesquisa relativas a las nuevas sustancias con actividades antimicrobianas o bajo la investigación que demostraron notoria efectividad cuando son probadas frente a las bacterias, comparándolas a los ya empleados. **Contenido:** La revisión bibliográfica, pertinente al tema, basada en artículos publicados en las revistas indexadas en Scielo, Science Direct, Bireme, Medline y Pubmed, apuntó nuevos estudios y evidenciaron que hay nuevas sustancias en desarrollo o ya disponibles con significativa actividad antimicrobiana capaz de reducir, de forma selectiva, algunos microorganismos emergentes o multirresistentes en un corto período de tiempo, así como a largo plazo. **Conclusión:** Dado que existen nuevas fuentes naturales que se explotan y que pueden contribuir a la síntesis de nuevos fármacos con propiedades antimicrobianas, se vislumbran nuevos antimicrobianos a ser insertados en el mercado y en la práctica clínica.

Palabras Clave: Bacterias. Investigación. Fármacos.

INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana aos antimicrobianos mais tradicionais é atualmente um dos maiores e mais consideráveis obstáculos para a saúde pública; em razão de apresentar consequências clínicas drásticas e preocupantes tanto para hospitais quanto para a sociedade.¹ O uso indiscriminado dos antimicrobianos ocorre desde a descoberta da penicilina de maneira corriqueira. Muitos microorganismos patogênicos foram se adequando a estes compostos farmacológicos que, até então, eram administrados com objetivo primordial de exterminá-los, tornando os seus efeitos (posteriormente) muitas vezes ineficazes.²

Hoje, o fenômeno designado de "superbactérias" costuma ser um dos principais assuntos debatidos em diversos países desenvolvidos ou em desenvolvimento.³ Segundo a *World Health Organization* (WHO) *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* e *Treponema pallidum*, são exemplos notórios de bactérias que vêm apresentando resistência aos antimicrobianos. Outro patógeno que conjuntamente com os acima citados tem despertado a atenção da comunidade científica é o bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, que foi responsável por 480.000 novos casos de tuberculose multirresistente e que destes, no ano de 2014, 123.000 casos foram detectados e relatados.⁴

Como a maioria destes microorganismos proliferam-se rapidamente, associados ao uso indevido ou excessivo destes medicamentos pela população, a cada dia se tornam mais rápidos e oportunos no desenvolvimento de resistência aos mesmos.⁵ A WHO apontou a necessidade dos governos em incentivar o desenvolvimento de novos antibióticos de baixo custo adaptados a necessidade mundial. Segundo um estudo prognóstico realizado em 2014 pelo governo britânico, cerca de 10 milhões de indivíduos morrerão (por ano) até 2050 consequentes de infecções resistentes, retrocedendo-nos para uma nova "Era das Trevas".³

Em vista disso, as indústrias farmacêuticas enfrentam desafios para o desenvolvimento constante de novos medicamentos, tratamentos e estratégias a fim de sanar essa calamidade global, como ocorre na aplicação

de estudos envolvendo substâncias isoladas de bactérias com atividade inibitória sobre o crescimento de outros microorganismos com resistência ainda em curso.⁶

Visando ampliar a discussão sobre este tema que é de extrema relevância social, visto que interferem diretamente sobre a saúde humana, o objetivo do presente trabalho é evidenciar o estado da arte na busca por novas substâncias ou moléculas com notório potencial antimicrobiano, frente às bactérias multirresistentes, que estejam em desenvolvimento ou que foram recém-lançadas ou já disponíveis na atualidade.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura pela análise de pesquisas relevantes sobre o assunto, demonstrando lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas com a realização de novos estudos e que darão suporte para a prática clínica, onde se efetuou um estudo de natureza descritiva, sustentado em dados coletados de fontes secundárias, sendo o objetivo principal a síntese dos estudos sobre novos fármacos, moléculas ou adjuvantes eficazes na terapia antimicrobiana ou sobre as novas alternativas terapêuticas, construindo uma conclusão observacional de cada estudo, que trataram de questões análogas ou correspondentes, permitindo uma análise do conhecimento fundamento sobre o tema investigado.

A busca dos artigos científicos se deu em uma primeira fase empregando-se os seguintes descritores em português e inglês: "controle microbiano", "novas alternativas antimicrobianas", "novos antimicrobianos", "novos antibióticos", "microbial control", "new antimicrobial alternatives", "new antimicrobials", "new antibiotics" e "new antibiotic molecules", através das bases de dados *Scielo*, *Publish or Perish*, *Bireme*, *Medline* e *Pubmed*, além da busca na base de dados *Science Direct*.

Os critérios de inclusão utilizados para a busca foram artigos publicados entre os anos de 2016 e 2017, visando selecionar os trabalhos mais recentes que tiveram grande impacto social e científico, incluindo manuscritos nacionais e internacionais que trataram objetivamente sobre novas pesquisas relacionadas a potenciais subs-

tâncias antimicrobianas, bem como documentos relacionados ao registro de novas drogas por agências de saúde internacionais. Os critérios de exclusão incluíram teses, anais de congressos ou conferências, relatórios técnicos ou artigos que não tratavam exclusivamente do tema exposto.

A seleção dos artigos foi ponderada por meio dos títulos dos trabalhos, bem como dos resumos dos trabalhos a fim de se verificar se os mesmos abrangiam o intuito desta revisão. Posteriormente, houve um mapeamento das produções científicas, baseando-se no ano de publicação das mesmas; periódicos em que estavam indexadas; tipo de estudo empregado e objetivo do trabalho em questão. Os autores declaram que não houve conflitos de interesses e que seguiram as recomendações éticas brasileiras e internacionais para a elaboração da presente revisão.

Fundamentos para a resistência bacteriana

Desde a descoberta da antibiose por Alexander Fleming em 1928, embora esse achado tenha representado um grande progresso para a humanidade, as doenças infecciosas ainda permanecem como uma das principais causas de morte em todo o mundo, expandindo-se de forma brusca nos últimos 15 anos.⁷

A propagação de microrganismos patogênicos resistentes aos antimicrobianos existentes tornou-se um transtorno crescente em virtude de seu potencial infeccioso intransigente acarretando-nos a uma *era pós-antibiótica*, o que tem sido classificado por alguns profissionais e pesquisadores da área como uma fatalidade internacional.⁸ O uso demasiado e equivocado dos antibióticos pela população é um dos fatores mais significativos relacionados à dissipação de bactérias resistentes. O *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC) estima que de todos os medicamentos prescritos atualmente na antibioticoterapia hospitalar, cerca de metade dos antimicrobianos são usados de maneira equivocada.⁹

Outro fator de surgimento das bactérias resistentes está associado aos antibióticos administrados na agropecuária anualmente em animais, correspondendo a 75% de toda a fração de medicamentos consumidos em alguns países, influenciando diretamente a microbiota ambiental.⁸ Microrganismos resistentes como *Salmonella spp.*, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE) são provenientes de animais. Diante disso, países da União Europeia proibiram o emprego na agropecuária desses medicamentos desde 2006. O *Food and Drug Administration* (FDA) emitiu uma política somente a partir de 2012 requerendo aos governadores das unidades federativas dos Estados Unidos a limitação do uso destes fármacos na agropecuária.⁸

A WHO emitiu uma notificação iminente e preocupante para aos órgãos públicos de saúde, requerendo-se que diversos países elaborassem condutas no conflito a esta problemática. Em seu Relatório Global de Vigilância em Resistência Antimicrobiana divulgado em 2014, a WHO evidenciou sete espécies de microrganismos de extrema relevância global (Quadro 1).¹¹

Quadro 1. Microrganismos resistentes aos antibióticos segundo o alerta global da WHO.¹¹

Patógeno	Antibiótico de resistência
<i>Escherichia coli</i>	Cefalosporinas de terceira geração e fluoroquinolonas
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefalosporinas de terceira geração e aos carbapenêmicos
<i>Staphylococcus aureus</i>	Meticilina
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilina
<i>Salmonella spp.</i>	Fluoroquinolonas
<i>Shigella spp.</i>	Fluoroquinolonas
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Susceptibilidade reduzida a cefalosporinas de terceira geração

No Brasil a Agência Nacional de Vigilância Sanitária divulgou na edição do Diário Oficial em 2011 a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 20, estabelecendo sobre os serviços prestados pelos farmacêuticos nas dispensações dos medicamentos antimicrobianos em farmácias e drogarias de território nacional, assim como também determinou um novo prazo para a validade das receitas destes medicamentos a fim de limitar seu uso indiscriminado pela população.¹²

Ainda assim, consideráveis instituições de saúde pública internacionais vêm relatando constantemente o aparecimento de novos genes de bactérias resistentes como uma vulnerabilidade social estabelecendo-se esforços para implantação de novas políticas, diretrizes e cuidados na investigação e progressos na exploração destes microrganismos.¹³

Sob outra perspectiva o desenvolvimento de novos antimicrobianos seguros e eficazes não tem acompanhado igualmente a evolução da resistência bacteriana, devido a inúmeras indústrias farmacêuticas recuarem em função da redução dos incentivos econômicos e das exigências regulatórias áruas pelo poder público. Porém, nos últimos anos, o setor reduziu a demanda novamente e é preocupante que os esforços para a descoberta de novos medicamentos antimicrobianos tenham decrescido, pois mais da metade atualmente empregues nas situações clínicas de alto risco são produtos resultantes deste setor.^{14,15}

As razões pelas quais muitas empresas abandonaram a pesquisa e desenvolvimento (P&D) sobre novos antibióticos se dá em consequência dos longos anos de pesquisa, da falta de retorno do investimento e rápido desuso dos antibióticos causados pela resistência microbiana. Além do mais, há uma proposição desvantajosa pois, o comércio destes medicamentos é relativamente pequeno e implica intimamente sobre a recuperação dos gastos apresentados pelas mesmas ao longo da pesquisa e ensaios.¹⁴ Assim, emerge-se o paradoxo da necessidade de novas substâncias antimicrobianas, apesar do expresso regresso no desenvolvimento das mesmas pelas indústrias farmacêuticas.¹⁵

Quadro 2. Mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos.

Ação	Mecanismo	Fonte
Síntese de enzimas	Enzimas β -lactamases, inativam fármacos, tornando-o incapaz de interagir com seu receptor alvo que, são proteínas (<i>Penicillin Binding Proteins</i> , PBPs) e que constituem a parede celular.	Oliveira, 2014 ²⁰
Diminuição da absorção de moléculas exógenas	Alvos bacterianos são intracelulares ou localizados na membrana citoplasmática, para tanto o fármaco necessita adentrar estas barreiras biológicas para que exerçam sua atividade, sobretudo as com caráter hidrofílico que utilizam porinas como os as tetraciclina e algumas fluoroquinolonas, limitando o afluxo destas substâncias do meio externo.	Oliveira, 2014 ²⁰
Bombas de efluxo	Ejeção de variadas substâncias para o meio extracelular, assegurando-se desta maneira que não haja comprometimento do seu material genético.	Lopes, 2009 ²¹
Alteração na conformação do local de ação	O antibiótico precisa se ligar a um determinado ponto (sítio) da bactéria para interferir em seu metabolismo. A alteração na conformação do local de ação dos medicamentos impede com que o antibiótico exerça interação no seu sítio de ligação ou mesmo provocando redução da afinidade do mesmo pelo fármaco.	Lin et al., 2015 ¹⁷
Aquisição de material genético	Por meio de transferências, como a conjugação, que envolve o contato entre células bacterianas ou por intermédio de elementos genéticos móveis, como os plasmídeos e transposons, que desempenham um papel crucial no desenvolvimento e disseminação da resistência antimicrobiana entre organismos clinicamente relevantes nos hospitais.	Lin et al., 2015 ¹⁷

Mecanismos de resistência

A maioria dos compostos antimicrobianos são moléculas sintetizadas naturalmente, o que favorece o desenvolvimento de mecanismos de resistências de muitos microrganismos através de mutações, síntese de substâncias bacterianas capaz de suprimir a ação do antibiótico ou aquisição de genes resistentes oriundos, comumente, de outros microrganismos presentes no meio.¹⁷ A busca por novos compostos com atividades antimicrobianas ainda se baseiam sobre os mesmos mecanismos de ação, conforme citados no quadro 2.^{18,19}

A identificação de novos agentes que atuem fora desses mecanismos tradicionais ou intrínsecos é, portanto, algo decisivo para a solução das adversidades que circundem a resistência aos medicamentos atuais.^{21,22} Para tanto, há uma busca incessantemente por novas substâncias, examinando recursos naturais antes inexplorados, a fim de se descobrirem novas alternativas para que se possa reverter esta fatalidade.²¹ Em alternativa, o efeito benéfico proveniente da associação de duas drogas ou mais, vem apresentando-se mais intenso do que quando administradas de forma isolada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Considerando-se a pesquisa sobre novas drogas antibióticas ou adjuvantes com elevado potencial antimicrobiano, foram encontrados 633.881 artigos científicos publicados nas bases de dados *Scielo*, *Publish or Perish*, *Bireme*, *Medline* e *Pubmed*, sendo destes 41.453 artigos da base *Science Direct*. Adotando-se os critérios estabelecidos e fazendo uso dos descritores "new antibiotic molecules" pode-se refinar a pesquisa em 16.300 artigos e, após a seleção dos títulos, foram obtidas 426 publicações relacionadas às novas fronteiras do conheci-

mento. Após a leitura dos resumos, foram selecionados 40 artigos que abordavam unicamente da temática em questão, que se encontravam disponíveis na íntegra. A análise dos artigos se deu primeiramente na leitura dos resumos e dos resultados obtidos, seguido de posterior leitura plena dos mesmos.

Destes estudos que compuseram esta revisão, 36 dispuseram de abordagens quantitativas e 4 de revisão da literatura. Sobre essa perspectiva, manifestou-se o fundamento de estudos a respeito desse tema, essencialmente na abordagem de métodos mistos, que envolveram dados quantitativos e qualitativos em um mesmo estudo, unicamente tencionando complementar essas abordagens na medida em que evidenciavam palavras e números, possibilitando assumir resultados condizentes aos obstáculos indagados no mesmo estudo.

Novas drogas aprovadas pelo FDA

De acordo com Sukkar, houve uma notável queda no número de aprovações de novos antibióticos nos EUA, como demonstrado na figura 1, ao longo do período entre os anos de 1983 a 2011.¹⁵

Entretanto, Bal et al. apontaram que em 2009 vários antibióticos foram disponibilizados e aprovados por agências reguladoras para uso clínico, como daptomicina e linezolid, amplamente utilizados, bem como outros agentes, tais como ceftarolina, ceftobiprole, dalbavancina, oritavancina, tedizólido e telavancina.¹⁶ A busca pelo sinergismo entre novas drogas ou substâncias, do mesmo modo, ainda carece de ser mais aprofundado com os medicamentos já disponíveis na terapêutica, tendo em vista menor toxicidade ao usuário.²³

Entre os anos de 2013 a 2017 houve novos registros de antimicrobianos aprovados pelo FDA, que estão listados no quadro 3.

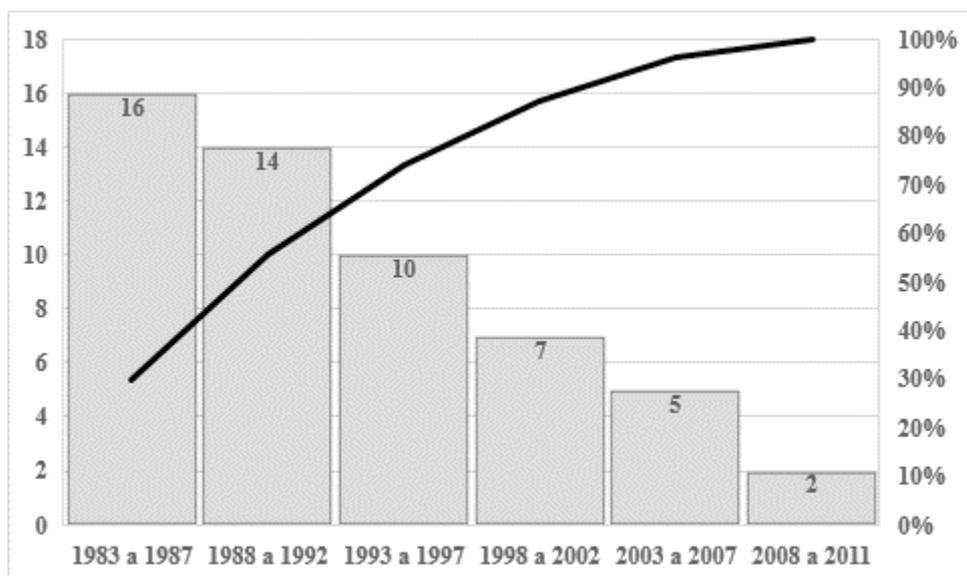


Figura 1. Queda do número de novos antibióticos aprovados nos EUA entre 1983 a 2011.¹⁵

Quadro 3. Novos antimicrobianos registrados no FDA entre 2013 a 2017.

Droga	Ano / Indicações	Fonte
Telavancina	Aprovado em junho de 2013. Indicado para pneumonia hospitalar associada a ventilação, causada por <i>Staphylococcus aureus</i> .	FDA ¹⁰
Dalbavancina	Primeiro antimicrobiano endovenoso aprovado pelo FDA, em maio de 2014. Designado para o tratamento de infecções bacterianas agudas da pele (<i>Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections</i> - ABSSSI) em regime de duas doses.	Leuthner et al., 2016 ²⁴
Tedizolida	Em junho de 2014 o FDA aprovou o Sivextro® (tedizolid) um antibacteriano da classe das oxazolidinonas para o tratamento de infecções agudas da pele (ABSSSI) causadas principalmente por bactérias Gram-positivas em adultos.	Fala, 2015 ²⁵
Oritavancina	Lipoglicopeptídeo semissintético ministrado por via intravenosa em dose unitária, aprovado pelo FDA em 2014, para o tratamento de infecções agudas da pele (ABSSSI) provocadas por bactérias resistentes.	Brade, Rybak, Rybak, 2016 ²⁶
Ceftolozana + Tazobactam	Em 2014 o FDA sancionou sua comercialização. É oriundo da combinação entre ceftolozana, uma cefalosporina da 5ª geração, e tazobactam, um inibidor da β-lactamase. Nos ensaios clínicos de fase III a demonstrou-se ser um fármaco seguro e eficaz para tratamento intravenoso de infecções urinárias complicadas e intra-abdominais em adultos em associação com metronidazol.	Giancola et al., 2016 ²⁷
Ceftazidima + Avibactam	Aprovado em fevereiro de 2015 para uso em infecções intra-abdominais causadas por <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Providencia stuartii</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	FDA ²⁸ Duin, Bonomo ²⁹
Bezlotoxumab	Aprovado pelo FDA em outubro de 2016. Zinplava é um anticorpo monoclonal humano que se liga à toxina B de <i>C. difficile</i> e neutraliza seu efeito.	FDA ²⁸
Delafloxacin	Aprovado pelo FDA em junho de 2017. É uma fluoroquinolona desenvolvida para o tratamento de infecções bacterianas agudas da pele (ABSSSI).	Candel, Peñuelas, 2017 ³⁰

Diferentemente da vancomicina, dalbavancina permite ser administrada por via oral com maiores intervalos devido sua meia-vida prolongada, além de possuir atividade antimicrobiana de amplo espectro.^{24,29} É um antibacteriano lipoglicopeptídeo semissintético de segunda geração que interfere na síntese da parede celular bacteriana por meio da ligação na porção terminal d-alanil-d-alanina do peptídeoglicano, impossibilitando o desenvolvimento da reticulação, Apesar de Belley et al.

apontarem sua atividade reduzida *in vitro* quando comparado ao oritavancina, Leuthner et al. constataram *in vivo* que dalbavancina apresentou atividade bactericida contra distintas cepas de bactérias Gram-positivas, como MRSA e espécies de *Streptococcus*, como o *Streptococcus pyogenes*.^{24,31}

Tal como esta, a tedizolida possui uma meia-vida prolongada, permitindo que seja administrado com maiores intervalos também, entretanto diferentemente da

dalbavancina, tedizolida encontra-se disponível em formulações intravenosas e orais, propiciando uma melhor adesão ao tratamento por outros pacientes apresentando novas possibilidades no mercado.³¹ Seu mecanismo de ação baseia-se na intervenção da síntese proteica bacteriana por intermédio da ligação na subunidade 50S dos ribossomos, demonstrando a atividade bacteriostática da substância contra múltiplos patógenos resistentes dos gêneros *Streptococcus*, *Enterococcus* e *Staphylococcus*, incluindo MRSA.²⁵ Segundo um estudo comparativo concretizado por entre a tedizolida e a linezolida, um antimicrobiano sintético de amplo espectro, evidenciou-se que embora esta substância tenha sido administrada em dosagens seis vezes menores em pacientes com lesões superficiais, apresentou efetividade equivalente.²⁵

Outra alternativa efetiva e segura é oritavancina que, embora estruturalmente similar à vancomicina, distingue-se dessa em razão da adição de um grupo altamente hidrofóbico, que melhora a interação com peptídeos distintos do terminal d-alanil-d-alanina, presentes em certos microrganismos resistentes à vancomicina.²⁶ Também inibe a ação da enzima transpeptidase, fundamental para a polimerização do peptídeoglicano, afetando a integridade da parede celular. Em testes realizados *in vitro* oritavancina desempenhou atividade bactericida evidente quando comparado à vancomicina e a dalbavancina e o mesmo desempenho foi validado *in vivo* por Corey et al. no tratamento de pacientes com infecções de pele causadas por patógenos Gram-positivos, assegurando ser uma alternativa terapêutica eficaz para o tratamento de ABSSSI.^{31,32}

Segundo Giancola et al. a associação entre a ceftolozana e o tazobactam revela-se igualmente significativa efetividade contra algumas cepas Gram-negativas resistentes a variados fármacos, incluindo alguns isolados de *K. pneumoniae* e *E. coli*, produtoras de β -lactamase, e algumas espécies de *Pseudomonas* resistentes, assim como contra algumas Gram-positivas do gênero *Streptococcus* spp.²⁷ Seu mecanismo realiza-se por inibição das proteínas de ligação da penicilina (PBPs) através da ceftolozana, principalmente da PBP1b, PBP1c e PBP3, à medida em que o tazobactam garante que a ceftolozana não sofra hidrólise das enzimas β -lactamases de classe A e algumas β -lactamases de classe C.²⁷

Tal como agem a ceftolozana e o tazobactam, o componente ceftazidima é uma cefalosporina de 3ª geração com ação bactericida, atua contra certas bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, mediada através da associação às proteínas de ligação da penicilina (PBPs), enquanto que o avibactam inibe as enzimas β -lactamases que as inativam protegendo a ceftazidima da degradação pelas mesmas, não influenciando sobre a atividade da ceftazidima contra organismos ceftazidimes sensíveis. Sua administração se dá por infusão intravenosa a cada 8 horas, utilizando-se a dose de 2mg de ceftazidima com 500mg de avibactam, principalmente nos casos de infecção urinária hospitalar.²⁹

Bezlotoxumab, não menos importante que os demais, é especificamente indicado para reduzir a re-

corrência da infecção por *Clostridium difficile* (CDI) em pacientes com 18 anos ou mais que estão recebendo tratamento antibacteriano e apresentam alto risco de recorrência do CDI. É disposto na forma de injeção para infusão intravenosa em dose única proporcional a 10 mg/kg administrado durante 60 minutos. É um anticorpo monoclonal humano que liga a toxina B de *C. difficile* com uma constante de dissociação de equilíbrio (Kd) de $<1 \times 10^{-9}$ M. Bezlotoxumab inibe a ação da toxina B e evita os seus efeitos sobre células de mamíferos, porém não se liga à toxina A de *C. Difficile*.²⁸

Por fim, delafloxacin possui um mecanismo de ação baseia-se na inibição de duas enzimas bacterianas envolvidas na replicação de material genético, DNA-girase (topoisomerase II) e topoisomerase IV. Em estudos *in vivo* esta atividade foi confirmada tanto por via intravenosa quanto por via oral em modelos de infecção pulmonar produzidos por *S. aureus*, *S. pneumoniae* e *K. pneumoniae*. Manifestou uma evidente atividade contra patógenos Gram-positivos incluindo MRSA e Gram-negativos como *E. coli*, *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*, encontrando-se disponível em formulações intravenosas e oral. Delafloxacin mostrou-se um potente ativo contra isolados de *N. gonorrhoeae in vitro*, e cepas padrões com diversos perfis de resistência antimicrobiana.^{30,33}

Antibiótico oriundo de cepas nasais

Em 2016, cientistas da Universidade de Tübingen em parceria com Centro Alemão de Pesquisa em Infecções descobriram um novo antibiótico obtido através da bactéria *Staphylococcus lugdunensis*, que habita a cavidade nasal humana.²² A substância bactericida, denominada de lugdunina, é um peptídeo cíclico contendo tiazolidina, eficaz no combate a patógenos multirresistentes como os *Enterococcus* resistentes à vancomicina (VRE) e MRSA, tornando-se um raro exemplo de composto bioativo sintetizado por meio de bactérias pertencentes à microbiota humana, estabelecendo uma nova classe de terapêutica de antimicrobianos.²² Segundo Zipperer et al., no decorrer do estudo, os pesquisadores constataram que a colonização por *Staphylococcus aureus* em indivíduos positivos para *Staphylococcus lugdunensis* era insignificante (5,9%) quando comparados a indivíduos negativos (34,7%). Em experimentos com camundongos, a lugdunina aplicada topicamente foi capaz de erradicar parcialmente ou totalmente infecções cutâneas provocadas pela bactéria *Staphylococcus aureus*.²²

Pressupõe-se que essa substância possa ser empregada sistematicamente, em razão de não apresentar quaisquer sinais de toxicidade em amostras de soros humanos. Todavia, por não ser um composto hidrossolúvel, isso poderia dificultar sua absorção pelo organismo, verificando-se a possibilidade de alteração estrutural química do mesmo a fim de torná-lo propício a incorporação nas diversas formas farmacêuticas e de fácil aplicação.²²

Pseudouridimicina

Uma parceria entre cientistas da Universidade Rutgers em New Jersey, juntamente com a companhia de

biotecnologia italiana Naicons, resultou na descoberta de um antibiótico oriundo de microrganismos isolados de uma amostra de solo, coletada na Itália e com notória efetividade frente a bactérias resistentes.³⁴

A pseudouridimicina é um dipeptídeo conjugado que possui um amplo espectro por atuar como um inibidor análogo de nucleosídeo seletivo da RNA polimerase (RNAP) bacteriana, enzima responsável pelo reconhecimento específico da região promotora que desencadeia o processo de transcrição gênica; ocupando o local de ligação do nucleosídeo-trifosfato (NTP), utilizada aditivamente com outros antibióticos, como a rifampicina.³⁴

Este é o primeiro antibiótico capaz de interagir com o sítio de ligação específico do NTP, graças a uma cadeia lateral que compreende esta região, evitando dessa maneira influência sobre a RNA polimerase humana. Nos testes *in vitro* mostrou-se um potente e seletivo inibidor da RNAP bacteriana inibindo o crescimento de bactérias Gram-positivas, como *S. pyogenes*, e de Gram-negativas, como *E. coli*. Em testes realizados *in vivo*, este potente antibiótico foi capaz de extinguir a peritonite em camundongos, provocada por *Streptococcus pyogenes*.³⁴

Substância extraída de bactérias provenientes de formigas

Uma nova espécie de *Streptomyces*, bactéria denominada *S. formicae* foi isolada de uma formiga africana do gênero *Tetraponera* (*Tetraponera penzigi*) e demonstrou que produz novos policetideos pentacíclicos. O teste de formicamicinas contra isolados clínicos de MRSA e *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina (VRE) demonstrou que são inibidores muito potentes desses microrganismos, visto que os compostos formicamicinas, são semelhante às fasamicinas identificadas a partir da expressão heteróloga de clones isolados do DNA ambiental. O trabalho destacou os benefícios de explorar nichos ecológicos incomuns para novas cepas de actinomicetos e novos produtos naturais.³⁵

Teixobactina

No ano de 2015, uma associação de pesquisadores da Alemanha, Reino Unido e Estados Unidos anunciaram a descoberta de uma substância derivada da cultura de microrganismos isolados do solo, com ação antibiótica em que a resistência de alguns patógenos emergentes não foi detectada. A teixobactina é uma substância química com propriedade antimicrobiana promissora para o tratamento de infecções crônicas, causadas por *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, bem como para MSRA.⁶ Testes realizados *in vivo* e administrando-se a substância por via intravenosa, comparando-a com fármacos como vancomicina, ciclofosfamida e amoxicilina, evidenciou-se ser uma alternativa terapêutica promissora suprimindo diversas infecções, sem efeitos colaterais.⁶

Constatou-se que a teixobactina age mediante o bloqueio de alvos distintos da via de síntese da parede celular destes patógenos, tais como o lipídio II e do lipídio III, precursores respectivamente do peptídeoglicano e do ácido teicóico que constituem também a membrana

plasmática de alguns organismos; viabilizando desta maneira a liberação de autolisinas e, conseqüentemente, na destruição destes microrganismos.⁶

Peptídeos antimicrobianos isolados do dragão de Komodo

O *Varanus komodoensis*, conhecido como dragão de Komodo, é apontado atualmente como o maior lagarto terrestre, nativo das ilhas do sudeste da Indonésia, alimentando-se principalmente de carcaças de invertebrados que habitam sua região. Sua imunidade inata tem chamado a atenção em diversos cientistas no mundo, devido a presença de espécies de bactérias potencialmente patogênicas habitarem sua cavidade bucal.¹⁹ Pesquisas realizadas recentemente por cientistas da Universidade George Mason dos Estados Unidos evidenciaram propriedades antimicrobianas através de fragmentos provenientes de peptídeos catiônicos (CAMPs) identificados no sangue deste réptil.¹⁹

Estes fragmentos de proteínas atuam como parte elementar do sistema imunológico inato e auxiliam a produção de anticorpos contra infecções bacterianas.^{36,37} Dos 48 peptídeos identificados pelos pesquisadores, 47 são oriundos de proteínas de histonas, consideradas por suas atividades antimicrobianas; onde destes produziram-se oito peptídeos que posteriormente foram empregados contra dois tipos de "superbactérias", a *Pseudomonas aeruginosa* e o *Staphylococcus aureus*.¹⁹

O resultado do teste evidenciou que sete, dos oito peptídeos sintetizados, mostraram-se eficazes para exterminar ambas as bactérias cultivadas em laboratório, enquanto um mostrou-se eficaz contra *Pseudomonas aeruginosa*.¹⁹ No entanto, ainda que a sequência dos peptídeos nativos intactos já esteja especificada, informações que se referem aos mecanismos pelos quais estes são sintetizados ou regulados ainda são desconhecidos.¹⁹

Nanoantibiótico e nanoemulsão

Cientistas brasileiros do Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPEM) de Campinas criaram um nanoantibiótico capaz de conter a resistência bacteriana. Trata-se de uma associação de nanopartículas de prata ao antibiótico ampicilina, contendo uma camada mais externa revestida por sílica otimizada.³⁸

Em testes preliminares realizados no laboratório pelos pesquisadores, o nanoantibiótico mostrou-se potente contra cepas de *Escherichia coli* sem ocasionar efeitos tóxicos sobre as células humanas.³⁶ Apesar de seu mecanismo de ação não ter sido completamente esclarecido, cogita-se que enquanto o antibiótico haja por meio de ligações irreversíveis ao aminoácido serina no sítio ativo das PBPs, interrompendo a síntese da parede celular, bem como inibindo enzimas, como transpeptidases e carboxipeptidases, as nanopartículas de prata agem como um agente citotóxico para as mesmas.³⁸

Por outro lado, as nanopartículas de prata, quando administradas de forma isoladas no organismo, podem resultar em efeitos indesejáveis e, por essa razão, novas possibilidades estão sendo estudadas para a substitui-

ção da prata por outras moléculas mais compatíveis ao organismo e que possam promover o mesmo efeito.³⁸ Uma saída para tal obstáculo é o desenvolvimento de nanoemulsões que são gotículas fundidas de óleo e água que contém alta energia, por ser termodinamicamente estável. Ao se ligar com os lipídeos das membranas de patógenos, liberam parte da energia contida na emulsão, levando à lise celular bacteriana.³⁹

Inibidor bomba de sódio respiratória

Uma variedade linhagem de bactérias, como *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria meningitidis* e *Neisseria gonorrhoeae*, dispõem da bomba de sódio respiratória localizada na membrana celular como fonte energética para a sua sobrevivência. Dispondo-se desse conhecimento pesquisadores do Centro de Pesquisa Hospitalar Albrechtsen de St. Boniface e da Universidade de Manitoba do Canadá, desenvolveram uma substância capaz de bloquear esse mecanismo mesmo em baixas concentrações.¹⁸

A nova substância nomeada de PEG-2S, desenvolvida a partir da korormicina, um antibiótico inicialmente isolado da bactéria marinha *Pseudoalteromonas* spp., mostrou-se ser um inibidor altamente seletivo da bomba de sódio, prevenindo a proliferação de diversas espécies de bactérias, não manifestando toxicidade para às células humanas constatando-se ser uma escolha segura, bem como não influenciou as bactérias da flora gastrointestinal¹⁷. Em testes realizados nas vesículas da membrana sub-bacteriana isolada de *Vibrio cholerae* e *Chlamydia trachomatis*, suprimiu a proliferação de tais bactérias assegurando sua atividade inibitória, garantindo-se ser uma substância terapêutica atrativa para o tratamento de

infecções sexualmente transmissíveis, pulmonares, orais, gengivais e oculares.¹⁸

Bactericida nativo da castanheira

Recentemente, pesquisadores do Instituto de Tecnologia de Alimentos (ITAL) de Campinas encontraram uma nova espécie de fungo coletado da castanheira-do-Brasil das regiões amazônicas, o *Penicillium excelsum*.³⁹ Apesar de pouco se conhecer sobre a espécie recém-descoberta, sabe-se que diversos fungos do gênero *Penicillium* produzem substâncias proveitosas para a indústria farmacêutica, aptas para o combate de infecções. Essa nova espécie, por sua vez, apesar de ter sido pouco explorada até o momento representa uma das novas possibilidades para confrontar a resistência microbiana.⁴⁰

Pesquisas relacionadas a novas moléculas antibacterianas

Devido ao aumento global das infecções resistentes aos antibióticos, novas moléculas com atividade antimicrobiana estão sendo desenvolvidas. As abordagens tradicionais na busca de compostos naturais e não naturais resultara na descoberta da maioria dos antibióticos atualmente disponíveis, porém esse caminho produziu poucos antibióticos novos nas últimas décadas. De acordo com o quadro 4 novas alternativas estão sendo exploradas na busca de novos antimicrobianos.

CONCLUSÃO

A Era pós-antibióticos, em que infecções consideradas atualmente como irrelevantes não serão mais sa-

Quadro 4. Novas tendências de pesquisa na busca de novos antimicrobianos.

Journal	Autores/ país	Título	Foco do estudo
Biochemical Pharmacology	Fields, Lee, McConnell, 2017. ⁴¹ EUA e Espanha	Using bacterial genomes and essential genes for the development of new antibiotics	Dados genômicos bacterianos na descoberta e desenvolvimento de novos antibióticos.
Journal of Inorganic Biochemistry	Barbosa, Guedes, Silva et al., 2017. ⁴² Brasil	Synthesis and evaluation of the antibiotic and adjuvant antibiotic potential of organotin (IV) derivatives	Complexos de organotina (IV) como agentes antibacterianos ou adjuvantes de antibióticos.
Biochimica et Biophysica Acta (BBA)	Yao J, Rock CO, 2016. ⁴³ EUA	Bacterial fatty acid metabolism in modern antibiotic discovery	A síntese de ácidos graxos bacterianos como alvo de espectro estreito para a descoberta de antibióticos.
Biochemical Pharmacology	Park JW, Nam SJ, Yoon YJ, 2017. ⁴⁴ Coreia.	Enabling techniques in the search for new antibiotics: Combinatorial biosynthesis of sugar-containing antibiotics	Biossíntese combinatória de antibióticos contendo açúcar.
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	González-Bello C, 2017. ⁴⁵ Espanha.	Antibiotic adjuvants – A strategy to unlock bacterial resistance to antibiotics	O uso de "adjuvante antibiótico" em combinação com um antibiótico como inibidores de β-lactamase.
Microbial Pathogenesis	Bezerra CF, Camilo CJ, Silva MKN, 2017. ⁴⁶ Brasil	Vanillin selectively modulates the action of antibiotics against resistant bacteria	A vanilina é um composto fenólico que modificou seletivamente a atividade de antibióticos contra bactérias multirresistentes.
Bioorganic & Medicinal Chemistry	Luther A, Bisang C, Obrecht D, 2017. ⁴⁷ Suíça.	Advances in macrocyclic peptide-based antibiotics.	Os produtos naturais baseados em peptídeos macrocíclicos para novos antibióticos contra Gram positivos e Gram-negativos.

náveis, talvez esteja se aproximando progressivamente, ainda que seja uma problemática fortemente sobressaltada, mas pouco encarada como relevante por grande parte da população. Os problemas que circundem a resistência bacteriana tornam-se uma ameaça cada vez mais preocupante aos órgãos públicos de saúde e a menos que medidas eficientes no combate a tais bactérias sejam desenvolvidas e implantadas, não teremos como reverter este cenário.

Os antibióticos, que nas últimas décadas transformaram a medicina e salvaram incontáveis vidas e civilizações, estão ameaçados em decorrência da evolução de determinados microrganismos. O uso excessivo de antibióticos na medicina, na agricultura, bem como o uso equivocado e demasiado pela população, mostra-se como um fator agravante e determinante para o desenvolvimento de bactérias resistentes.

Sob outras perspectivas, é notório que pesquisas e desenvolvimento de novos compostos farmacológicos levam muito tempo e dinheiro para serem concretizados, do mesmo modo que é perceptível que é mais lucrativo para algumas indústrias farmacêuticas desenvolverem fármacos destinados ao tratamento de doenças crônicas ao invés de medicações com atividade antimicrobiana, que geralmente são utilizados por um curto período de tempo quando comparados a outras aplicações terapêuticas.

Ainda no que diz respeito ao desenvolvimento de novos agentes antibióticos, uma ampla fonte ainda encontra-se inexplorada na natureza. Lugdunina, teixobactina e a formicamicina, são alguns dos exemplos em que se alcançaram resultados satisfatórios, corroborando que haja um amplo leque de alternativas com alto potencial antibiótico úteis para a elaboração de novos fármacos com o propósito de extinguir esta adversidade.

Por outro ponto de vista, ceftolozana associada ao tazobactam é um exemplo de que ainda pode-se aperfeiçoar ou associar duas ou mais substâncias com ação sinérgicas já conhecidas com grande eficiência, evidenciando que a colaboração entre pesquisadores de diferentes áreas, bem como aproveitar o que já temos ao nosso alcance resulte em novos progressos.

Pesquisadores do mundo inteiro, dentre os quais cientistas brasileiros, continuam buscando incessantemente desenvolverem pesquisas relacionadas ao assunto, a fim de beneficiarem como um todo à população, a despeito do pouco auxílio e incentivo econômico para torná-las realidade. Frente a isso, novas pesquisas que relacionem a resistência microbiana com as práticas na preparação, administração e infusão de antimicrobianos devem ser estimuladas, visto ser uma limitação do presente estudo.

Superar a resistência antimicrobiana é uma responsabilidade conjunta dos profissionais de saúde e usuários, evidenciando-se que assim como a utilização racional e responsável de tais medicamentos propiciam um declínio significativo no combate à resistência desses microrganismos, a adoção de estratégias básicas de prevenção, como a higienização adequada das mãos, a desinfecção de objetos de uso coletivo ou privativos, o

isolamento do contato com pessoas infectadas e a prática da educação continuada pelos profissionais da área são de extrema valia para assegurar que haja uma maior veracidade neste controle.

Compreender que somos os verdadeiros responsáveis por tal calamidade é o maior desafio a ser considerado, sustentando a ideologia do quão é imprescindível administrar os antibióticos de maneira adequada, na dosagem, horários e períodos determinados, beneficiará não só usuário como a população de forma abrangente, assim como, compreender a natureza como fonte inesgotável de recursos proveitosos a serem revelados na batalha contra os microrganismos patogênicos.

REFERÊNCIAS

1. Loureiro RJ, Roque F, Rodrigues AT, et al. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. *Rev Port Saúde Pública* 2016;34(1):77-84. doi: 10.1016/j.rpsp.2015.11.003
2. Rocha C, Reynolds ND, Simons, MP. Resistencia emergente a los antibióticos: una amenaza global y un problema crítico en el cuidado de la salud [Internet]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2015 [citado em 2017 nov 12]; 32(1):139-145. Disponível em: <https://scielosp.org/pdf/rpmesp/2015.v32n1/139-145/es>
3. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations [Internet]. *Rev Antimicrob Resist* 2014 [citado 2017 nov 12]. Disponível em: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf
4. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance [Internet]. 2016. [citado em 2017 abr 13]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>
5. Lau JS, Kiss C, Roberts E, et al. Surveillance of life-long antibiotics: a review of antibiotic prescribing practices in an Australian Healthcare Network. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2017;16(1):1-4. doi: 10.1186/s12941-017-0180-6
6. Ling LL, Schneider T, Peolpes AJ, et al. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature* 2015; 517 (7535):455-459. doi: 10.1038/nature14098
7. World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death [Internet]. 2017. [citado em 2017 mai 22]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
8. Bartlett JG, Gilbert DN, Spellberg B. Seven Ways to Preserve the Miracle of Antibiotics. *Clin Infect Dis* 2013;56(10):1445-1450. doi: 10.1093/cid/cit070
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Office of Infectious Disease Antibiotic resistance threats in the United States [Internet]. 2013. [citado em 2017 jun 2]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013>
10. Food and Drug Administration (FDA). New Drug Application Approval: Vibativ® (telavancin) [Internet]. 2013 [citado em 2017 set 5]. Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM183838.pdf>
11. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance:

- global report on surveillance [Internet]. 2014 [citado em 2017 mai 13]. Disponível em: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/>
12. Novaretti MCZ, Aquino S, Piscopo MR. Controle de venda de antibióticos no Brasil: análise do efeito dos atos regulatórios no uso abusivo pelos consumidores [Internet]. RASM 2014 [citado em 2017 set 5]; 4(2):25-39. Disponível em: <http://www.saomarcos.br/ojs/index.php/rasm/article/view/72/79>
 13. Fernandes MR, McCulloch JA, Vianello MA, et al. First Report of the Globally Disseminated IncX4 Plasmid Carrying themcr-1 Gene in a Colistin-Resistant Escherichia coli Sequence Type 101 Isolate from a Human Infection in Brazil. Antimicrob Agents Chemother 2016;60(10):6415-6417. doi: 10.1128/aac.01325-16
 14. Gould IM, Bal AM. New antibiotic agents in the pipeline and how they can help overcome microbial resistance. Virulence 2013;4(2):185-191. doi: 10.4161/viru.22507
 15. Sukkar E. Why are these so few antibiotics in the research and development pipeline? Pharm J 2013;297:520. doi: 10.1211/PJ.2013.11130209
 16. Bal AM, David Z, Garau J, et al. Future trends in the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infection: An in-depth review of newer antibiotics active against an enduring pathogen. J Global Anti Resist 2017;10:295-303. doi: 10.1016/j.jgar.2017.05.019
 17. Lin J, Nishino K, Roberts MC et al. Mechanisms of antibiotic resistance. Front Microbiol 2015;6(34):1-3. doi: 10.3389/fmicb.2015.00034
 18. Dibrov P, Maddaford TG, Nelson J, et al. Development of a novel rationally designed antibiotic to inhibit a nontraditional bacterial target. Can J Physiol Pharmacol 2017;95(5):595-603. doi: 10.1139/cjpp-2016-0505
 19. Bishop BM, Juba ML, Russo PS, et al. Discovery of Novel Antimicrobial Peptides from Varanus komodoensis (Komodo Dragon) by Large-Scale Analyses and De-Novo-Assisted Sequencing Using Electron-Transfer Dissociation Mass Spectrometry. J Proteome Res 2017;16(4):1470-1482. doi: 10.1021/acs.jproteome.6b00857
 20. Oliveira ALD, Soares MM, Santos TCD, et al. Mecanismos de resistência bacteriana a antibióticos na infecção urinária [Internet]. Rev Uningá Rev 2014 [citado em 2017 set 13]; 20(3):65-71. <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/download/1598/1208/>
 21. Lopes, HV. Antibióticos, resistência e novos mecanismos de ação [Internet]. Rev Panam Infectol 2009 [citado em 2017 set 13];11(2):67-68. <https://studylibpt.com/doc/1165139/antibi%C3%B3ticos--resist%C3%Aancia-e-novos-mecanismos-de-a%C3%A7%C3%A3o>.
 22. Zipperer A, Konnerth MC, Laux C, et al. Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization. Nature 2016;535(7613):511-516. doi: 10.1038/nature18634
 23. Coutinho HDM, Brito SMO, Leite NF, et al. Evaluación comparativa de la modulación de antibióticos frente a cepas bacterianas de Escherichia coli, Staphylococcus. Cien La Salud 2015;13(3):345-354. doi: 10.12804/revsalud13.03.2015.02
 24. Leuthner K, Buechler KA, Kogan D, et al. Clinical efficacy of dalbavancin for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI). Ther Clin Risk Manag 2016;7(12):931-940. doi: 10.2147/TCRM.S86330
 25. Fala L. Sivextro (Tedizolid phosphate) approved for the treatment of adults with Acute Bacterial Skin and Skin-Structure Infections [Internet]. Am Health Drug Benefits 2015 [citado em 2017 set 13]; 8 (Spec Feature): 111-115. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4665048/pdf/ahdb-08-111.pdf>
 26. Brade KD, Rybak JM, Rybak MJ. Oritavancin: a new lipoglycopeptide antibiotic in the treatment of gram-positive infections. Infect Dis Ther 2016;5(1):1-15. doi: 10.1007/s40121-016-0103-4
 27. Giancola SE, Mahoney MV, Bias, TE. Critical evaluation of ceftolozane-tazobactam for complicated urinary tract and intra-abdominal infections. Ther Clin Risk Manag 2016;12:787-797. doi: 10.2147/TCRM.S83844
 28. Food and Drug Administration (FDA). Drugs [Internet]. 2017 [citado 2017 dez 5]. Disponível em: <https://www.fda.gov/Drugs/default.htm>
 29. Duin DV, Bonomo RA. Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations. Clin Infect Dis 2016;63(2):234-241. doi: 10.1093/cid/ciw243
 30. Candel FJ, Peñuelas M. Delafloxacin: design, development and potential place in therapy. Drug Des Devel Ther 2017;20(11):881-891. doi: 10.2147/DDDT.S106071
 31. Belley A, Lalonde SD, Arhin F, et al. Comparative In Vitro Activities of Oritavancin, Dalbavancin, and Vancomycin against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Isolates in a Nondividing State. Antimicrob Agents Chemother 2016;60(7):4342-4345. doi: 10.1128/aac.00169-16
 32. Corey G, Durkin M. New developments in the management of severe skin and deep skin structure infections – focus on tedizolid. Ther Clin Risk Manag 2015;22(11):857-62. doi: 10.2147/tcrm.s64553
 33. Soge OO, Salipante SJ, No D et al. In Vitro Activity of Delafloxacin against Clinical Neisseria gonorrhoeae Isolates and Selection of Gonococcal Delafloxacin Resistance. Antimicrob Agents Chemother 2016;60(5):3106-3111. doi: 10.1128/aac.02798-15
 34. Maffioli SI, Zhang Y, Degen D, et al. Antibacterial nucleoside-analog inhibitor of bacterial RNA polymerase. Cell 2017;169:1240-1248. doi: 10.1016/j.cell.2017.05.042
 35. Qin Z, John TM, Rebecca D, et al. Formicamycins, antibacterial polyketides produced by Streptomyces formicae isolated from African Tetraponera plant-ants. Chem Sci 2017;8(4):3218-3227. doi: 10.1039/c6sc04265a
 36. Goldstein EJC, Tyrrell KL, Citron DM, et al. Anaerobic and aerobic bacteriology of the saliva and gingiva from 16 captive Komodo dragons (Varanus komodoensis): new implications for the “bacteria as venom” model. J Zoo Wildl Med 2013;44(2):262-272. doi: 10.1638/2012-0022r.1
 37. Poirier AC, Schmitt P, Rafael DR, et al. Antimicrobial Histones and DNA Traps in Invertebrate Immunity: Evidences in Crassostrea gigas. J Biol Chem 2014;289(36):24821-24831. doi: 10.1074/jbc.m114.576546
 38. Oliveira, JFA, Saito Â, Bido AT, et al. Defeating Bacterial Resistance

- and Preventing Mammalian Cells Toxicity Through Rational Design of Antibiotic-Functionalized Nanoparticles. *Scientific Reports* 2017;7(1):1-10. doi: 10.1038/s41598-017-01209-1
39. Thakur N, Garg G, Sharma PK, et al. Nanoemulsions: a review on various pharmaceutical application. [Internet]. *Glob J Pharmacy* 2012[citado em 2017 set 14];6(3):222-225. <https://pdfs.semanticscholar.org/fb84/30603d468ebef9cb5d66a70ce1aaa7574f42.pdf>.
40. Taniwaki, MH, John IP, Beatriz TI, et al. *Penicillium excelsum* sp. nov from the Brazil Nut Tree Ecosystem in the Amazon Basin'. *Plos One* 2015;10(12):1-11. doi: 10.1371/journal.pone.0143189
41. Fields FR, Lee SW, McConnell MJ. Using bacterial genomes and essential genes for the development of new antibiotics. *Biochem Pharmacol* 2017;15(134):74-86. doi: 10.1016/j.bcp.2016.12.002
42. Barbosa ASL, Guedes JS, da Silva DR et al. Synthesis and evaluation of the antibiotic and adjuvant antibiotic potential of organotin (IV) derivatives. *J Inorg Biochem* 2018;180:80-88. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2017.12.004
43. Yao J, Rock CO. Bacterial fatty acid metabolism in modern antibiotic discovery. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2017;1862(11):1300-1309. doi: 10.1016/j.bbalip.2016.09.014
44. Park JW, Nam SJ, Yoon YJ. Enabling techniques in the search for new antibiotics: Combinatorial biosynthesis of sugar-containing antibiotics. *Biochem Pharmacol* 2017;15(134):56-73. doi: 10.1016/j.bcp.2016.10.009
45. González-Bello C. Antibiotic adjuvants – A strategy to unlock bacterial resistance to antibiotics. *Bioorg Med Chem Lett* 2017;27(18):4221-4228. doi: 10.1016/j.bmcl.2017.08.027
46. Bezerra CF, Camilo CJ, do Nascimento Silva MK, et al. Vanillin selectively modulates the action of antibiotics against resistant bacteria. *Microb Pathog* 2017;113:265-268. doi: 10.1016/j.micpath.2017.10.052
47. Luther A, Bisang C, Obrecht D. Advances in macrocyclic peptide-based antibiotics. *Bioorg Med Chem* 2018;26(10):2850-2858. doi: 10.1016/j.bmc.2017.08.006

Vibrio cholerae: doença, manifestações clínicas e microbiologia

Vibrio cholerae: disease, clinical manifestations and microbiology

Vibrio cholerae: enfermedad, manifestaciones clínicas y microbiología

<https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.11290>

Recebido em: 03/11/2017

Aceito em: 05/09/2018

Disponível online: 08/10/2018

Autor Correspondente:

*Josué Guilherme Lisbôa Moura
josuemoura@hotmail.com.br

Rua Godofredo Raymundo, 218. Canela/RS,
Brasil. CEP: 95680-000.

* Josué Guilherme Lisbôa Moura,¹ <https://orcid.org/0000-0003-4761-2277>

Jéssica Müller,¹ <https://orcid.org/0000-0002-3787-310X>

Tanise Gemelli,¹ <https://orcid.org/0000-0001-8144-2780>

¹Universidade do Vale do Rio dos Sinos, São Leopoldo, RS, Brasil

RESUMO

Justificativa e Objetivos: A cólera é uma doença infecciosa intestinal aguda causada pela toxina do *Vibrio cholerae*. A transmissão é oral-fecal e ocorre predominantemente em ambientes aquáticos contaminados. Pode ser fatal, mas é facilmente evitada e tratada. Associa-se a sua propagação com a falta de saneamento básico pois cresce exponencialmente nesses ambientes. O diagnóstico é clínico-epidemiológico, laboratorial com meios seletivos para o microrganismo e teste rápido, este último não é sensível e nem específico. O tratamento é com sais de reidratação oral e antibioticoterapia, indica-se a suplementação com zinco. Existe vacinação para *Vibrio cholerae*, e essa é a melhor medida para o controle da doença. As pesquisas em cólera já não são mais frequentes, pois ela é considerada uma doença de países que não são desenvolvidos. **Conclusão:** Nesse contexto, ainda são necessárias pesquisas sobre sistemas de esgoto, monitorização de efluentes, vigilância da qualidade da água de abastecimento público e vigilância da qualidade de alimentos.

Descritores: *Vibrio cholerae*. Cólera. Toxina da Cólera. Epidemiologia.

ABSTRACT

Background and Objectives: Cholera is an acute intestinal infectious disease caused by the toxin of *Vibrio cholerae*. Transmission is oral-fecal and occurs predominantly in contaminated aquatic environments. It can be fatal, but it is easily avoided and treated. Its propagation is associated with lack of basic sanitation because it grows exponentially in environments. The diagnosis is clinical-epidemiological, laboratory with selective media for the micro-organism and rapid test, the latter is not sensitive or specific. Treatment is with oral rehydration salts and antibiotic therapy, zinc supplementation is indicated. There is vaccination for *Vibrio cholerae*, and this is the best measure for the control of the disease. **Conclusion:** Cholera research is no longer frequent, as it is considered a disease of countries that are not developed. In this context, research is still needed on sewage systems, effluent monitoring, public water supply quality surveillance and food quality monitoring.

Keywords: *Vibrio cholerae*. Cholera. Cholera Toxin. Epidemiology.

Rev. Epidemiol. Controle Infecç. Santa Cruz do Sul, 2018 Out-Dez;8(4):483-488. [ISSN 2238-3360]

Please cite this article in press as: MOURA, Josué Guilherme Lisbôa; GEMELLI, Tanise; MULLER, Jessica. *Vibrio cholerae*: doença, manifestações clínicas e microbiologia. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, Santa Cruz do Sul, v. 8, n. 4, out. 2018. ISSN 2238-3360. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/11290>>. Acesso em: 17 jan. 2019. doi:<https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.11290>



Exceto onde especificado diferentemente, a matéria publicada neste periódico é licenciada sob forma de uma licença Creative Commons - Atribuição 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

RESUMEN

Justificación y objetivos: La cólera es una enfermedad infecciosa intestinal aguda causada por la toxina del *Vibrio cholerae*. La transmisión es oral-fecal y ocurre predominantemente en ambientes acuáticos contaminados. Puede ser fatal, pero es fácilmente evitada y tratada. Se asocia su propagación con la falta de saneamiento básico pues crece exponencialmente en ambientes. El diagnóstico es clínico-epidemiológico, de laboratorio con medios selectivos para el microorganismo y la prueba rápida, este último no es sensible ni específico. El tratamiento es con sales de rehidratación oral y antibiototerapia, se indica la suplementación con cinc. Hay vacunación para *Vibrio cholerae*, y esa es la mejor medida para el control de la enfermedad. **Conclusión:** Las investigaciones en cólera ya no son más frecuentes, ya que se considera una enfermedad de países que no se desarrollan. En este contexto todavía son necesarias investigaciones sobre sistemas de alcantarillado, monitorización de efluentes, vigilancia de la calidad del agua de abastecimiento público y vigilancia de la calidad de alimentos.

Palabras Clave: *Vibrio cholerae*. Cólera. Toxina del Cólera. Epidemiología.

INTRODUÇÃO, PATOGENIA E FISIOPATOLOGIA

A cólera (CID A00.9) é uma doença infecciosa intestinal aguda causada pela enterotoxina do *Vibrio cholerae* O1 ou O139, cuja transmissão é oral-fecal e ocorre predominantemente em ambientes aquáticos contaminados. As manifestações clínicas ocorrem de formas variadas, desde infecções assintomáticas até casos graves com diarreia profusa, com ou sem vômitos, dor abdominal e câibras; podendo apontar desidratação rápida, acidose e colapso circulatório em choque hipovolêmico, devido a grandes perdas de água e eletrólitos corporais em poucas horas, caso tais perdas não sejam restabelecidas de forma imediata. Quadros leves e as infecções assintomáticas são mais frequentes do que as formas graves da doença.¹⁻³

A fisiopatologia da doença está associada à ação, na luz intestinal, de uma toxina, a toxina colérica (CT), produzida pelo agente etiológico. A toxina, ao se fixar em receptores presentes na superfície dos enterócitos, inverte os mecanismos fisiológicos dessas células (AMPc, Ca²⁺), que passam então perder água e eletrólitos, resultando desse processo uma diarreia clorídrica em profusão.⁴

Os *Vibrio cholerae* entram no organismo humano por via oral e os que conseguem escapar da acidez gástrica – que constitui a primeira linha de defesa do hospedeiro contra a cólera – hospedam-se no intestino delgado, cujo meio alcalino lhes favorece a proliferação, resultando posteriormente, em profusa liberação de uma toxina que atua sobre as células da mucosa intestinal, interrompendo a homeostasia e fazendo com que seja secretada grande quantidade de líquido isotônico. O *V. cholerae* libera uma subunidade que atravessa a parede celular, atinge o interior do enterócito e ativa a adenilciclase, assim resulta um acúmulo de AMP-cíclico, que por vez aumenta a secreção intestinal, levando à diarreia e à desidratação.

V. cholerae contém tipicamente um profago que carrega os genes que codificam a toxina da cólera, que é responsável pelos principais sintomas clínicos da doença. Nos últimos anos, novas variantes patogênicas de *V. cholerae* surgiram e se espalharam por muitos países asiáticos e africanos.⁵ Essas variantes apresentam uma mistura de características fenotípicas e genotípicas dos dois biótipos principais (conhecidos como "clássico" e "El Tor"), sugerindo que são híbridos genéticos. Os biótipos clássicos e de El Tor são as cepas de cólera epidemiologicamente "bem-sucedidas" durante o século passado,

e acredita-se que as novas variantes provavelmente se desenvolverão de forma semelhante a esses biótipos.⁶

Conceito, Etiologia e Ecologia

Isolado por Koch no Egito e na Índia em 1884, inicialmente denominado de *Kommabazillus* (bacilo em forma de vírgula)², o *Vibrio cholerae* é uma bactéria, bacilo gram-negativo, com flagelo polar, aeróbio ou anaeróbio facultativo, produtor de endotoxina que causa cólera. Até o momento, mais de 200 sorogrupos de *V. cholerae* foram reconhecidos. No entanto, apenas os sorogrupos O1 e O139 estão associados à epidemia e a cólera pandêmica em seres humanos.¹

Com base em diferenças fenotípicas e genotípicas o sorogrupo O1 é dividido em dois biótipos/ sorotipos principais: clássico (estirpes Ogawa e Inaba) e El Tor. As sete pandemias de cólera ocorreram globalmente desde 1817 e as seis primeiras pandemias são consideradas causadas por estirpes de biótipos clássicos de O1.⁶ Em 1961 as cepas de O1 El Tor se tornaram predominantes e iniciaram a sétima pandemia de cólera. Em 1992, detectou-se um sorogrupo patogênico distinto, O139, tanto em Bangladesh como na Índia.⁷ Recentemente, os biótipos El Tor atípicos ou variantes com atributos de biótipos clássicos de El Tor emergiram e se tornaram predominantes a nível mundial. Outros isolados variantes de El Tor, Moçambique El Tor, El Tor Hikogima e cepas híbridas foram identificados na Ásia, África e América.⁸

Chegou às Américas em 1991, começando no Peru e depois se espalhando por grande parte da América do Sul e América Central, onde tornou-se endêmico; no entanto, as cepas de *V. cholerae* O1 El Tor, que agora são endêmicas na América do Sul e na América Central, não haviam sido anteriormente relatadas como causadoras de cólera na Hispaniola (Ilha de São Domingos). As análises realizadas por laboratórios do Haiti e dos Estados Unidos da América (EUA) indicaram que a atual tensão de surto no Haiti também é *V. cholerae* El Tor e, portanto, está relacionada a cepas que estão causando a sétima pandemia de cólera em curso.⁹

Copépodes (Crustacea) e quironomídeos (*Chironomidae*) são considerados reservatórios naturais de *V. cholerae*.¹⁰ Muitas espécies de peixes se alimentam de copépodes e quironomídeos, portanto, podem atuar como um vetor de cólera. Recentemente foi demonstrado

que os peixes também são reservatórios de *V. cholerae*.¹¹ Esta descoberta foi apoiada por evidências bibliográficas de que os casos de cólera foram associados à ingestão, consumo e limpeza de diferentes espécies de peixes em diferentes partes do mundo, no entanto, ainda não está claro como esta bactéria se espalha por todo o mundo.^{12,13} Como os peixes são comumente consumidos por várias espécies de aves aquáticas, essas também podem ter se tornado um vetor de *V. cholerae*.

Dentre os fatores abióticos mais estreitamente relacionados à sobrevivência do agente da cólera, destacam-se temperatura da água, salinidade, pH e umidade. A temperatura da água onde está a faixa mais favorável situa-se entre 10° e 32°C: pois nessa variação o *V. cholerae* tende a se localizar na superfície; já com a temperatura abaixo de 10° C, a bactéria tende a se localizar no sedimento na forma viável, porém não cultivável. A salinidade ideal fica na faixa de 0,3% a 1,79%, abaixo de 0,3%, a viabilidade passa a depender da concentração de nutrientes orgânicos e de temperatura mais elevada, particularmente em água doce. O pH mais favorável está na faixa de 7,0 a 9,0, com limites de tolerância de 5,5 a 10,0, principalmente no caso do biótipo El Tor Hikogima. O *V. cholerae* não resiste à dessecação, processo de retirada de moléculas de água livre (secagem) de um organismo vivo.² Experimentalmente, pode sobreviver até duas semanas em temperatura ambiente.

Epidemiologia

A cólera é rara nos EUA e em outros países industrializados. No entanto, globalmente, os casos de cólera aumentaram de forma constante desde 2005 e a doença ainda ocorre em muitos lugares, incluindo África, Sudeste Asiático e Haiti. Cerca de 3-5 milhões de casos e mais de 100.000 mortes ocorrem a cada ano no mundo. A infecção é geralmente leve ou assintomática, mas às vezes pode ser grave. Aproximadamente uma em cada 10 pessoas infectadas (5-10%) terá uma doença grave, caracterizada por diarreia aquosa profusa, vômitos e câibras nas pernas.^{3,14}

A transmissão faz-se, primariamente, mediante a ingestão de água contaminada com as fezes ou os vômitos de pacientes ou pelas fezes de portadores; e, secundariamente, pela ingestão de alimentos que entraram em contato com a água contaminada, por mãos contaminadas de doentes, de portadores e de manipuladores dos produtos, bem como pelas moscas, além do consumo de gelo fabricado com água contaminada (o vibrião pode ser viável até 4 semanas nessa condição, como mencionado anteriormente o microrganismo continua viável em temperaturas menores que 10°C). Peixes, crustáceos e bivalves (molusco), marinhos ou de água doce, provenientes de ambiente contaminado, ingeridos crus ou malcozidos, têm sido responsabilizados por epidemias e surtos isolados em vários países.^{1-3,14,15} A detecção em água doce é possível quando a contaminação fecal for constante.

A bactéria da cólera também pode viver no meio ambiente em rios de águas costeiras. No EUA frutos do mar comidos crus têm sido uma fonte de cólera, e algumas

notificações relatam que pacientes tiveram cólera depois de comer moluscos crus ou pouco cozidos do Golfo do México.¹⁴ Também o EUA sofre com a imigração de países não desenvolvidos. Essas são as possíveis causas para esse país industrializado estar com alta prevalência de cólera.

São fatores essenciais para a disseminação da doença as condições deficientes de saneamento e, em particular, a falta de água potável em quantidade suficiente para atender às necessidades individuais e coletivas. Geralmente, a cólera é confinada aos grupos de baixo nível socioeconômico.¹⁶

Às vezes, as epidemias de cólera evoluem lentamente durante várias semanas, apresentando um pequeno número de casos diários ou semanais. Geralmente, a fonte de infecção é uma grande galeria de água, um rio, um canal contaminado, um açude ou uma lagoa, que expõem a população a concentrações relativamente baixas de *V. cholerae*. No decorrer do tempo, pode ser infectado um grande número de pessoas, embora os casos com manifestações clínicas só apareçam esporadicamente. Esses casos exigem uma investigação cuidadosa, pois frequentemente revelam infecções inaparentes e pequenos surtos em grupos familiares que utilizam uma fonte comum de abastecimento de água e de alimentos.^{2-3,15}

O período de transmissibilidade é de tempo impreciso, pois dura enquanto há eliminação de *V. cholerae* nas fezes, o que ocorre até poucos dias após a melhora clínica, os doentes portadores normalmente eliminam o *V. cholerae* de forma intermitente e raramente o estado do portador persiste por meses ou anos.¹⁷

ASPECTOS CLÍNICOS, COMPLICAÇÕES E DIAGNÓSTICO

Diarreia e vômito são as manifestações clínicas mais frequentes. Na forma moderada, o quadro clínico costuma se iniciar de maneira insidiosa, com diarreia discreta, sem distinção das diarreias comuns, podendo também apresentar vômitos. Tal fato tem importância epidemiológica por constituir a grande maioria dos casos, participando significativamente da manutenção da cadeia de transmissão. O período de incubação da doença varia de algumas horas a cinco dias; geralmente, é de dois a três dias. As câibras decorrem do distúrbio hidroeletrólítico no nível muscular e podem atingir a musculatura abdominal, a musculatura dos membros superiores e dos membros inferiores (panturrilhas, principalmente).^{1,2} A gravidade da doença varia amplamente. Na forma mais grave da doença, a cólera *gravis*, os pacientes podem eliminar mais que um litro de fezes diarreicas por hora. As fezes são passadas sem esforço, com a diarreia assumindo uma aparência de "água de arroz". Se os volumes não forem preenchidos, esta diarreia pode resultar, no colapso circulatório, choque e morte em apenas 6 a 8 horas. O choque, mesmo que seja devidamente tratado, pode precipitar a insuficiência renal aguda, acidose grave, resultante da perda fecal de bicarbonato, exacerbada por acidose láctica relacionada à hipotensão.^{18,19}

O quadro resulta em rápida e intensa desidratação, que se não tratada precoce e adequadamente, leva a gra-

ves complicações e até ao óbito. A evolução desse processo pode se apresentar com muitas manifestações de desequilíbrio hidroeletrólítico e metabólico, constatadas por: sede, rápida perda de peso, prostração, olhos fundos com olhar parado e vago e, muito comum, câibras.¹⁹ O pulso torna-se rápido e débil pela hipotensão, conseqüentemente há cianose e esfriamento de extremidades, colapso periférico, anúria e em alguns casos, coma.

Existem relatos de algumas variações do quadro, como a “cólera tifoide”, que se caracteriza pela elevação da temperatura do corpo a 40°C ou mais, acompanhada de complicações cuja evolução leva ao óbito. Existem também registros da “cólera seca”, em que grande quantidade de líquido fica retida na luz intestinal e a desidratação ocorre sem que a perda de líquido seja evidente, o que pode trazer dificuldades iniciais para o diagnóstico.^{2,18}

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial consiste, habitualmente, no cultivo de fezes e/ou vômitos em meios apropriados, objetivando o isolamento e a identificação bioquímica do *V. cholerae* O1 toxigênico, bem como a sua subsequente caracterização sorológica.¹⁵ Recomenda-se a pesquisa laboratorial de todos os casos suspeitos apenas em áreas sem evidência de circulação do *V. cholerae* O1 toxigênico. Tais exames objetivam aferir a propriedade do diagnóstico clínico-epidemiológico, monitorizar a circulação do *V. cholerae* patogênico na população e avaliar sua resistência aos antibióticos e possíveis mudanças de sorotipo em casos autóctones ou importados. Outros patógenos devem ser pesquisados, principalmente nos casos negativos para *V. cholerae*.² O isolamento e a identificação do sorogrupo O1 ou O139 de *V. cholerae* por cultura de um espécime de fezes (coprocultura) permanecem o padrão-ouro para o diagnóstico laboratorial de cólera.

O ágar seletivo de sais de tiosulfato-citrato-bile-sacarose (TCBS) é ideal para isolamento e identificação. Os reagentes para sorogrupo de isolados de *V. cholerae* devem estar disponíveis nos centros de referências em diagnóstico laboratorial. Os kits de testes rápidos comercialmente disponíveis são úteis em configurações epidêmicas, mas não produzem isolados para testes de susceptibilidade antimicrobiana e subtipagem, e não devem ser usados para o diagnóstico de rotina.²⁰

Em áreas com testes laboratoriais limitados a nenhum laboratório, o teste rápido do jato fecal da prova do Crystal VC™ pode fornecer um aviso prévio aos funcionários de saúde pública de que um surto de cólera está ocorrendo. O teste rápido de cólera se baseia na detecção de lipopolissacarídeos (LPS) utilizando partículas de ouro, desenvolvido pelo Instituto Pasteur (IP), é um teste imunocromatográfico de fluxo lateral para a determinação qualitativa do antígeno dos sorogrupos O1 e O139 de amostras de fezes usando anticorpos monoclonais específicos para LPS de *V. cholerae* O1 e O 139. No entanto, a sensibilidade e a especificidade deste teste não são ótimas. Portanto, recomenda-se que as amostras fecais que avaliem positivo para *V. cholerae* O1 e / ou

O139 pela tira de prova Crystal VC™ sejam confirmadas usando métodos tradicionais baseados em cultura adequados para isolamento e identificação de *V. cholerae*, logo, o teste rápido é apenas um teste de triagem necessitando também cultura de fezes – que é o padrão ouro para o diagnóstico da cólera.^{21,22}

Diagnóstico clínico-epidemiológico

O Manual Integrado de Prevenção e Controle da Cólera, publicado pelo Ministério da Saúde do Brasil, norteia as decisões clínicas com base epidemiológica.² Portanto o critério utilizado na avaliação de um caso suspeito, no qual são correlacionadas variáveis clínicas e epidemiológicas capazes de definir o diagnóstico sem investigação laboratorial. Deve ser utilizado para pacientes maiores de 5 anos com diarreia aguda, em áreas onde há evidência de circulação do *V. cholerae* O1 toxigênico, ou seja, onde este último foi isolado por meio de cinco ou mais amostras humanas e/ou ambientais. O uso do critério clínico-epidemiológico possibilita maior agilidade ao processo de diagnóstico e aumenta a sensibilidade do sistema de vigilância epidemiológica na detecção de casos e de igual forma, diminui os custos operacionais do laboratório.

TRATAMENTO, VIGILÂNCIA E RECURSOS EM SAÚDE

A perda de eletrólitos e líquidos da circulação e dos espaços intercelulares é considerável, podendo ser fatal se não corrigida a tempo. Com o tratamento adequado baseado na rápida administração de líquidos e eletrólitos, em quantidade equivalente às perdas gastrointestinais, todas as alterações físicas e bioquímicas desaparecem em curto prazo. Por outro lado, o tratamento tardio ou insuficiente pode ser incapaz de evitar a evolução do quadro para graves alterações fisiopatológicas: a insuficiência renal aguda, os transtornos próprios da hipocalcemia, atonia intestinal, arritmias cardíacas, hipotensão e colapso cardíaco.² Medicamentos antidiarreicos não são indicados pois facilitam a multiplicação da bactéria por diminuírem o peristaltismo intestinal.

Formas leves e moderadas da doença podem ser tratadas com soro de reidratação oral (SRO). Formas graves, com hidratação venosa e antibiótico: para menores de 8 anos, recomenda-se Sulfametoxazol (50mg/kg/dia) + Trimetoprim (10mg/kg/dia), via oral, de 12/12 horas, por 3 dias; para maiores de 8 anos, Tetraciclina, 500mg, via oral, de 6/6 horas, por 3 dias; para gestantes e nutrízes, Ampicilina, 500mg, via oral, de 6/6 horas, por 3 dias.¹ O primeiro ensaio sobre a tetraciclina na terapêutica da cólera foi realizado na Índia, região altamente endêmica, em 1951.²³

A eritromicina tem sido frequentemente utilizada como alternativa à tetraciclina para o tratamento da cólera. Ao contrário das tetraciclinas, a eritromicina não mostrou ser efetiva em uma única dose, e os cursos de tratamento atualmente recomendados requerem 12 doses durante um período de três dias. Em comparação com a eritromicina, a azitromicina, um antibiótico macrólido derivado da eritromicina, tem melhor atividade *in vitro* contra *V. cholerae*, tem uma meia-vida mais longa,

e tem menor toxicidade gastrointestinal.²⁴ Também se mostrou efetivo quando usado em uma única dose para o tratamento da cólera em crianças.²⁵

Em uma teoria muito bem elucidada, demonstra-se que o processo de reidratação com as soluções eletrolíticas secundado com a tetraciclina, reduzem efetivamente a duração da diarreia e do volume de fezes expelidas, além de erradicar o vibrião colérico do trato entérico.^{19,26} Recentemente várias investigações abordaram e apontaram um problema real de resistência de *V. cholerae* O1 à tetraciclina e outros antimicrobianos em diversas áreas, predominantemente na África e Ásia.^{27,28} Dessa forma, os antibióticos encurtam o curso e diminuem a gravidade da doença, mas não são tão importantes quanto a reidratação.

O zinco é um micromineral que desempenha funções importantes nos processos de divisão celular, metabolismo e na capacidade cognitiva, exercendo ações estruturais, catalíticas e regulatórias. Um estudo em Bangladesh mostrou que o suplemento de zinco reduziu significativamente a duração e a gravidade da diarreia em crianças que sofrem de cólera. O estudo foi realizado com 179 crianças de 3 a 14 anos que foram internadas no hospital dentro de 24 horas após o início da doença. No estudo, todas as crianças receberam antibióticos e terapia de reidratação conforme necessário, mas aqueles no grupo de intervenção também receberam suplementação de zinco. As crianças que receberam suplementação de zinco apresentaram 8 horas menos de doença diarreica e 10% menos volume de fezes diarreicas, em média. O zinco também mostrou ter um efeito semelhante em crianças com diarreia causada por infecções diferentes da cólera, e é recomendado para o tratamento da diarreia pediátrica em geral. Quando disponível, a suplementação (10-20 mg de zinco por dia) deve ser iniciada imediatamente.²⁹

A *Food and Drug Administration* aprovou recentemente uma vacina oral de cólera oral de dose única denominada Vaxchora® (CVD 103-HgR liofilizado) para adultos de 18 a 64 anos que viajam para uma área de transmissão de cólera ativa com toxigênico *V. cholerae* O1 (a bactéria que mais comumente causa cólera). A vacina não é rotineiramente recomendada para a maioria dos viajantes dos EUA, já que a maioria das pessoas não visita as áreas de transmissão ativa da cólera. Duas outras vacinas orais inativadas, Dukoral® e ShanChol®, são pré-qualificadas da Organização Mundial da Saúde (OMS).³⁰ Nenhuma vacina contra cólera é 100% protetora e a vacinação contra a cólera não é uma substituição das medidas padrões de prevenção e controle.

CONCLUSÃO

A cólera é uma doença que pode levar ao óbito, mas pode ser prevenida com bons hábitos de higiene e saneamento. O tratamento medicamentoso é indispensável para o manejo do paciente, além de ser essencial para a ruptura do ciclo de transmissão. Viajantes, profissionais de saúde pública e emergencistas devem estar cientes de

áreas com altas taxas de cólera, saber como a doença se espalha e o que fazer para prevenir isso.

Há quase dois séculos que se associa a sua propagação da doença com a falta de saneamento básico. A cólera cresce exponencialmente em ambientes que associam superlotação e acesso inadequado à água.

Todas as pessoas (visitantes ou residentes) em áreas onde a cólera está ocorrendo ou ocorreu devem observar recomendações como, por exemplo, beber apenas água engarrafada, fervida ou quimicamente tratada e bebidas gaseificadas engarrafadas ou enlatadas, evitando a água da torneira, as bebidas da fonte e os cubos de gelo; higienizar as mãos com sabão e água limpa, ou ainda com álcool gel; comer alimentos que são embalados ou que estão preparados e servidos a quente e descartar as fezes de forma sanitária para evitar a contaminação de fontes de água e alimentos.

Ainda que a doença esteja atualmente controlada no Brasil, é necessário que os profissionais de todas as áreas continuem vigilantes para que qualquer caso seja identificado prontamente e as medidas de controle e prevenção possam ser executadas oportunamente, a fim de evitar a propagação e principalmente, a ocorrência de óbitos. A estruturação de programas para a formação de profissionais sanitários e o apoio ao desempenho das atividades que são inerentes aos servidores da saúde, são efetivamente medidas firmes para o controle da cólera e de outras doenças infecciosas e parasitárias.

É quase impossível distinguir um único paciente com cólera de um paciente infectado por outro patógeno que causa diarreia aquosa aguda sem testar uma amostra de fezes. Uma revisão das características clínicas de múltiplos pacientes que fazem parte de um suspeito de surto de diarreia aquosa aguda pode ser útil na identificação da cólera devido à disseminação rápida da doença. Embora o gerenciamento de pacientes com diarreia aquosa aguda seja semelhante, independentemente da doença, é importante identificar a cólera devido ao potencial de um surto generalizado.

A existência de imunização é uma alternativa para o controle epidemiológico da doença. E junto a isso a implementação de políticas públicas que visam a elevação do nível de educação em saúde, bem como o fortalecimento do saneamento básico e a sustentação consistente da rede de saúde que deve ser ativa.

Pesquisa científica já é sinônimo de progresso. As pesquisas em cólera já não são mais frequentes, pois ela é considerada uma doença de países que não são desenvolvidos. Nesse contexto ainda são necessárias pesquisas sobre sistemas de esgoto, monitorização de efluentes, vigilância da qualidade da água de abastecimento público e vigilância da qualidade de alimentos.

Os últimos estudos sobre a cólera tratam de sua genética e suspeitas de novas toxinas. Entretanto, testes de drogas alternativas para o tratamento, levantamentos epidemiológicos e a busca por testes rápidos eficientes são assuntos já esquecidos pelos pesquisadores, visto que já está tudo bem elucidado, fazendo, portanto, uma bibliográfica antiga, mas muito bem consolidada.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. 8. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010a. 444 p. (Série B. Textos Básicos de Saúde).
2. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual integrado de Vigilância Epidemiológica da Cólera. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010b. 170 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
3. Organização Mundial da Saúde (OMS). Cholera [Internet]. 2017 [citado 2017 set 30]. Disponível em: <http://www.who.int/cholera/en/>
4. Lima RM, Dias JA. Gastroenterite aguda [Internet]. Rev Hospital de Crianças Maria Pia 2010 [citado 2017 set 30]; 19 (2): 85-90. Disponível em: <http://repositorio.chporto.pt/bitstream/10400.16/698/1/v19n2artGastro.pdf>
5. Ali M, Nelson AR, Lopez AL, et al. Updated Global Burden of Cholera in Endemic Countries. Plos Neglected Tropical Diseases 2015;9(6):e0003832. doi: 10.1371/journal.pntd.0003832
6. Safa A, Nair GB, Kong RYC. Evolution of new variants of *Vibrio cholerae* O1. Trends In Microbiology 2010;18(1):46-54. doi: 10.1016/j.tim.2009.10.003
7. Bhattacharya M, Bhattacharya SK, Garg S. Outbreak of *Vibrio cholerae* non-O1 in India and Bangladesh. The Lancet 1993;341(8856):1346-1347. doi: 10.1016/0140-6736(93)90855-b
8. Lü H, Yuan Y, Sun N, et al. Characterization of *Vibrio cholerae* isolates from 1976 to 2013 in Shandong Province, China. Braz J Microbiol 2017;48(1):173-179. doi: 10.1016/j.bjm.2016.09.013
9. Chin, CS et al. The Origin of the Haitian Cholera Outbreak Strain. N Engl J Med 2011;364(1):33-42. doi: 10.1056/nejmoa1012928
10. Frisch D, Green AJ, Figuerola J. High dispersal capacity of a broad spectrum of aquatic invertebrates via waterbirds. Aquatic Sciences 2007;69(4):568-574. doi: 10.1007/s00027-007-0915-0
11. Senderovich Y, Izhaki I, Halpern M. Fish as Reservoirs and Vectors of *Vibrio cholerae*. Plos One 2010;5(1):e8607. doi: 10.1371/journal.pone.0008607
12. Laviad -Shitrit S, Lev-Ari T, Katzir G, et al. Great cormorants (*Phalacrocorax carbo*) as potential vectors for the dispersal of *Vibrio cholerae*. Scientific Reports 2017;7(1):1-12. doi: 10.1038/s41598-017-08434-8
13. Acosta CJ, Galindo CM, Kimario J, et al. Cholera Outbreak in Southern Tanzania: Risk Factors and Patterns of Transmission [Internet]. Emerg Infect Dis 2001 [citado 2017 set 30]; 7(7): 583-587. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2631835/pdf/11485679.pdf>
14. Centers For Disease Control And Prevention National (CDC). Center For Emerging And Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID). Cholera: *Vibrio cholerae* infection [Internet]. 2016 [citado 2017 set 29]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/cholera/general/index.html>
15. Diop AS, Manga NM, Dia NM, et al. Choléra et grossesse: aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs. Médecine Et Maladies Infectieuses 2007;37(12):816-820. doi: 10.1016/j.medmal.2007.05.010
16. Lopez AL, Macasaet LY, Ylade M, et al. Epidemiology of Cholera in the Philippines. Plos Neglected Tropical Diseases 2015;9(1):e3440. doi: 10.1371/journal.pntd.0003440
17. Nelson EJ, Harris JB, Morris Jr JG, et al. Cholera transmission: the host, pathogen and bacteriophage dynamic. Nature Rev Microbiol 2009;7(10):693-702. doi: 10.1038/nrmicro2204
18. Chen YT et al. Clinical Manifestations of Non-O1 *Vibrio cholerae* Infections. Plos One 2015;10(1):e0116904. doi: 10.1371/journal.pone.0116904
19. Morris JG. Cholera - Modern Pandemic Disease of Ancient Lineage. Emerg Infect Dis 2011;17(11):2099-2104. doi: 10.3201/eid1711.111109
20. Disease Control And Prevention. National. Center For Emerging And Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID) [Internet]. *Vibrio cholerae* infection: Laboratory Testing for Cholera. 2015 [citado 2017 set 29]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/cholera/diagnosis.html>
21. Ley B, Khatib AM, Thriemer K, et al. Evaluation of a Rapid Dipstick (Crystal VC) for the Diagnosis of Cholera in Zanzibar and a Comparison with Previous Studies. Plos One 2012;7(5):e36930. doi: 10.1371/journal.pone.0036930
22. Alam M, Hasan NA, Sultana M, et al. Diagnostic Limitations to Accurate Diagnosis of Cholera. J Clin Microbiol 2010;48(11):3918-3922. doi: 10.1128/jcm.00616-10
23. Das AS, Ghosal S, Gupta SK, et al. Terramycin in cholera. Indian Medical Gazette 86: 437-439, 1951.
24. Khan WA, Saha D, Rahman A, et al. Comparison of single-dose azithromycin and 12-dose, 3-day erythromycin for childhood cholera: a randomised, double-blind trial. The Lancet 2002;360(9347):1722-1727. doi: 10.1016/s0140-6736(02)11680-1
25. Saha D, Karim MM, Khan WA, et al. Single-Dose Azithromycin for the Treatment of Cholera in Adults. N Engl J Med 2006;354(23):2452-2462. doi: 10.1056/nejmoa054493
26. Greenough Iii WB, Rosenberg IS, Gordon RS, et al. Tetracycline in the treatment of cholera. Lancet I: 355-357, 1964.
27. Mala W, Faksri K, Samerpitak K, et al. Antimicrobial resistance and genetic diversity of the SXT element in *Vibrio cholerae* from clinical and environmental water samples in northeastern Thailand. Infection, Genetics And Evolution 2017;52:89-95. doi: 10.1016/j.meegid.2017.04.013
28. Pang B, Du P, Zhou Z, et al. The Transmission and Antibiotic Resistance Variation in a Multiple Drug Resistance Clade of *Vibrio cholerae* Circulating in Multiple Countries in Asia. Plos One 2016;11(3):e0149742. doi: 10.1371/journal.pone.0149742
29. Roy SK, Hossain MJ, Khatun W, et al. Zinc supplementation in children with cholera in Bangladesh: randomised controlled trial. BMJ 2008;336(7638):266-268. doi: 10.1136/bmj.39416.646250.ae
30. Centers For Disease Control And Prevention. National (CDC) Center For Emerging And Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID) [Internet]. *Vibrio cholerae* infection: Vaccines. 2017 [citado 2017 set 27]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/cholera/vaccines.html>

Extrapulmonary TB or sarcoidosis associated with TB? Case report

Tuberculose extrapulmonar ou sarcoidose associada a tuberculose? Relato de caso

Tuberculosis extrapulmonar o sarcoidosis asociada a la tuberculosis? Relato de caso

<https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.12860>

Recebido em: 20/11/2017

Aceito em: 27/11/2018

Disponível online: 01/12/2018

Autor Correspondente:

*Gabriel Domingues Costa
gabrieldomingues@gmail.com

285, Presidente Vargas Avenue -Block G1 - Apt
202, CEP: 96202336, Rio Grande/RS, Brazil.

*Gabriel Domingues Costa,¹ <https://orcid.org/0000-0001-7435-8046>
Daniele Tailla Oliveira,¹ <https://orcid.org/0000-0001-7168-8963>
Guilherme Brandão Almeida,¹
Hugo Cataud Pacheco Pereira,¹
Ana Barbara Scholante da Silva,¹
Jacira Diniz,¹ <https://orcid.org/0000-0001-6210-5658>
Pedro Eduardo Almeida Silva,¹ <https://orcid.org/0000-0003-1666-1295>

¹Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande, RS, Brasil.

RESUMO

Objetivos: O presente relato tem como objetivo discutir o diagnóstico diferencial entre tuberculose e sarcoidose. **Descrição do caso:** Caso de um paciente do sexo masculino, 25 anos, que desenvolveu artrite granulomatosa e osteomielite com inflamação granulomatosa não caseosa sugestiva de sarcoidose. Vinte e quatro meses antes desse relato, o paciente teve resultados laboratoriais positivos para tuberculose pulmonar, no entanto, não foi tratado. **Conclusão:** Demonstramos como é necessário o acompanhamento do paciente após a realização de um teste diagnóstico para tuberculose e o desafio de confirmar um diagnóstico de sarcoidose em um paciente com tuberculose.

Descritores: Tuberculose. Sarcoidose. Artrite.

ABSTRACT

Objectives: The present report aims to discuss the differential diagnosis between tuberculosis and sarcoidosis. **Case description:** The case of a 25-year-old male patient who developed granulomatous arthritis and osteomyelitis with nonnecrotizing granulomatous inflammation suggesting a sarcoidosis. Twenty-four months before this report, he had positive laboratory results to pulmonary tuberculosis, however, he was not treated. **Conclusion:** This case report demonstrates how necessary is the follow-up of patient after the performance of a diagnostic testing to tuberculosis, and the challenge to confirm a diagnosis of sarcoidosis in a patient with tuberculosis.

Keywords: Tuberculosis. Sarcoidosis. Arthritis.

RESUMEN

Objetivos: El presente relato tiene como objetivo discutir el diagnóstico diferencial entre tuberculosis y sarcoidosis. **Descripción del caso:** Caso de un paciente del sexo masculino, 25 años, que desarrolló artritis granulomatosa y osteomielitis con inflamación granulomatosa no caseosa sugestiva de sarcoidosis. Veinticuatro meses antes de ese relato, el paciente tuvo resultados de laboratorio positivos para la tuberculosis pulmonar, por lo que no fue tratado. **Conclusión:** Demostramos cómo es necesario el acompañamiento del paciente después de la realización de una prueba diagnóstica para tuberculosis y el desafío de confirmar un diagnóstico de sarcoidosis en un paciente con tuberculosis.

Palabras Clave: Tuberculosis. Sarcoidosis. Artritis.

Rev. Epidemiol. Controle Infecç. Santa Cruz do Sul, 2018 Out-Dez;8(4):483-488. [ISSN 2238-3360]

Please cite this article in press as: COSTA, Gabriel Domingues et al. Tuberculose extrapulmonar ou sarcoidose associada a tuberculose? Relato de caso. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção, Santa Cruz do Sul, v. 8, n. 4, dez. 2018. ISSN 2238-3360. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/12860>>. Acesso em: 17 jan. 2019. doi:<https://doi.org/10.17058/reci.v8i4.12860>



INTRODUCTION

Sarcoidosis is a multisystem disorder pathologically characterized by nonnecrotizing granulomatous inflammation. Clinical and histopathological similarities between sarcoidosis and tuberculosis (TB) suggest that *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) could be involved in its pathogenesis.^{1,2}

The true incidence and prevalence of musculoskeletal manifestation in sarcoidosis has not been elucidated, because the diagnosis may be difficult when the patient presents only joint complaints. For this reason, the presence of sarcoidosis is established only after more commonly involved organs (i.e. lungs) are affected.³

Likewise, the diagnosis of extrapulmonary TB can be challenging. Clinical samples may be difficult to obtain while microbiological diagnosis tends to be late.⁴ Because of this, rare cases of granulomatous arthritis are diagnosed in the chronic phase and with a slow therapeutic response.¹

The present report shows a case of granulomatous arthritis and osteomyelitis with nonnecrotizing granulomatous in a patient with TB without treatment for long time.

CASE DESCRIPTION

In June of 2015, the patient who was a 25-year-old man, drug user, and smoker, was attended in the ambulatory of HU-FURG Hospital when the clinicians decided to investigate the possibility of pulmonary TB by microscopy (BAAR), culture (MGIT) and GeneXpert (Xpert) tests. All the tests results were positive, but the patient did not return to the follow up and was not contacted by the hospital.

Thirteen months later, the patient returned to the hospital due to dry cough, dyspnea and night sweats. He was hospitalized for 25 days for clinical investigation. On July 26th, due the clinical sample scarce, only microscopy of sputum to TB was performed. Microscopy was negative. On 07/28/2016, the microscopy, the culture and the Xpert of bronchoalveolar lavage were performed. Microscopy and Xpert's were negative. The patient was discharged from the hospital on 08/03/2016, with indication to take a biopsy of mediastinal ganglion, which was carried out on 10/03/2016. The result of the histopathology was delivered on 10/05/2016, and reported a nodule with chronic inflammatory granulomatous process, nonnecrotizing, typical of sarcoidosis. The microscopy was negative.

This result supported the diagnostic of sarcoidosis. The patient was referred to a pulmonology clinic to continue propaedeutic and it was prescribed prednisone 5mg/day. In the meantime, on 09/09/2016, the result of culture of bronchoalveolar lavage solicited on 07/28/2016 was delivered as positive to *Mtb*, but any clinician did not check it. In this time the patient was missing again.

On 07/10/2017, the patient returned to the hospital due to a sharp pain in the right elbow with insidious evolution in seven months. He also reported daily fever, night sweats, and a weight loss. The physical examination showed ulcerative lesions (Figure 1A) and fistulas (Figure 1B) in the right elbow, with purulent drainage, severe pain and limited active and passive range of motion. Laboratory

results showed white blood count normal, HIV test negative and VDRL positive 1/16. Fluid from the elbow was collected, blood cultures were performed, and the treatment was started with clindamycin and oxacillin. The treatment for syphilis was accomplished with benzathine penicillin.

Computed tomography showed the elbow joint



Figure 1. **A)** Right elbow posterior view with presence of two plates with irregular borders, hyper-chromic, with ulcerative center of flat erythematous bottom. **B)** Posteromedial region with presence of two fistulas. **C)** Posterolateral view with presence of residual hyperchromic macula. **D)** In the posterior region, there is reduction of ulceration and closure of fistulas.

space narrowed, specifically in the radiocapitellar compartment, where erosions and subchondral bone sclerosis and small adjacent aerial intraosseous collections were observed, besides a small effusion with intra articular gas. Blood cultures and culture of fluid from the elbow detected no bacterial growth.

The patient didn't show any significant improvement after fourteen days of antibiotic treatment, so he was submitted to a bone biopsy and Xpert was performed, which detected *Mtb*. The pathology test showed chronic suppurate osteomyelitis with acute exacerbation, and numerous epithelioid granulomas (Figure 2). After 15 days, the culture was positive to *Mtb*. The treatment with rifampicin, isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol was initiated with outpatient follow-up.

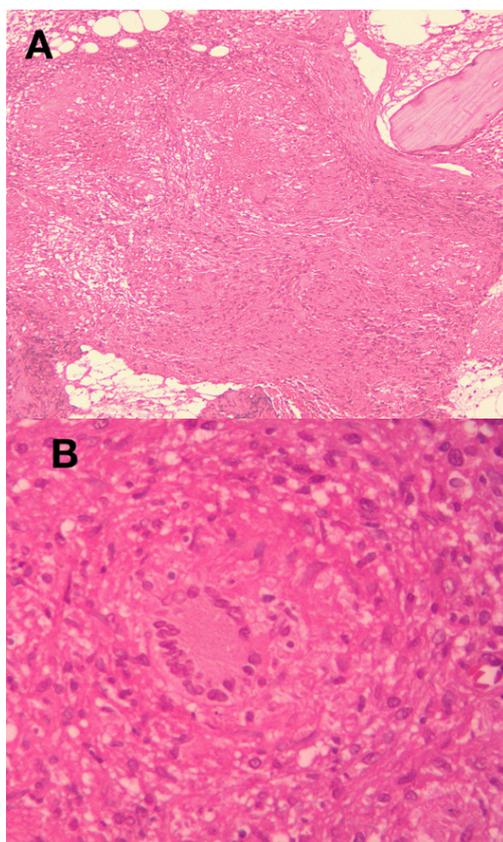


Figure 2. **A)** Fragment of osseous tissue presented in the intertrabecular spaces, hematopoietic and fatty marrow replaced by noncaseating epithelioid granulomas (Hematoxylin-eosin, 200X). **B)** Langhans giant cells placed in the center, surrounded by a mantle, which is poor in lymphocytes and rich in epithelioid macrophages (Hematoxylin-eosin, 400X).

The patient did not appear at the first visit after being discharged from the hospital. In the second visit, he was in the seventh week of RHZE scheme with good clinical improvement. The ulcerative lesions of the elbow were practically healed (Figure 1B). There was closure of the fistulas (Figure 1D), and he denied any pain, fever, or night sweats. The patient remained with significant reduction of his elbow range of motion and he was referred for orthopedic and physiotherapy services.

CONCLUSION

Herein, we presented a case of a patient who developed granulomatous arthritis and osteomyelitis with nonnecrotizing granulomatous inflammation suggesting a sarcoidosis. However, through the analysis of earlier records, it was found that this patient had TB-positive laboratory tests two years earlier but he has never been treated.

Sarcoidosis and TB are granulomatous and immune mediated diseases. It has been suggested that *Mtb* can be involved in the sarcoidosis pathogenesis. Some studies have reported patients with TB preceding the development of

sarcoidosis or concurrent presence of both diseases.^{5,6}

It is often difficult to differentiate sarcoidosis from TB. Histopathologic definitions of sarcoidosis are nonspecific, because sarcoid granulomas are not pathologically distinct by simple microscopic or histochemical analysis from granulomas due to other causes.⁷

Although we cannot exclude the possibility of the diagnosis of sarcoidosis, it is more probable that this case was related to extrapulmonary TB as result of the long period (two years) without treatment. Molecular platforms, such as geneXpert, are an excellent approach to fast and accurate diagnostic of TB. However, it's important to highlight that these methods also have limitations (i.e. samples extrapulmonary) and almost 27% of the sarcoid tissue may show the presence of mycobacterial nucleid acids.^{8,9}

The different diagnostics between sarcoidosis and TB is a challenge, particularly in high burden TB settings. Although the high-tech has increased the accuracy to TB detect in less time, this cannot be enough. It's necessary a proper follow-up of patient after the diagnostic to introduce correct and early treatment.

REFERENCES

1. Yee AM. Sarcoidosis: Rheumatology perspective: Best Pract Res Clin Rheumatol. 2016 Apr;30(2):334-356. doi: 10.1016/j.berh.2016.07.001
2. Saboor SA, Johnson NM, McFadden J. Detection of mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction: Lancet 1992;339(8800):1012-5. doi: 10.1016/0140-6736(92)90535-B
3. Zisman DA, Shorr AF, Lynch JP 3rd. Sarcoidosis involving the musculoskeletal system. Semin Respir Crit Care Med. 2002;23(6):555-70. doi: 10.1055/s-2002-36520
4. Blankley S, Graham CM, Turner J, et al. The Transcriptional Signature of Active Tuberculosis Reflects Symptom Status in Extra-Pulmonary and Pulmonary Tuberculosis: PLoS One 2016; 5;11(10):e0162220. doi: 10.1371/journal.pone.0162220
5. Song Z, Marzilli Z, Greenlee BM, et al. Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis: J Exp Med. 2005; 201(5):755-67. doi: 10.1084/jem.20040429
6. Mortaz E, Masjedi MR, Matroodi S, et al. Concomitant patterns of tuberculosis and sarcoidosis. Tanaffos Journal 2013;12(4):6-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4153265/>
7. Rosen Y. Pathogy of sarcoidosis: Semin Respir Crit Care Med 2007;28(1):36-52. doi: 10.1055/s-2007-970332
8. Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, et al. Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: a meta-analysis: Eur Respir J 2007;30(3):508-16. doi: 10.1183/09031936.00002607
9. Dhooria S, Gupta N, Bal A, et al. Role of Xpert MTB/RIF in differentiating tuberculosis from sarcoidosis in patients with mediastinal lymphadenopathy undergoing EBUS-TBNA: a study of 147 patients. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2016;33(3):258-266. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27758992>