

Boletim Epidemiológico Paulista

ISSN 1806-423-X
ISSN 1806-4272 – online

Nesta edição: nº 2

**Saúde em dados
contextualização**

GAIS
GRUPO TÉCNICO DE AVALIAÇÃO E INFORMAÇÃO EM SAÚDE
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE

BEPA 68

Volume 6 Número 68 agosto/2009

BEPA

Boletim Epidemiológico Paulista

ISSN 1806-423-X

Volume 6 Nº 68

agosto de 2009

Nesta Edição

- Diagnóstico molecular das leishmanioses: contribuição ao Programa de Vigilância e Controle da LVA no Estado de São Paulo
Molecular diagnosis of leishmaniasis: contribution to the American Visceral Leishmaniasis Surveillance Program in Sao Paulo State..... 4
- Perfil clínico, epidemiológico e laboratorial dos pacientes com tuberculose em hospital universitário da região do Vale do Paraíba, Estado de São Paulo
Clinical, epidemiologic and laboratory profile of tuberculosis patients at a university hospital in Paraíba Valley region at São Paulo State..... 14
- Resumo de Teses
Summary of Thesis..... 22
- Instruções aos Autores
Autor's Instructions..... 28
- Saúde em dados contextualização – GAIS: A relevância do câncer colorretal
Health in date – Contest Colorectal GAIS: cancer relevancy

Expediente



Endereço:
Av. Dr Arnaldo, 351
1º andar – sala 135
CEP: 01246-000 – Cerqueira César,
São Paulo/SP – Brasil
Tel.: 55 11 3066-8823/8824/8825
E-mail: bepa@saude.sp.gov.br
<http://ccd.saude.sp.gov.br>

Os artigos publicados são de responsabilidade dos autores. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. Para republicação de qualquer material, solicitar autorização dos editores.

Editor Geral

Clelia Maria Sarmiento Souza Aranda

Editores Associados

Afonso Viviane Junior - SUCEN/SP
Ana Freitas Ribeiro - CVE/CCD/SES-SP
Fernando Fiuza - Instituto Clemente Ferreira/CCD/SES-SP
Koshiro Otani - Cerest/CCD/SES-SP
Lilian Nunes Schiavon - CD/CCD/SES-SP
Marcos da Cunha Lopes Virmond - ILSL/CCD/SES-SP
Maria Clara Gianna- CRT/DST/Aids/CCD/SES-SP
Maria Cristina Megid - CVS/CCD/SES-SP
Marta Lopes Salomão - IAL/CCD/SES-SP
Neide Yume Takaoka - Instituto Pasteur/CCD/SES-SP

Comitê Editorial

Adriana Bugno – IAL/CCD/SES-SP
Artur Kalichmam – CRT/AIDS/CCD/SES-SP
Cristiano Corrêa de Azevedo Marques - CCD/SES-SP
Dalma da Silveira – CVS/CCD/SES-SP
Gerusa Figueiredo – CCD/SES-SP
José da Silva Guedes – Santa Casa-SP
Maria Bernadete de Paula Eduardo – CVE/CCD/SES-SP
Maria de Fátima Costa Pires – PPG/CCD/SES-SP
Telma Regina Carvalhanas – CVE/CCD/SES-SP
Vera Camargo-Neves – CCD/SES-SP
Virgílica Luna – SUCEN/SES-SP

Consultores Científicos

Albert Figueiras – Espanha
Alexandre Silva – CDC Atlanta
Eliseu Alves Waldman - FSP/USP-SP
Exedito José de Albuquerque Luna – USP
Carlos M. C. Branco Fortaleza - FM/Unesp/Botucatu- SP
Gonzalo Vecina Neto – FSP/USP
José Cássio de Moraes-FCM-SC/SP
Gustavo Romero – UNB/CNPQ
Hiro Goto – IMT/SP
José da Rocha Carvalheiro – FIOCRUZ-RJ
Luiz Jacintho da Silva - FM/Unicamp
Maria Mercia Barradas - ABEC
Myrna Sabino – IAL/CCD/SES-SP
Paulo Roberto Teixeira – OMS
Ricardo Ishak – CNPQ/UF Pará
Roberto Focaccia – IER/SES-SP
Vilma Pinheiro Gawyszewsk - OPAS

Coordenação Editorial

Cecília Abdalla
Cláudia Malinverni
Letícia Maria de Campos
Sylia Rehder

Núcleo de Comunicação – CCD/SES-SP

Projeto gráfico/editoração eletrônica

Marcos Rosado - Núcleo de Comunicação – CCD/SES-SP
Zilda M Souza - Nive/CVE/CCD/SES-SP

Diagnóstico molecular das leishmanioses: contribuição ao Programa de Vigilância e Controle da LVA no Estado de São Paulo

Molecular diagnosis of leishmaniasis: contribution to the American Visceral Leishmaniasis Surveillance Program in Sao Paulo State

Vera Lucia Pereira-Chioccola

Laboratório de Biologia Molecular de Fungos e Parasitas. Diretoria de Parasitologia. Instituto Adolfo Lutz. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo, SP, Brasil

RESUMO

Este estudo avaliou a habilidade da reação da polimerase em cadeia (PCR) em diagnosticar a leishmaniose visceral americana (LVA) e distinguir *L. (L.) chagasi* de outras espécies. Amostras de 114 cães foram divididas em dois grupos: 44 sintomáticos e 70 assintomáticos, analisadas pelos métodos parasitológicos (cultura e exame direto) e PCR para *L. (L.) chagasi*, *L. (V.) braziliensis* e, em alguns casos, *Leishmania spp.* Os testes parasitológicos e PCR-*L. chagasi* foram concordantes em 105 amostras (92%). A infecção foi diagnosticada em 49 cães. Das 114 amostras, 9 tiveram resultados discordantes e foram reanalisadas por PCR-*Leishmania spp.* com resultados positivos. A LVA também foi confirmada em quatro cães com testes parasitológicos negativos e PCR-*L. chagasi* positivos. Consequentemente, PCR foi positiva em 100% (53/49) dos cães com parasitas detectados nos testes parasitológicos. PCR apresentou alta especificidade, detectando 61 cães negativos. Desses, 5 tinham cultura e PCR-*Leishmania spp.* positivas e PCR-*L. braziliensis* positivos, definindo o diagnóstico da leishmaniose tegumentar americana (LTA). Este estudo mostra a importância de incluir a PCR no diagnóstico das leishmanioses pelo diagnóstico diferencial, contribuindo para Programas Estadual de Vigilância e Controle da LVA.

PALAVRAS-CHAVE: leishmaniose visceral americana; diagnóstico molecular.

ABSTRACT

This study evaluated the ability of PCR to diagnose VL and distinguish *L. (L.) chagasi* from other *Leishmania* species. Samples from 114 dogs were divided into two groups: 44 symptomatic and 70 asymptomatic. They were assayed by parasitological methods (culture and microscopic examination) and PCR to *L. (L.) chagasi*, *L. (V.) braziliensis*; and in some cases, *Leishmania* spp. Parasitological tests and PCR-*L. chagasi* were concordant in 105 samples (92%). VL was confirmed in 49 dogs, while 56 had negative results. Of the 114 samples, 9 had discordant results but were further tested by PCR-*Leishmania* spp with positive results. VL was also confirmed in 4 dogs having negative parasitological tests and positive PCR-*L. chagasi*. Consequently, this PCR was positive for 100% (53/49) of dogs with parasites detected in parasitological tests. Also, PCR demonstrated high specificity detecting 61 dogs negative. *Leishmania* infection was negative in 56 dogs, and 5 with positive culture and PCR-*Leishmania* spp had CL since they were positive in PCR-*L. braziliensis*. This study shows the importance of including PCR in diagnosis of leishmaniasis by differential diagnosis contributing to the surveillance and control of VL programs.

KEY WORDS: american visceral leishmaniasis; molecular diagnosis.

INTRODUÇÃO

O gênero *Leishmania* causa um amplo espectro de doenças, desde lesões cutâneas simples a severas como formas viscerais.^{1,2} As leishmanioses são amplamente distribuídas em mais de 80 países, atingindo principalmente as regiões tropicais e subtropicais, como Índia, Sudão, Bangladesh, Nepal e Brasil. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam que 12 milhões de pessoas vivem nessas áreas de risco e cerca de 500.000 são infectadas por ano.³

As espécies causadoras das leishmanioses na América Latina são divididas em dois grupos taxonômicos. Um é o subgênero *Viannia*, que compreende principalmente as espécies *L. braziliensis*, *L. panamensis* e *L. guyanensis*, responsáveis pelas lesões cutâneas ou mucocutâneas. O outro é o subgênero *Leishmania*, que compreende as espécies *L. mexicana* e *L. amazonensis*, responsáveis por lesões cutâneas localiza-

das ou difusas, e *L. chagasi*, causadora da leishmaniose visceral americana (LVA).^{4,2}

A LVA é endêmica em quatro das cinco regiões brasileiras, sendo que a região Nordeste apresenta o maior número de casos registrados por ano.^{5,6} Nos últimos anos, a dispersão da infecção tem sido rápida; novos casos são registrados em áreas consideradas livres da doença e com destaque para regiões urbanas. Já foram registrados casos autóctones em grandes centros urbanos como São Luís, Teresina, Fortaleza, Natal, Belo Horizonte, Palmas, Campo Grande, Araçatuba (SP) e Corumbá (MS).^{6,7}

No Estado de São Paulo, desde os primeiros casos humanos autóctones notificados em 1999, na cidade de Araçatuba, verifica-se que a doença está em franca expansão. Até 2007, o parasita já havia sido detectado em 55 municípios paulistas e os índices de mortalidade estão em torno de 10% (1999-2005).^{8,9,7}

Os programas de vigilância e controle da LVA (PVCLVA) baseiam-se em ações que atuam: (i) no inseto vetor, (ii) no reservatório doméstico (o cão) e (iii) no diagnóstico e tratamento de casos humanos.⁸ Nesse contexto, o diagnóstico laboratorial constitui uma ferramenta importante para que seja realizada a identificação do parasito em cães sintomáticos ou assintomaticamente infectados, para a sua subsequente eliminação.

Para o diagnóstico, são utilizados exames parasitológicos (microscópico direto após a coloração por Giemsa e cultura *in vitro*), sorológico (ELISA e imunofluorescência) e técnicas histopatológicas.^{1,6,8} No entanto, o diagnóstico laboratorial apresenta sérias dificuldades no que tange à sensibilidade e especificidade.⁸ Dentre elas, destaca-se a detecção de cães infectados sem sinais clínicos ou com sinais clínicos que possam ser confundidos com outras doenças caninas. Normalmente, a análise sorológica de cães assintomáticos revela a dificuldade em detectar resposta imune específica.¹⁰⁻¹²

Outro fator que corrobora para interferir na especificidade dos métodos laboratoriais tradicionalmente empregados é a diversidade endêmica encontrada nas regiões brasileiras. Algumas regiões podem ser endêmicas também para *L. braziliensis*, o agente causador da leishmaniose tegumentar americana (LTA) ou para *Trypanosoma cruzi*, o agente etiológico da doença de Chagas.

Nesse caso, o diagnóstico laboratorial deve contemplar também a determinação da espécie de *Leishmania*.¹³ Para essa proposta já foram empregadas diferentes metodologias. Dentre elas destacam-se os perfis sorológicos (sorodema), o emprego de anticorpos monoclonais; a análise de zimodema e/ou esquizodema, a hibridização, o sequenciamento, a reação em cadeia da polimerase (PCR) e a

PCR-RFLP (*restriction fragment length polymorphism analysis*).¹⁴⁻¹⁸ Apesar da significativa contribuição desses métodos em conhecer e identificar espécies de *Leishmania*, alguns deles são caros ou exigem metodologia sofisticada e demorada.

Para compor o elenco de metodologias que pudessem ser utilizadas no PVCLVA do Estado de São Paulo, elegemos a PCR por ser relativamente simples e rápida e, quando bem padronizada, apresenta alta sensibilidade e especificidade. Assim, nos propusemos a realizar um estudo prospectivo para avaliar a metodologia. A proposta foi a de determinar espécies de *Leishmania* em amostras biológicas caninas, analisar a eficácia da metodologia em diagnosticar a LVA e, ao mesmo tempo, distinguir *L. chagasi* de outras espécies de *Leishmania*.

METODOLOGIA

A escolha da região alvo do DNA para o desenho de iniciadores utilizados na PCR é de crucial importância, pois é um dos principais fatores para se estabelecer a alta sensibilidade e especificidade da reação. Neste estudo, três condições foram cuidadosamente avaliadas durante a escolha da região alvo: (i) elevado número de cópias; (ii) sequências conservadas nas diferentes espécies de *Leishmania*; e (iii) sequências variáveis nas quais pudessem diferir, no mínimo, complexos.

Quando o objeto de estudo envolve protozoários da ordem Kinetoplastida, como os gêneros *Leishmania*, *Trypanosoma*, *Crithidia* e outros membros, além do DNA nuclear, conta-se com mais uma organela ricamente composta de DNA. O kinetoplasto, situado na base do flagelo, é composto de uma rede de moléculas DNA circulares (kDNA), as quais podem ser divididas em dois grupos (Figuras 1A e 1B).

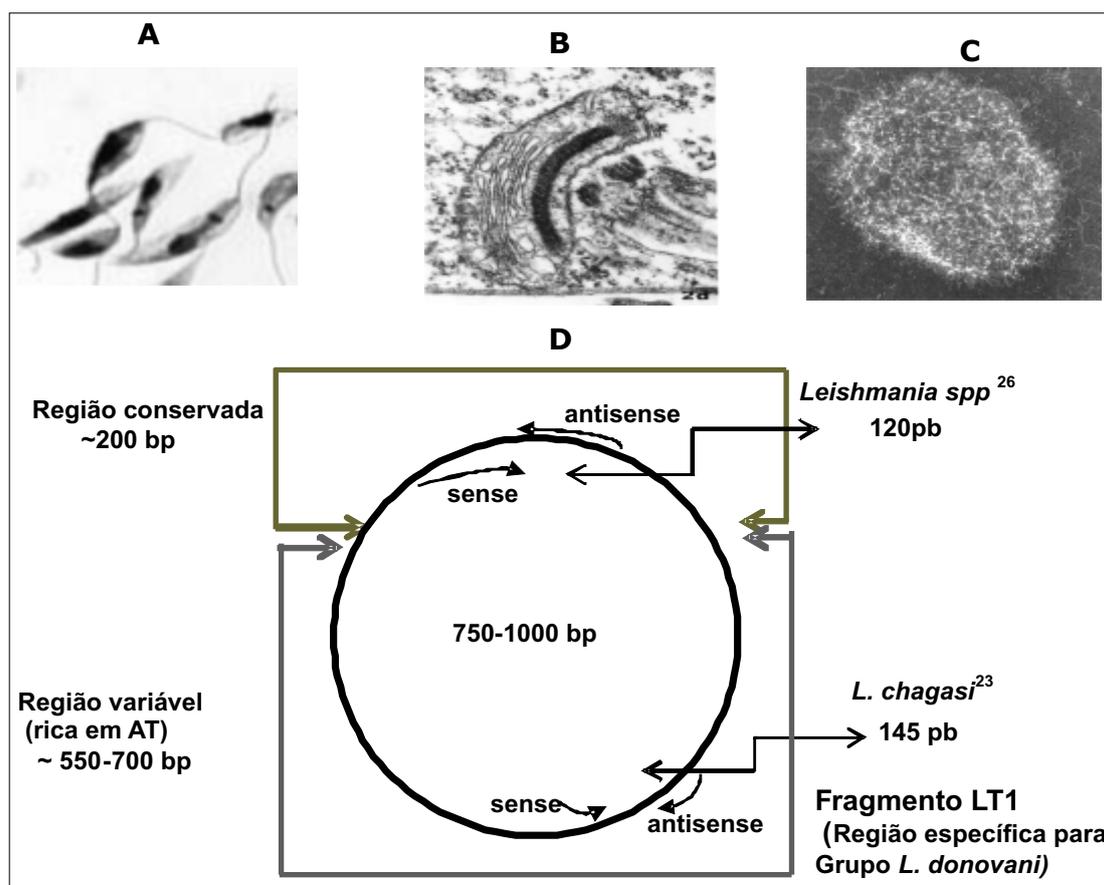
O primeiro grupo é composto de moléculas grandes, com cerca de 20-35kb, denominadas de maxicírculos. São extremamente homogêneas entre os diferentes grupos que compõe a ordem Kinetoplastida, e estão presentes em cerca de 20-50 cópias/kinetoplasto.

O outro grupo é composto de moléculas menores (de 0,5-1,5kb), denominadas de minicírculos. Apresentam-se em grande quantidade (10.000 unidades/kinetoplasto) e com sequências heterogêneas entre os grupos. Dessa maneira, são amplamente utilizados para separar classes, gêneros ou espécies¹⁹⁻²¹ (Figura 1C e 1D).

Cada minicírculo de *Leishmania* é composto de uma molécula de DNA circular de 0,75 a 1kb de comprimento. Apresenta uma região con-

servada de aproximadamente 200pb contendo três blocos de sequências conservadas em todas as espécies de *Leishmania*.²² O restante da molécula, aproximadamente 550-700pb, apresenta sequências altamente variáveis, contendo um grande número de nucleotídeos A e T. Portanto, nessa região, pode-se encontrar sequências específicas para os diferentes grupos de *Leishmania*^{20,21} (Figura 1D).

Para determinar *L. chagasi* escolhemos um par de iniciadores, previamente²³ descrito, que amplifica uma sequência de 145pb da região variável dos minicírculos do complexo *L. donovani*. A escolha foi baseada na taxonomia do complexo *L. donovani*, a qual engloba as espécies *L. donovani*, *L. infantum*, *L. chagasi* e *L. archibaldi*.²⁴ Estudos anteriores mostraram



Fonte: www.ebi.ac.uk/parasites/kDNA/Source.html

Figura 1. A seta sinaliza o kinetoplasto em promastigotas (A e B). A estrutura e a rede de maxicírculos e minicírculos de DNA são vistas em maiores detalhes por microscopia eletrônica em B e C. Diagrama esquemático da organização de cada minicírculo de *Leishmania* e a localização dos iniciadores para gênero²⁶ e *L. donovani* (D).²³

que a aplicabilidade desses iniciadores na PCR promoveu uma boa sensibilidade e especificidade em diagnosticar a presença de *L. infantum* em amostras biológicas de cães com suspeita de LVA, na região do Mediterrâneo.²⁵

Nas amostras discordantes, a presença de *Leishmania spp* foi determinada por um par de iniciadores previamente descrito²⁶ e amplamente utilizado. Esses iniciadores amplificam um fragmento de 120pb e derivam da região conservada dos minicírculos de *Leishmania* (Figura 1D).

Outra região gênica vastamente utilizada como alvo para genotipar espécies de *Leishmania* é o gene RNA mini-exon (ou *spliced leader* - SL), localizado no núcleo de todos os grupos da ordem Kinetoplastida¹⁶ (Figura 2). Cada genoma apresenta cerca 100 a 200 cópias e cada uma delas, denominada SL, é composta de uma região de transcrição conservada (exon) contendo uma sequência de 39pb, e outra região (intron), também conservada, mas de tamanho variável (55 a 101pb, dependendo da espécie). Entre cada SL existem regiões variáveis que não são transcritas e diferem na sequência de nucleotídeos e no tamanho (140 a 350pb), dependendo do complexo de *Leishmania*.^{27,16}

Para caracterizar as amostras infectadas por *L. braziliensis* escolhemos um par de iniciadores, previamente²⁷ descrito, que amplifica uma sequência de 146 a 149pb. A sequência

alvo de um dos iniciadores é da região conservada SL, comum em todas as espécies de *Leishmania*. O outro iniciador provém da região não transcrita, variável e específica para o complexo *L. braziliensis* (Figura 2).

A especificidade dos iniciadores utilizados na PCR para detectar *L. chagasi* (PCR-*L. chagasi*) e *L. braziliensis* (PCR-*L. braziliensis*) foi testada realizando-se a PCR com DNA extraído de: (i) outras espécies de *Leishmania* - escolhemos as cepas referências das espécies de *Leishmania* mais prevalentes no Brasil, *L. (L.) chagasi* (MHOM/BR/1972/LD), *L. (L.) amazonensis* (MHOM/BR/67/PH8) e *L. (V.) braziliensis* (MHOM/BR/75/2903); (ii) de *Trypanosoma cruzi* (cepa Y), o agente causador da doença de Chagas - a escolha baseou-se na proximidade filogenética de *Leishmania* e grande ocorrência da infecção nas mesmas regiões em que a LVA é prevalente; e (iii) bactérias causadoras de doenças caninas - escolhemos *Rickettsia rickettsia*, *Rickettsia canis* e *Ehrlichia canis*)*.

Todas as amostras foram utilizadas na PCR na concentração de 85-90ng. A alta especificidade de ambas as reações pode ser vistas na Figura 3. Somente o DNA de *L. chagasi* apresentou o produto de 145pb amplificado na PCR-*L. chagasi* (Figura 3A) e somente o DNA de *L. braziliensis* apresentou o produto de 145-149pb amplificado na PCR-*L. braziliensis* (Figura 3B).

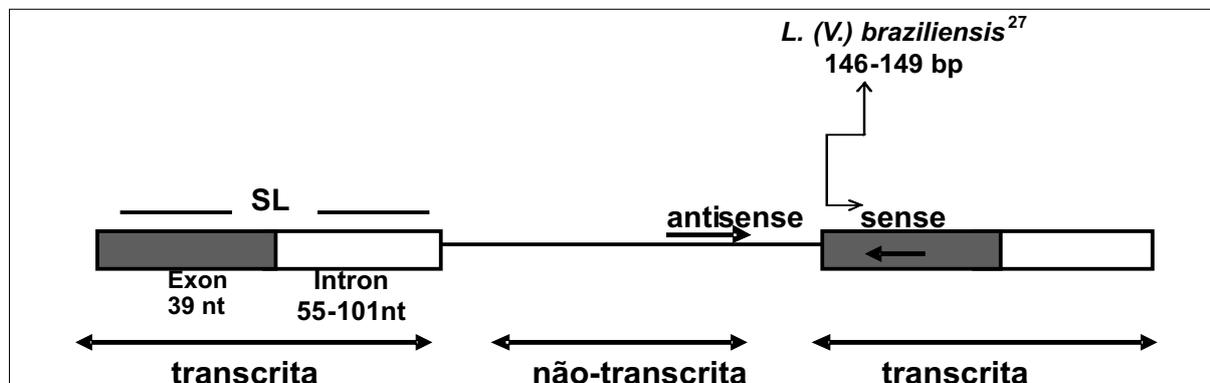


Figura 2. Diagrama esquemático gene RNA mini-exon (ou spliced leader -SL) de *Leishmania* e localização dos iniciadores que identificam *L.(V.) braziliensis*.²⁷

A especificidade da PCR-*L. chagasi* foi também confirmada pelo sequenciamento de produto amplificado de cinco amostras de DNA provenientes de cães de Mogi das Cruzes (3) – na Grande São Paulo –, Adamantina (1) e Araçatuba (1). Os fragmentos de 145pb foram previamente purificados com um kit Wizard SV gel and PCR Clean-up System kit – PROMEGA. Os sequenciamentos foram realizados usando-se o kit ABI Prism BigDye-Terminator Cycle Sequencing Reaction, utilizando-se ambos iniciadores, de modo a obter-se ambos lados (sense e anti sense). A eletroforese foi realizada num ABI Prism 377 DNA Sequencer (pela Genomic Engenharia Molecular LTDA, São Paulo, BR). As sequências de nucleotídeos geradas foram analisadas e alinhadas com outras previamente descritas no programa BioEdit Sequence Alignment Editor e no site NCBI/ nucleotide-nucleotide BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST>).

A sensibilidade da PCR *L. chagasi* foi determinada testando-se DNA extraídos de amostras biológicas de 114 cães provenientes de 30

municípios do Estado de São Paulo. Essas regiões são endêmicas ou em pesquisa de focos iniciais para LVA; algumas também são endêmicas para LTA.

Para efeito de análise dos dados, os cães foram divididos em dois grupos considerando-se a sintomatologia.

O Grupo I, sintomáticos, composto de 44 cães que foram sacrificados por apresentarem sérios sintomas clínicos de LVA. Apresentaram pelo menos quatro sinais clínicos, que incluíam dermatite esfoliativa, úlceras e/ou nódulos cutâneos, linfadenopatia, esplenomegalia, hepatomegalia, anorexia, febre, crescimento anormal das unhas e cansaço muscular, dentre outros. Fragmentos de necropsias de fígado, baço, linfonodo foram encaminhados à Seção de Parasitoses Sistêmicas do Instituto Adolfo Lutz (IAL) – órgão da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCD/SES-SP) – para confirmar o diagnóstico clínico.

O Grupo II, assintomáticos, constituído de 70 cães assintomáticos ou com leves sinais clínicos. Amostras de aspirado de linfonodo e/ou biopsia

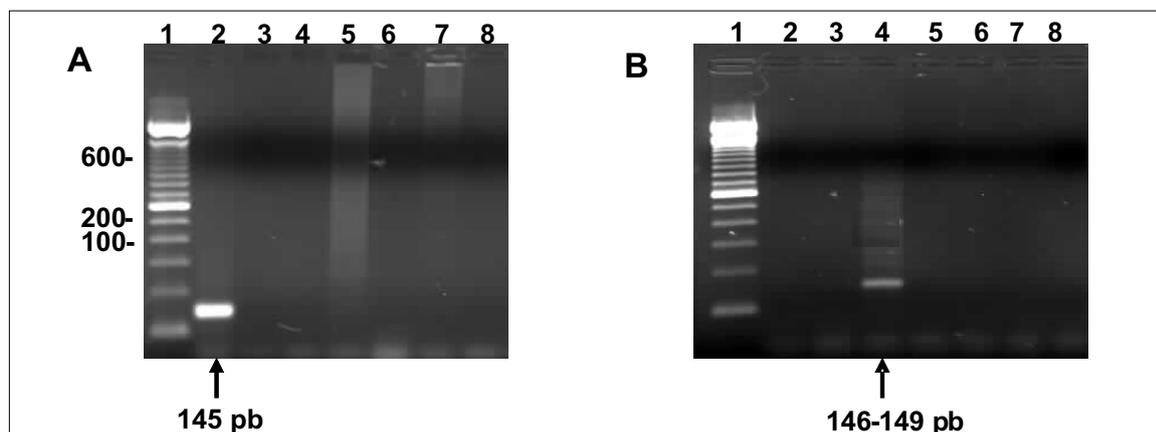


Figura 3. Espécie-especificidade das PCR para *L. (L.) chagasi* (A) e *L. (V.) braziliensis* (B). *L. (L.) chagasi* foi identificada com dois iniciadores (sense e anti sense) que amplificam um produto de 145pb de uma região específica (fragmento LT1) dos minicírculos de kDNA de *L. donovani*. *L. (V.) braziliensis* foi identificada com dois iniciadores que amplificam um produto de 145-149 bp do gene SL-RNA. Um iniciador provém da região conservada e o outro, da região variável do gene e específica para o grupo *Viannia*. As amostras de DNA indicadas na figura foram utilizadas na PCR na concentração de 85-90 ng. Os produtos amplificados foram analisados por eletroforese em géis de 2% agarose. Linha 1, marcador de massa molecular (100pb); linha 2, *L. (L.) chagasi* (MHOM/BR/1972/LD); linha 3, *L. (L.) amazonensis* (MHOM/BR/67/PH8); linha 4, *L. (V.) braziliensis* (MHOM/BR/75/2903); linha 5, *Trypanosoma cruzi* (cepaY); linha 6, *Rickettsia rickettsia* (FMVUSP); linha 7, *Rickettsia canis* (FMVUSP); linha 8, *Ehrlichia canis* (FMVUSP).

*As amostras de DNA foram gentilmente cedidas pela Profa. Dra. Solange Maria Gennari, da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ/USP).

cutânea foram encaminhadas ao IAL para realização do diagnóstico laboratorial.

RESULTADOS

Avaliação da especificidade

Todas as cinco amostras apresentaram 98-100% de identidade com DNA de minicírculos do kinetoplasto de: (1) *Leishmania donovani* (GenBank accession number AJ010077); (2) *Leishmania infantum* (GenBank accession number AF184044); (3) *Leishmania chagasi* (GenBank accession number AF169132); e (4) nenhuma identidade foi observada com outros grupos de protozoários, bactérias, fungos, vírus ou mamíferos.

Avaliação da sensibilidade

Todas as 114 amostras foram analisadas pelos métodos parasitológicos (microscopia direta após a coloração por Giemsa e cultura *in vitro*), que foram considerados padrão ouro. Um resultado foi considerado positivo quando parasitas foram detectados em pelo menos um dos testes.²⁸

Os resultados obtidos estão resumidos na Tabela 1. No grupo dos 44 cães sintomáticos, 29 apresentaram resultados positivos em ambas as metodologias e 2 tiveram resulta-

dos discordantes (parasitas foram detectados nos métodos parasitológicos, mas a PCR foi negativa).

No grupo dos 70 cães assintomáticos, 20 tiveram resultados positivos em ambas as metodologias, mas 7 apresentaram resultados discordantes (4 com testes parasitológicos negativos e PCR-*L. chagasi* positiva e 3, PCR negativa e cultura positiva). A porcentagem de concordância para ambas as metodologias foi de 92% para todas as amostras, sendo que no primeiro grupo foi de 95% e no segundo, 90%.

Em seguida, os resultados discordantes descritos na Tabela 1 foram investigados. As amostras foram ensaiadas pela PCR-*Leishmania spp.*, e todas foram positivas. Esses resultados confirmaram o diagnóstico da LVA em quatro cães do Grupo II que tiveram resultados negativos nos métodos parasitológicos e PCR-*L. chagasi* positivo. Esses animais tiveram ambas metodologias positivas após sacrifício e fragmentos de órgãos analisados. Outros 5 cães (2 do Grupo I e 3 do Grupo II) com resultados discordantes apresentaram cultura e PCR para *Leishmania spp.* positivos.

Como esses animais viviam em regiões que também são endêmicas para *L. braziliensis*, as amostras foram ensaiadas e positivas na PCR-*L. braziliensis*. A Tabela 2 mostra a caracterização genotípica das amostras estudadas.

Tabela 1. Avaliação da sensibilidade da PCR em diagnosticar LVA. Comparação dos métodos parasitológicos e da PCR-*L. chagasi* em cães sintomáticos (Grupo I) e assintomáticos (Grupo II).

Cães	Tipo de amostra	Total	Métodos Parasitológicos (Par.) e PCR- <i>L. chagasi</i>					
			Resultados					
			Concordantes			Discordantes		
			Ambos			Par. negativo PCR positivo		
			Positivo	Negativo	concordância* (%)	Par. negativo PCR positivo	Par. positivo PCR negativo	
Grupo I Sintomáticos (sacrificados)	Fígado, baço, linfonodos (fragmentos/necropsia)	44	29	13	42 (95%)	0	2	
Grupo II Assintomáticos	Aspirados de linfonodos, biopsia cutânea	70	20	43	63 (90%)	4	3	
Total		114	49	56	105 (92%)	4	5	

*Porcentagem de concordância foi calculada pela relação: (número de resultados concordantes)/(número total de amostras) x 100.

Tabela 2. Genotipagem das amostras positivas nos métodos parasitológicos e diagnóstico da LVA e LTA nos cães sintomáticos (Grupo I) e assintomáticos (Grupo II).

Cães	Métodos Parasitológicos PCR- <i>Leishmania</i> spp positivos	Identificação da espécie de <i>Leishmania</i>	
		PCR	
		<i>L. chagasi</i>	<i>L. braziliensis</i>
Grupo I			
Sintomáticos (sacrificados)	31	29	2
Grupo II			
Assintomáticos	27	24	3
Total	58	53	5

BREVE DISCUSSÃO

Este estudo prospectivo mostrou que a PCR-*L. chagasi* apresentou uma alta especificidade, quando comparada aos métodos parasitológicos, tanto em cepas mantidas em laboratório quanto em amostras biológicas. Amostras de 61 cães foram negativas, ao passo que os métodos parasitológicos revelaram resultados negativos em 56 cães.

Os resultados também mostraram uma sensibilidade de 100% quando comparados aos dos métodos parasitológicos. Amostras de 53 cães foram positivas, ao passo que somente 49

deles tiveram parasitas revelados pelos métodos parasitológicos.

A PCR foi efetiva tanto para realizar o diagnóstico diferencial quanto para genotipar amostras clínicas. Portanto, este trabalho reforça a idéia, já preconizada por outros grupos e centros de referência, da inclusão da PCR no diagnóstico da LVA, visando determinar a espécie de *Leishmania*. Esses dados enfatizam, ainda, o potencial uso deste procedimento em programas de vigilância e controle da LVA, contribuindo para que as condutas sejam mais rápidas, principalmente na detecção de novos focos da infecção autóctone.

REFERÊNCIAS

1. Grimaldi G, Tesh RB. Leishmaniasis of the New World: current concepts and implications for the future research. Clin Microbiol Rev. 1993; 6:230-50.
2. Lainson R, Shaw JJ. New World leishmaniasis. The neotropical *Leishmania* species. In: Collier L, Balows A, Sussman M (eds). Topley & Wilson's microbiology and microbial infectious diseases. 9 ed. Londres: Arnold; 1998. v. 5, p. 241-66.
3. World Health Organization - WHO. Division of control of tropical disease. Leishmaniasis control [acesso em junho 2007]. Disponível em: <http://www.who.int/tdr/diseases/leish/diseaseinfo.htm>.
4. Degraive W, Fernandes O, Campebell D, Bozza M, Lopes U. Use of molecular probes

Financiamento: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp). Brasil. Proc-04/13192-6.

Artigo referente à palestra proferida no II Fórum de Discussão da Sociedade Paulista de Parasitologia: Leishmaniose visceral americana, situação atual e perspectivas futuras. Organizado por Regina M. B. Franco, da Sociedade Paulista de Parasitologia, por Vera L. F. de Camargo-Neves e Cecília Abdalla, da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, o evento foi realizado em 3 de julho de 2007, no auditório Luiz Mussolino (SES-SP).

- and PCR for detection and typing of *Leishmania* – A mini review. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1994;89:463-9.
5. Evans TG, Teixeira MJ, Mcauliffe IT, Vasconcelos I, Vasconcelos AW, Sousa Ade A, Lima JW. et al. Epidemiology of visceral Leishmaniasis in Northeast Brazilian. J Inf Dis. 1992;166:1124-32.
 6. Ministério da Saúde - MS. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral, Brasília,DF,2006.http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1133
 7. Lindoso JAL, Goto H. Leishmaniose visceral: situação atual e perspectivas futuras. BEPA [periódico na internet]. 2006 fev 26:7-11. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa26_lva.htm.
 8. Secretaria de Estado da Saúde (São Paulo). Centro de Vigilância Epidemiológica. II Informe Técnico – Leishmaniose visceral americana [informe na internet]. 2006, 48 pp. Disponível em: ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/zoo/lva06_manual.pdf.
 9. Camargo-Neves VLF, Grupo de Estudos em Leishmanioses. Classificação epidemiológica dos municípios para a leishmaniose visceral Americana. Bepa [boletim na internet]. 2007 marc 4(39):27-39. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa39_lva.htm.
 10. Ashford DA, Bozza M, Freire M, Miranda JC, Sherlock I, Eulalio C, et al. Comparison of the polymerase chain reaction and serology for detection of canine visceral leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg. 1995;53:251-5.
 11. Berrahal F, Mary C, Roze M, Berenger A, Escoffier K, Lamouroux D, Dunan S. Canine Leishmaniasis: identification of asymptomatic carriers by polymerase chain reaction and immunoblotting. Am J Trop Med Hyg. 1996;55:273-7.
 12. Paula AA, Silva AV M, Fernandes O, Jansen AM. The use of immunoblot analysis in the diagnosis of canine visceral leishmaniasis in an endemic area of Rio de Janeiro. J Parasitol. 2003;89:832-6.
 13. Schallig HDFH, Oskam L. Molecular biological applications in the diagnosis and control of leishmaniasis and parasite identification. Trop Med Intern Health. 2002;7:641-51.
 14. Cupolillo E, Grimald G e Momen H. A general classification of New World *Leishmania* using numerical zymotaxonomy. Am J Trop Med Hyg.1994;50:296-312.
 15. Grimaldi G, McMohon-Pratt D. Monoclonal antibodies for the identification of New world *Leishmania* species. Mem Inst Oswaldo Cruz R Janeiro. 1996;91:37-42.
 16. Marfurt J, Nasereddin A, Niederwieser I, Jaffe CL, Beck HP, Felger I. Identification and differentiation of *Leishmania* species in clinical samples by PCR amplification of the miniexon sequence and subsequent restriction fragment length polymorphism analysis. J Clin Microbiol. 2003;41:3147-53.
 17. Rioux JA, Lanotte G, Serres E, Pratlong F, Bastien P, Perieres J. Taxonomy of

- Leishmania. Use of isoenzymes. Suggestions for a new classification. *Ann Parasitol Hum Comp.* 1990;65:111-25.
18. Volpini AC, Passos VM, Oliveira GC, Romanha AJ. PCR-RFLP to identify *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *L. (Leishmania) amazonensis* causing american cutaneous leishmaniasis. *Acta Tropica.* 2003;90:31-7.
19. Barker DC. Kinetoplast minicircle sequence database [acesso em junho 2007]. Disponível em: <http://www.ebi.ac.uk/parasites/kDNA/Source.htm>.
20. Noyes HA, Reyburn H, Baley JW, Smith D. *Leishmania* kinetoplast minicircle classes directly from clinical samples and its application to the study of the epidemiology of *Leishmania tropica* in Pakistan. *J Clin Microbiol.* 1998;36:2877-81.
21. Fernandes O, Bozza M, Pascale JM, de Miranda AB, Lopes UG, Degraive WM. An oligonucleotide probe derived from kDNA minirepeats is specific for *Leishmania (Viannia)*. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1996;91:279-84.
22. Fu G, Kolesnikov AA. *Leishmania gymnodactyli* and *Leishmania infantum* minicircles contain the same guide RNA genes as do minicircles of *Leishmania tarentolae*. *Mol Biochem Parasitol.* 1994;67:171-4.
23. Ravel S, Cuny G, Reynes J, Veas F. A highly sensitive and rapid procedure for direct PCR detection of *Leishmania infantum* within human peripheral blood mononuclear cells. *Acta Trop.* 1995;59:187-96.
24. Mauricio IL, Yeo M, Baghaei M M, Doto D, Pratlong F, Zemanova E, et al. Towards multilocus sequence typing of the *Leishmania donovani* complex: resolving genotypes and haplotypes for five polymorphic metabolic enzymes (ASAT, GPI, NH1, NH2, PGD). *Int J Parasitol.* 2006;36:757-69.
25. Lachaud L, Marchergui-Hammami S, Chabbert E, Dereure J, Dedet JP, Bastien P. Comparison of six PCR methods using peripheral blood for detection of canine visceral leishmaniasis. *J Clin Microbiol.* 2002;40:210-5.
26. Passos VM, Fernandes O, Lacerda PA, Volpini AC, Gontijo CM, Degraive WM, Romanha AJ. *Leishmania (Viannia) braziliensis* is the predominant species infecting patients with American cutaneous leishmaniasis in the state of Minas Gerais, Southeast Brazil. *Acta Trop.* 1999;72:251-8.
27. Harris E, Kropp G, Belli A, Rodriguez B e Agabian N. Single-step multiplex PCR assay for characterization of New World *Leishmania* complexes. *J Clin Microbiol.* 1998;36: 1989-95.
28. Gomes AH, Ferreira IM, Lima ML et al. PCR identification of *Leishmania* in diagnosis and control of canine Leishmaniasis. *Vet Parasitol.* 2007;144:234-41.

Recebido em: 15/03/2009
Aprovado em: 25/08/2009

Correspondência/Correspondence to
Vera Lucia Pereira Chioccola
Av. Dr. Arnaldo, 351 - 8º andar - Pacaembu
CEP: 01246-000 - São Paulo/SP - Brasil
Tel.: 55 11 3068-2991
E-mail: pchioccola@ial.sp.gov.br

Perfil clínico, epidemiológico e laboratorial dos pacientes com tuberculose em hospital universitário da região do Vale do Paraíba, Estado de São Paulo
Clinical, epidemiologic and laboratory profile of tuberculosis patients at a university hospital in Paraíba Valley region at São Paulo State

Leila Aparecida Leite do Amaral Santo; Paula Cristina Hoelz Santos; Maria Elisa Moreira
Departamento de Medicina. Universidade de Taubaté. São Paulo, Brasil

RESUMO

O presente estudo tem por objetivo analisar características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais dos pacientes diagnosticados com tuberculose em um hospital universitário do Vale do Paraíba, SP. No período de 2000 a 2006, foram analisadas 156 fichas de notificação de tuberculose de pacientes com idade entre 15 e 65 anos, de ambos os sexos. Os dados foram armazenados em banco de dados informatizado (EPIInfo). Trata-se de uma população na sua maioria masculina, com idade média de 45 anos, em ocupações não especializadas. Em 78,7% dos casos a forma clínica encontrada foi pulmonar, seguida da ganglionar periférica (6,5%); o diagnóstico foi realizado com Rx de tórax em 80,7% dos casos, dos quais 35,3% tiveram baciloscopia positiva, com 8,3% de cultura também positiva. A principal comorbidade foi infecção por HIV (64,7%) e a descoberta da doença foi de 35,3% em serviço público de saúde. A forma clínica predominante é a pulmonar, seguida pela ganglionar periférica, devido à coinfeção por HIV. A maioria dos casos foi diagnosticada por Rx do tórax e baciloscopia de escarro, estando de acordo com o padrão nacional.

PALAVRAS-CHAVE: tuberculose; epidemiologia; diagnóstico.

ABSTRACT

The objective of this is to analyze clinic, epidemiologic and laboratory characteristics of tuberculosis patients at a University Hospital in Paraíba Valley. Analysis comprised one hundred and fifty-six patients' records, from 2000 to 2006, with ages under 15 to 65 years old of both sexes. Information was stored in a computer data bank, employing the EpiInfo software. The population under investigation was mostly male, 45 years of age on average, with non-specialized jobs. Pulmonary TB variety represented 78,7% the cases, followed by lymph node tuberculosis 65%. In 80,7% of the cases diagnosis was made through XR; from these, 35,3% had positive bacilloscopy and 8,3% positive culture. The principal comorbidity was HIV with 64,7% of the patients and 35,3% of the tuberculosis diagnostics discovered at the Public health service. The majority cases were diagnosed through bacilloscopy, culture and XR, accord with the National Standard.

KEY WORDS: tuberculosis; epidemiologic; diagnostic.

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença antiga que teve grande incidência no século XX.¹ É, historicamente, um importante problema de saúde pública no mundo. Com a ocorrência de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV) a tuberculose voltou a apresentar-se como uma grande infecção oportunista², permanecendo como um dos principais agravos à saúde a ser enfrentado em âmbito global.³

É caracterizada como um problema social resultante da interação de vários fatores, entre os quais renda familiar baixa, educação precária, habitação ruim/inexistente, famílias numerosas, adensamentos comunitários, desnutrição alimentar, alcoolismo, doenças associadas⁴, insuficiência de pesquisas visando o desenvolvimento de novos tratamentos e vacinas, fluxos migratórios, deficiência do sistema de saúde e alta prevalência dos casos de tuberculose multidrogas resistente, bem como associação à infecção pelo HIV.³ Foi uma doença equivocadamente considerada con-

trolada na década de 1980, especialmente nos países desenvolvidos.⁵

Afeta cerca de um terço da população mundial. Em 2005, foram notificados 8,8 milhões de novos casos, dos quais 95% ocorreram nos países em desenvolvimento. Hoje, é a primeira causa de morte no mundo entre mulheres de 15 a 44 anos e a segunda entre os homens da mesma faixa etária.⁶ Por ano, pelo menos 1,6 milhões de pessoas morrem por tuberculose e 12% desses casos estão associados à epidemia de Aids.³

O Brasil é o único país da América Latina incluído entre as 22 nações responsáveis por 80% do total de tuberculosos no mundo.⁷ Estima-se que um em cada quatro brasileiros esteja infectado pelo bacilo de Koch e, todo ano, cerca de 90.000 novos casos da doença são notificados ao Ministério da Saúde.⁸ Pouco mais da metade destes casos (53%) encontra-se relacionada à forma pulmonar bacilífera. Em 2002, no Brasil, foram notificados 81.034 casos novos, sendo que o Estado do Rio de Janeiro tem a maior taxa de incidência e de mortalidade do País.

Em São Paulo, a cura foi obtida em 76% dos pacientes, 10% abandonaram o tratamento, 6% foram a óbito, 5% sofreram transferência e 3% permaneceram sem informação. Em 2004, foram notificados no Estado 17.993 casos, dos quais 33% apresentaram coinfeção HIV.¹

O diagnóstico presuntivo da tuberculose é realizado por meio de dados da história clínica e achado radiológico, sendo a confirmação diagnóstica obtida por baciloscopia e/ou cultura.⁹ A baciloscopia identifica os bacilos-álcool-resistentes (BAAR), sendo um método diagnóstico rápido e de baixo custo, mas que apresenta baixa sensibilidade. Já a cultura tem alta sensibilidade, porém a reprodução do bacilo é lenta, definindo o diagnóstico em 4 a 8 semanas¹⁰, o que poderia influenciar no controle da endemia, visto que o diagnóstico precoce interrompe o ciclo de transmissão da doença.

OBJETIVO

O presente estudo tem como objetivo caracterizar o perfil clínico, epidemiológico e laboratorial de pacientes diagnosticados com tuberculose em um hospital universitário no Vale do Paraíba, no interior paulista, entre os anos de 2000 a 2006.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Estudo transversal, realizado com base nas informações das fichas de notificação de tuberculose, de casos atendidos entre 2000 e 2006, arquivadas no Serviço de Vigilância e Controle de Infecção Hospitalar (SVCIH) de um hospital universitário do Vale do Paraíba.

Trata-se de hospital geral de ensino, com 158 leitos, caracterizado como referência secundária para o município e a região, prestando assistência nas áreas de clínica geral, cirurgia geral e especializada, pediatria, neuro-

logia clínica, ginecologia-obstetrícia e ortopedia. Apresenta unidades de terapia intensiva de adultos (seis leitos gerais), pediátrica (quatro leitos) e neonatal (dez leitos), bem como quatro leitos de isolamento infantil. Possui, ainda, um serviço de leito-dia para moléstias infecciosas, que até julho de 2005 atendia também em caráter ambulatorial, com demanda principal em HIV/Aids.

A partir das fichas de notificação, através de protocolo de coleta de dados, foram levantados aspectos como: forma clínica, tipo de descoberta, exames complementares para diagnóstico, doenças associadas, sexo, ocupação, idade e grau de escolaridade e comorbidades.

Como contrato bioético, foi encaminhada carta ao diretor clínico do hospital, apresentando as pesquisadoras e solicitando autorização para realização da pesquisa, bem como formalizando os aspectos de confidencialidade e sigilo e o compromisso em dar retorno dos resultados da pesquisa ao serviço. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo CEP UNITAU sob nº 176/08.

Os dados foram analisados em caráter descritivo pelo programa EPI-Info versão 6.0.

RESULTADOS

Foram identificadas 156 fichas de notificação para tuberculose confirmada, no período de 2000 a 2006, através de exames bacteriológicos e não bacteriológicos. Dessas fichas incluídas no estudo, 106 (67,9%) eram homens e 50 (32,1%) mulheres, com idades médias entre 20-49 anos. A maioria dos pacientes (67 - 42,9%) possuía primeiro grau do ensino incompleto. Quanto aos tipos de ocupações passíveis de análise, de acordo com os dados disponíveis nas notificações, 2 (1,3%) eram aposentados, 11 (7,1%) estavam desempregados, 8 (5,1%) eram detentos, 25 (16%) do lar, 1 (0,6%) era profissional de saúde, 2 (1,3%)

atuavam como profissional do sistema penitenciário e 107 (68,6%) apresentavam diversos tipos de ocupações no mercado de trabalho.

Quanto ao tipo de serviço que descobriu os casos de tuberculose, grande parte era ambulatórios públicos (32 – 20,5%) e hospital universitário (55 – 35,3%).

A principal forma clínica da TB encontrada foi pulmonar, com 123 (78,7%) casos, seguida das formas ganglionar, intestinal, pleural, miliar, óssea, meningite, outras e pele (Tabela 1).

Quanto ao exame diagnóstico, a baciloscopia de escarro e de outros materiais foi solicitada em 79 casos, 6% e 7,7% respectivamente, não havendo informação em 3,8% e 28,2%. A positividade para esse exame foi de 36,3% para ambos os materiais, principalmente em escarro (35,3%). A cultura de escarro foi solicitada em 42,3% dos casos e a de outros materiais em 6,4%, sendo a positividade geral de 10,2% (Tabela 2). O exame

histopatológico foi sugestivo para TB em 9,6% dos casos e o Rx do tórax indicou suspeita da doença em 80,7%, sendo encontrada caverna em 8,3% (Figura 1).

As comorbidades associadas à TB identificadas neste estudo foram a infecção pelo vírus HIV, 101 (64,7%) pacientes, seguida do uso de álcool, 12 (7,6%) casos, diabetes 4 (2,6%), e doença mental 1 (0,6%) (Tabela 3).

Tabela 1. Principais formas clínicas da tuberculose nos pacientes em estudo.

Formas clínicas	Frequência absoluta	Frequência percentual (%)
Pulmonar	123	78,7
Ganglionar	10	6,5
Intestinal	6	3,9
Pleural	6	3,9
Miliar	3	1,9
Óssea	3	1,9
Outras	2	1,3
Meningite	2	1,3
Pele	1	0,6
Total	156	100

Tabela 2. Exames utilizados para diagnóstico da tuberculose nos pacientes em estudo.

Resultados	Exames paradiagnóstico							
	Baciloscopia de escarro		Baciloscopia de outromaterial		Cultura de escarro		Cultura de outro material	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Em andamento	9	5,8	4	2,6	26	16,7	3	1,9
Não realizado	26	16,7	100	64,1	64	41	101	64,7
Negativo	60	38,5	6	3,8	26	16,7	4	2,6
Positivo	55	35,3	2	1,3	13	8,3	3	1,9
Sem informação	6	3,8	44	28,2	27	17,3	45	28,8
Total	156	100	156	100	156	100	156	100

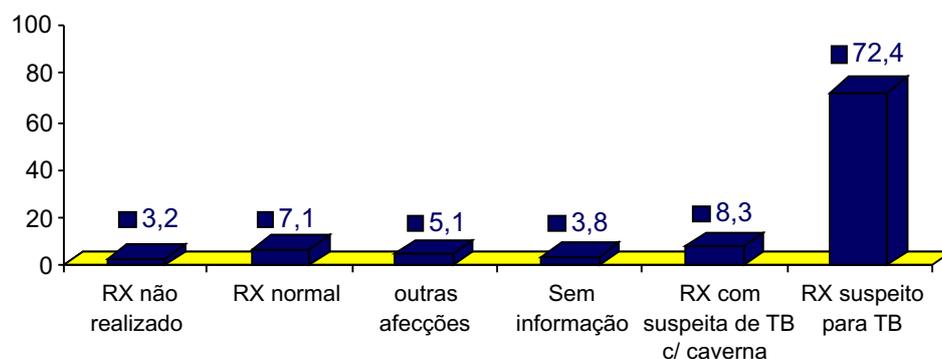


Figura 1. Distribuição percentual dos resultados de Rx do tórax utilizado para diagnóstico da TB em hospital universitário do Vale do Paraíba/SP, entre os anos de 2000 a 2006.

Tabela 3. Comorbidades presentes na população estudada com TB positiva entre os anos de 2000 a 2006.

Comorbidades	Positivos	%	Negativos	%	Total	%
Aids	101	64,7	55	35,3	156	100
Álcool	12	7,6	144	92,4	156	100
Diabetes	4	2,6	152	97,4	156	100
Doença mental	1	0,6	155	99,4	156	100

DISCUSSÃO

A população em questão é predominantemente masculina, o que é justificado na literatura pelo fato de ser o grupo mais exposto à doença.¹¹ Os dados referentes à idade acompanham o padrão nacional, com predomínio na faixa etária entre 20-49 anos. Estudo¹² mostra que nos últimos 20 anos houve uma elevação da incidência da tuberculose nas faixas etárias de 39-49 anos e de mais de 60 anos, fazendo com que a mediana de idade esteja em torno de 41 anos.

Essa característica etária pode ser explicada, por um lado, pela eficácia da vacina BCG, que reduz o risco da infecção na comunidade mais jovem, e, por outro, pelo crescimento da população de adultos e idosos mais vulneráveis no País¹², especialmente considerando-se a tendência do perfil epidemiológico da infecção HIV/Aids, na qual a TB entra como uma coinfeção muito prevalente.

A situação da tuberculose em nível mundial revela que a doença está ligada, entre outros fatores, à pobreza e à má distribuição de renda^{4,13}. A situação também foi observada na população estudada, que apresentava baixa escolaridade, não tendo a maioria concluído o primeiro grau e utilizado os serviços públicos de saúde*.

Logo, baixa condição de vida, pobreza e desnutrição são fatores importantes para a instalação da doença, o que denota ser a tuberculose não somente uma doença crônica importante, mas também um grave problema de saúde pública.¹⁴

Devido ao grande número de coinfectados na população estudada, a maioria dos casos (35,3%) foi descoberta dentro do próprio hospital universitário, que apresenta leito-dia para moléstias infecciosas. O dado contrasta com os casos descobertos em ambulatórios públicos (20,5%), nos quais se esperaria estar sendo realizado o maior número de diagnósticos de tuberculose.

De acordo com o Ministério da Saúde, entre pacientes com mais de 15 anos de idade são esperadas 90% de formas pulmonares da tuberculose.¹⁵ No estudo, a forma pulmonar foi encontrada em 78,7% dos casos, o que provavelmente está relacionado à alta prevalência de coinfeção HIV, favorecendo outras formas clínicas da TB, como descrito na Tabela 1.

Quanto ao diagnóstico da doença, verificou-se que foram mais utilizados os métodos tradicionais, como exames de Rx, baciloscopia e cultura. A baciloscopia é um dos métodos utilizados pela saúde pública¹⁵ que se mostra eficaz

*A análise da escolaridade foi feita apenas nos 156 casos identificados, que é a população de estudo, comprovando assim o padrão nacional. A pesquisa trabalha apenas com o perfil desses casos.

tanto pela rapidez quanto pelo custo, mas apresenta limitações. A positividade do exame só é alcançada com uma contagem significativa de bacilos álcool-ácido-resistentes, o que pode acarretar em falsos negativos. A cultura é considerada um método de diagnóstico padrão ouro, mas a demora do resultado pode favorecer a transmissão da doença.¹⁶

Os demais métodos utilizados, como Rx e histológicos, auxiliam no diagnóstico de modo indireto.¹⁷ É relevante salientar que a coinfeção TB/HIV implica em maior negatividade para baciloscopia, sendo recomendada a solicitação de cultura para todos os casos na investigação diagnóstica.¹⁸

Diante das comorbidades apontadas, a Aids, um dos mais importantes fatores de risco para a tuberculose¹⁹, aparece de forma expressiva nesse estudo, comprovando que esse grande aumento da TB na população mundial está intimamente ligada àquela epidemia. Esses dados ressaltam a importância de o teste ser realizado em todos os pacientes com TB, para que assim o tratamento seja realmente eficaz²⁰, pois o crescente aumento da prevalência do HIV traz sérias implicações no controle da TB. A possibilidade de um indivíduo imunocompetente infectado pelo bacilo da TB desenvolver a doença é de cerca de 10% ao longo de sua vida, enquanto que no paciente soropositivo para HIV sem tratamento essa possibilidade sobe para 10% ao ano, aumentando o número de óbitos nos coinfectados.²¹

O álcool, assim como tem sido demonstrado na literatura, manteve uma associação significativa com a tuberculose.¹¹ No presente estudo, esta relação apareceu em 7,6%. Kok-Jensen²² (1970) observa que o número de dependentes de álcool entre pacientes tuberculosos é alto, e que a incidência da doença entre eles é significativamente maior do que na população não dependente. A alta porcen-

tagem de abuso de álcool entre os pacientes com tuberculose pulmonar poderia ser o resultado de um risco aumentado para infecção e/ou uma baixa resistência a ela, tanto endógena como exógena. Para o autor, já se demonstrou que o risco de desenvolver tuberculose ativa aumenta com a quantidade de álcool consumido.

CONCLUSÕES

Pode-se concluir que essa população apresenta o perfil clínico, epidemiológico e laboratorial da tuberculose de acordo com o observado no País, apresentando algumas particularidades em função da alta prevalência de coinfeção com HIV.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sugere-se que o serviço público de saúde ofereça melhor qualificação aos médicos da rede básica para o diagnóstico clínico mais precoce da tuberculose em nível primário, visando melhor resultado com o tratamento, e, portanto, melhor controle epidemiológico da doença.

Considera-se fundamental que os profissionais que atuam em nível laboratorial realizem pesquisas operacionais em tuberculose, juntamente com profissionais da área clínica, pois somente dessa forma serão encontradas respostas para os problemas da prática clínico-laboratorial na assistência a esta doença.

Enfatiza-se a urgência de se investir na rede pública de saúde a fim de melhorar a qualidade dos métodos de diagnóstico, pois a baciloscopia apresenta baixa sensibilidade nos casos de coinfeção TB/HIV.

Além disso, estratégias de suporte social, tratamentos supervisionados e maior flexibilidade nos horários das consultas são importantes para que um controle mais eficaz da TB seja obtido.

REFERÊNCIAS

1. Carvalho LGM, Buani AZ, Zollner MSAC, Scherma AP. Co-infecção por *Mycobacterium tuberculosis* e vírus da imunodeficiência humana: uma análise epidemiológica em Taubaté (SP). J bras pneumol. 2006; 32(5):424-9.
2. Bierrenbach AL, Stevens AP, Gomes ABF, Noronha EF, Glatt R, Carvalho CN, et al. Efeito da remoção de notificações repetidas sobre a incidência da tuberculose no Brasil. Rev Saúde Pública. 2007;41(1):67-76.
3. Barreira D, Graneiro A. Avaliação das estratégias de controle da tuberculose no Brasil. Rev Saúde Pública. 2007;41(1):4-8.
4. Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde. Controle da tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço. 5 ed. Brasília; 2002.
5. Ruffino-Neto A. Tuberculose: a calamidade negligenciada. Rev Soc Bras Méd Trop. 2002;35(1):51-8.
6. Froes GC, Coutinho RL, Avila MN, Cançado LR, Miranda SS. Perfil e seguimento dos pacientes portadores de *Mycobacterium sp* do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. J Pneumologia. 2003;29(6):365-70.
7. World Health Organization - WHO. Global Tuberculosis Control: WHO Report 2001. Geneva; 2001.
8. Jamal LF, Moherdau F. Tuberculose e infecção pelo HIV no Brasil: magnitude do problema e estratégias para o controle. Rev Saúde Pública. 2007; 41(1):104-10.
9. Ferreira AAA, Queiroz KCS, Torres KP, Ferreira MAF, Accioly H, Alves MSCF. Os fatores associados à tuberculose pulmonar e a baciloscopia: uma contribuição ao diagnóstico nos serviços de saúde pública. Rev Bras Epidemiol. 2005;8(2):142-9.
10. Bolella VR, Sato DN, Fonseca BAL. Problemas na padronização da reação em cadeia da polimerase para diagnóstico da tuberculose pulmonar. Rev Saúde Pública. 1999;3(3): 281-6.
11. Caliari SJ, Figueiredo MR. Perfil dos pacientes com tuberculose internados em hospital especializado no Brasil. Rev Panam Infectol. 2007;9(4):34-5.
12. Vendramini SHF, Gazetta CE, Netto FC, Cury MR, Meirelles EB, Kuyumjian FG et al. Tuberculose em município de porte médio do Sudeste do Brasil: indicadores de morbidade e mortalidade, de 1985 a 2003. J Bras Pneumol. 2005;31(3):237-43.
13. Mascarenhas MDM, Araújo LM, Gomes KRO. Perfil epidemiológico da tuberculose entre casos notificados no município de Piripiri, Estado do Piauí, Brasil. Epid e Serv de Saúde. 2005; 14(1):14-7.
14. Kerr Pontes LRS, Oliveira FAS, Freire CAM. Tuberculose associada à AIDS: situação de região do Nordeste brasileiro. Rev Saúde Pública. 1997;31(4):323-9.
15. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Tuberculose – Guia de vigilância epidemiológica. Brasília; 2002, p. 12-3.
16. Rosseti MLR, Silva ARM, Rodrigues MSN, Sumnienski V. Tuberculose resistente: revisão molecular. Rev Saúde Pública. 2002;36(4):525-32.
17. Nogueira PA, Abrahão RMCM, Malucelli MIC. Baciloscopia de escarro em pacientes internados nos hospitais da tuberculose no Estado de São Paulo. Rev Bras Epideomol. 2004;7(1):54-6.

18. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional DST Aids. Recomendações para Terapia Anti Retroviral em adultos infectados pelo HIV: manual de bolso (Serie A. Normas e Manuais Técnicos). Brasília; 2008, p.197.
19. Brito AM, Castilho EA, Swarcwald CL. Aids e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. Rev Soc Bras Med Trop. 2004;37(4):312-7.
20. Monti JFC. Perfil epidemiológico, clínico e evolutivo da tuberculose na Região de Bauru, SP. Rev Soc Bras Med Trop. 2000;33(1):99-100.
21. Boletim de atualização da Sociedade Brasileira de Infectologia. Ano II, nº 6, Abr/Mai/Jun 2008.
22. Kok-Jensen A. The prognosis of pulmonary tuberculosis in patients with abuse of alcohol. Scand J resp Dis. 1970;(51):42-8.

Recebido em: 24/03/2009
Aprovado em: 26/08/2009

Correspondência/correspondence to

Paula Cristina Hoelz Santos
Rua Benedito Monteiro de Toledo, 191 – Vila Santos
CEP: 12280-022 – Caçapava-SP – Brasil
Tel.: 55 12 3224-4255
E-mail: hoelzpaula@hotmail.com

Caracterização genética de vírus da raiva isolados de bovinos, no período de 1999-2001, em uma área epizootica do Estado de São Paulo

Pedro Carnieli Jr, Nazle Mendonça Collaço Vêras, Willian de Oliveira Fahl, Juliana Galera Castilho, Maria do Carmo Sampaio Tavares Timenetsky. Instituto Pasteur. São Paulo, SP, 2008 [Tese de Doutorado – Área de concentração: Pesquisas Laboratoriais em Saúde Pública – Programa de Pós-graduação em Ciências. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo]

Para que o controle da raiva seja eficiente, é necessário conhecer as linhagens do vírus da raiva (RABV) nas diferentes regiões geográficas e associá-las aos vetores encontrados na mesma área. A associação das sequências de nucleotídeos (nt), ou de aminoácidos (aa) deduzidos das sequências de nt, possibilita determinar a origem de uma variante viral e sua dinâmica no ecossistema. Este trabalho analisou 149 sequências dos genes N e G do RABV isoladas de bovinos, normalmente transmitidos pelo morcego hematófago *Desmodus rotundus*. O gene N possui 1.350 nt e a proteína N possui 450 aa; o gene G possui 1.572 nt e a glicoproteína G, 524 aa. As amostras do RABV foram isoladas em três áreas epizooticas do Estado de São Paulo, entre os anos de 1997 e 2002. Essas três áreas são designadas como Área I (Vale do Paraíba), Área II (região de Campinas) e Área III (região de São João da Boa Vista). O ápice dessas epizootias ocorreu entre os anos de 1997-1999, 1998-2000 e 2000-2002, nas Áreas I, II e III, respectivamente. O principal objetivo deste trabalho foi associar as três áreas epizooticas para determinar a relação entre elas, como também caracterizar geneticamente as sequências geradas a partir das amostras do RABV. As sequências dos genes N e G foram alinhadas separadamente, com sequências de referência, utilizando o programa Clustal W e editadas manualmente no BioEdit. A construção das árvores filogenéticas foi realizada pelo método Neighbor-Joining e a confiabilidade estatística das árvores foram avaliadas pelo método *bootstrap*. As árvores filogenéticas N e G puderam ser divididas em dois clados principais, um deles agrupando amostras da Área I e outro agrupando amostras das Áreas II e III, demonstrando que a epizootia da Área I não tem relação com as Áreas II e III. Ainda, como a epizootia da Área III ocorreu após a da Área II, conclui-se que a primeira é consequência da segunda. Interessante é o fato de que, apesar das diferenças de nt entre as sequências das Áreas I e II-III, a diferença de aa foi pequena, demonstrando não haver seleção positiva. Esse fato deve estar relacionado com a forma pela qual os vetores (*D. rotundus*) infectados se deslocam no espaço geográfico. Algumas assinaturas genéticas relacionadas a áreas polimórficas dos genes N e G foram encontradas nas sequências da Área I, como também algumas em comum com as Áreas II e III.

Suporte Financeiro: Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo

Correspondência

Pedro Carnieli Jr.
Av. Paulista 393
CEP: 01311-001 – São Paulo/SP – Brasil
pecarniel@yahoo.com.br

Análise do potencial antigênico de proteínas excretadas por taquizoítos de *Toxoplasma gondii*

Thaís Alves da Costa Silva, Vera Lucia Pereira-Chioccol. Laboratório de Parasitologia. Instituto Adolfo Lutz. São Paulo, SP, 2008 [Dissertação de Mestrado – Área de concentração: Pesquisas Laboratoriais em Saúde Pública – Programa de Pós-graduação em Ciências. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo]

Este estudo avaliou aspectos da resposta imune protetora desencadeada por proteínas excretadas/secretadas (ESAs) de *Toxoplasma gondii*. A escolha do antígeno baseou-se na forma evolutiva do protozoário, uma vez que taquizoítos são responsáveis pela estimulação da resposta imunocelular e humoral nos hospedeiros intermediários. As ESAs foram obtidas de sobrenadantes de culturas células VERO infectadas com taquizoítos da cepa RH, após 48 horas de infecção. Grupos de cinco camundongos fêmeas da linhagem A/Sn foram imunizados, por via intraperitoneal, com quatro doses quinzenais de 20µg de ESAs e 5µg de hidróxido de alumínio, como adjuvante. Os grupos controle receberam nas mesmas datas somente o adjuvante dissolvido em 200µl de PBS. Um pool de soros de animais cronicamente infectados foi utilizado como controle positivo. Coletas de sangue foram realizadas 15 dias após cada imunização e a análise dos anticorpos foi feita por Elisa, RIFI e Imunoblotting. A capacidade de interação dos anticorpos anti-ESAs com outros mecanismos da resposta imune foi avaliada por lise mediada por complemento, teste de aglutinação e Antibody-mediated celular toxicity. Após 15 dias da última imunização, ambos os grupos de animais foram desafiados com 10³ taquizoítos da cepa RH. A parasitemia, determinada pela PCR, e os índices de sobrevivência foram monitorados diariamente. Os resultados demonstraram que os títulos dos anticorpos anti-ESAs foram crescentes a cada imunização. Reconheceram um lisado bruto de taquizoítos e ligaram-se ao redor de toda membrana de taquizoítos, porém, mais especificamente na região apical. Foram capazes de aglutinar taquizoítos, interagir com proteínas do sistema de complemento e com células esplênicas para lisar taquizoítos *in vitro*. Mesmo desafiando os camundongos com uma dose letal de uma cepa altamente virulenta, os resultados da PCR sugeriram que os animais imunizados apresentaram menor parasitemia quando comparados aos do grupo controle. Consequentemente, o mesmo aconteceu com os índices de sobrevivência, em que os imunizados sobreviveram 48 horas a mais do que os animais controle. Esses dados sugerem a capacidade das ESAs em estimular a resposta imune protetora em camundongos isogênicos.

Suporte Financeiro: Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo CCD-SES/SP e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp)

Correspondência
Thaís Alves da Costa Silva
Av. Dr. Arnaldo, 351
CEP: 01246-902 – São Paulo/SP – Brasil
Tel.:55 11 3068-1991

Formação de docentes nos serviços de saúde no Estado de São Paulo

Maria Teresa Surányi de Andrade, Maria do Carmo Sampaio Tavares Timentesky. Secretaria Municipal de Saúde. São Paulo, SP, 2008 [Tese de Doutorado – Área de concentração: Pesquisas Laboratoriais em Saúde Pública – Programa de Pós-graduação em Ciências. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo]

O Sistema Único de Saúde é formado por um corpo de trabalhadores com formação diferenciada, mas espera-se deles um perfil comprometido com as diretrizes do SUS, o que exige investir em educação continuada voltada para a aquisição de valores e atitudes, conhecimentos e habilidades. Em várias ações educativas esses trabalhadores participam com o objetivo duplo de aprender e, depois, multiplicar os conteúdos abordados. A literatura mostra que educar exige competências pedagógicas próprias para obter os resultados esperados, principalmente quanto a atitudes. Adotou-se para este estudo a formação de multiplicadores para o Curso Introdutório para Profissionais da Saúde da Família no Estado de São Paulo, em 2006. Investigar as dificuldades sentidas, as competências e necessidades de formação percebidas por esses atores e identificar diferenças e semelhanças com os pressupostos da Política Nacional de Educação Permanente em Saúde permite mapear e delinear como profissionais de saúde tornam-se docentes. Foram entrevistados alunos e coordenadores dos cursos de três regiões do Estado de São Paulo. Buscou-se inserir os entrevistados no contexto de sua trajetória pessoal e inserção atual no serviço. A maior experiência no SUS e, especificamente, em educação se traduziu na familiaridade com os termos utilizados, na sintonia das respostas e aproximou parte dos alunos com o grupo de coordenadores. Esse grupo percebeu uma insuficiência de conteúdos pedagógicos, enquanto o grupo de profissionais com inserção mais recente aproveitou mais os conteúdos teóricos, e não percebeu tanto a abordagem de questões pedagógicas. Perfil pessoal e inserção profissional confundem-se nas competências necessárias, apontando que na saúde, como na educação, multiplicadores não se criam com um curso teórico sobre o assunto a ser ensinado, mas num processo mais longo de formação, em sucessivas aproximações do saber ensinar, até que o profissional de saúde possa também ser um bom professor.

Suporte financeiro: Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo

Correspondência/Correspondence to
Maria Teresa Surányi de Andrade
R. Renato Paes de Barros, 77
CEP:0430-000 - São Paulo/SP - Brasil
Tel.: 55 11 3078-2442
mtsandrade@prefeitura.sp.gov.br

Genetic characterization of the rabies virus isolated from bovines during the period from 1999-2001 in an epizootic area in the State of São Paulo

Pedro Carnieli Jr., Nazle Mendonça Collaço Vêras, Willian de Oliveira Fahl, Juliana Galera Castilho, Maria do Carmo Sampaio Tavares Timenetsky. Instituto Pasteur. São Paulo, SP, 2008 [Tese de Doutorado – Área de concentração: Pesquisas Laboratoriais em Saúde Pública – Programa de Pós-graduação em Ciências. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo]

In order to render efficiency to rabies control, it is necessary to know the lineages of the rabies virus (RABV) in the different geographic regions and to associate them to the vectors found in the same area. The association of nucleotide sequences (nt) or amino-acids (aa) deduced from the nt sequences renders possible to determinate the origin of a viral variant and its dynamic in the ecosystem. This paper analyzed 149 sequences of the N and G genes of the RABV isolated from bovines, regularly transmitted by the hematophagous bat *Desmodus rotundus*. The N gene contains 1.350 nt and the protein N contains 450 aa, the gene G contains 1.572 nt and the glycoprotein G, 524 aa. Samples of RABV were isolated in three epizootic areas of the State of São Paulo, during the period comprised from 1997 to 2002. These three areas are designated as Area I (Paraíba Valley), Area II (the region of Campinas) and Area III (the region of São João da Boa Vista). The apex of these epizooties occurred during the years of 1997-1999, 1998-2000 and 2000-2002, in the Areas I, II and III respectively. The main objective of this paper is to associate the three epizootic areas in order to determinate the relationship between them, as well as genetically characterize the sequences generated from the RABV samples. Sequences from the genes N and G were separately aligned, with reference sequences, employing the Clustal W program, and manually edited in BioEdit. The construction of phylogenetic trees was performed by the Neighbor-Joining method and the statistic trust of the trees was evaluated by the bootstrap method. Phylogenetic trees N and G were divided in two major clades, one grouping the samples from Area I and the other grouping samples from Areas II and III, showing that the epizooty of Area I is not related to Areas II and III. Even more, since the epizooty registered in Area III occurred after the one occurring in Area II, it is possible to conclude that the first is a consequence of the second. It is interesting to note that, regardless of the nt differences in the sequences from areas I, II and III, the aa difference was small, showing there is no positive selection. Such aspect must be related to the way by which the infected vectors (*D. rotundus*) dislocate in the geographic space. Some genetic signatures related to polymorphic areas of genes N and G were found in the sequences of Area I, as well as some in common with the Areas II and III

Financial Support: Disease Control Coordination of the State Secretary of Health of São Paulo

Correspondence to:

Pedro Carnieli Jr.
Av. Paulista 393
CEP: 01311-001 – São Paulo/SP – Brasil
pecarniel@yahoo.com.br

Analysis of the antigenic potential of proteins excreted by tachyzoites of *Toxoplasma gondii*

Thaís Alves da Costa Silva, Vera Lucia Pereira-Chioccol Laboratório de Parasitologia. Instituto Adolfo Lutz. São Paulo, SP, 2008 [Dissertação de Mestrado – Área de concentração: Pesquisas Laboratoriais em Saúde Pública – Programa de Pós-graduação em Ciências. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo]

This study evaluates aspects of the immune protective answer ensued by proteins excreted/secreted (ESAs) from *Toxoplasma gondii*. The antigen choice was based on the evolutionary form of the protozoa, since tachyzoites are responsible for the stimulation of the immune cellular and humoral response in intermediate hosts. ESAs were obtained from floating from cell culture VERO infected with tachyzoites of the RH strain, 48 hours after infection. Female mice from the A/Sn lineage were grouped in five and immunized by intraperitoneal via, with four doses of 20 µg ESAs and 5 µg of aluminum hydroxide, as an adjuvant, every fifteen days. Control groups received in the same dates only the adjuvant dissolved in 200 µl PBS. A pool of chronically infested animal sera was employed as positive control. Blood collections were performed 15 days after each immunization and the analysis of antibodies was performed by Elisa, RIFI and Immunoblotting. Antibody anti-ESA interaction ability to other mechanisms of immune response was evaluated by lise mediated by complement, agglutination test and Antibody-mediated celular toxicity. Fifteen days after the last immunization, both animal groups were challenged with 10^3 tachyzoites of the RH strain. Parasitemy, as determined bu PCR and survival rates were daily monitored. Results show that anti-ESA antibody titers grew at each immunization. They recognized a gross tachyzoite lise and linked themselves around the whole tachyzoite membrane, specifically in the apex region. They were able to agglutinate tachyzoites, interact to proteins in the complement system and with spleen cells to lise in vitro tachyzoites. Even challenging the mice with a lethal dose of an extremely virulent strain, results from the PCR suggested that immunized animals presented lower parasitemy when compared to those in the control group. As a consequence, the same happened to survival rates, in which immunized animals survival for 48 hours more than control animals. These data suggest the ability of ESAs to stimulate immune protective response in isogenic mice.

Financial Support: Disease Control Coordination of the State Secretary of Health of São Paulo CCD-SES/SP and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp)

Correspondência/Correspondence to
Thaís Alves da Costa Silva
Av. Dr. Arnaldo, 351
CEP: 01246-902 – São Paulo/SP – Brasil
Tel:3068-1991

Capacitating docents in health services of the State of São Paulo

Maria Teresa Surányi de Andrade, Maria do Carmo Sampaio Tavares Timentesky. Secretaria Municipal de Saúde São Paulo, SP, 2008 [Tese de Doutorado – Área de concentração: Pesquisas Laboratoriais em Saúde Pública – Programa de Pós-graduação em Ciências. Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo]

The Unified Health System is integrated by a number of workers with different graduations, but expected to exhibit a profiled engaged to the System guidelines, therefore demanding continuing education investments regarding the strengthening of values and attitudes, knowledge and abilities. In diverse educative actions, these workers participate with the double objective to learn, first, and, then, to multiply the contents. Literature shows that education demands specific pedagogic competencies in order to obtain the expected results, mainly regarding attitudes. In this study, we adopted the process to capacitate multipliers to the Introductory Course for Family Health Professionals in the State of São Paulo, in 2006. Investigating difficulties identified, competences and needs perceived by these actors and identifying differences and similarities with the guidelines of the National Permanent Health Education Policy allows us to map and trace the way by which health professionals become docents. We interviewed pupils and coordinator of courses from three regions of the State of São Paulo. We tried to insert the interviewees in the context of their personal trajectory and present insertion in their work. Higher experience in the SUS and, specifically, in education was translated by higher familiarity with the vocabulary employed, tuning in the answers and approximated some of the pupils to the coordination group. This group perceived insufficiency in pedagogic contents, while the group of professionals more recently inserted in the service profited more from the theory content and did not perceive as clearly the approach of pedagogic subjects. Personal profile and professional insertion are confounded in the necessary competencies. Showing that in health, as well as in education, multipliers are not created with a theoretical course on the subject to be taught, but in a longer process of formation, in successive approaches from the ability to teach until the health professional can also become a good teacher.

Financial support: Disease Control Coordination from the State Secretary of Health of São Paulo

Correspondência/Correspondence to
Maria Teresa Surányi de Andrade
R. Renato Paes de Barros, 77
CEP: 04530-000 – São Paulo/SP – Brasil
Tel.3078-2442
mtsandrade@prefeitura.sp.gov.br

Instruções aos Autores

Missão

O Boletim Epidemiológico Paulista (Bepa) é uma publicação mensal da Coordenadoria de Controle de Doenças (CCD), órgão da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP) responsável pelo planejamento e execução das ações de promoção à saúde e prevenção de quaisquer riscos, agravos e doenças, nas diversas áreas de abrangência do Sistema Único de Saúde de São Paulo (SUS-SP). Editado nos formatos impresso e eletrônico, documenta e divulga trabalhos relacionados a essas ações, de maneira rápida e precisa, estabelecendo um canal de comunicação entre as diversas áreas do SUS-SP. Além de disseminar informações entre os profissionais de saúde de maneira rápida e precisa, tem como objetivo incentivar a produção de trabalhos técnico-científicos desenvolvidos no âmbito da rede pública, proporcionando a atualização e, conseqüentemente, o aprimoramento dos profissionais e das instituições responsáveis pelos processos de prevenção e controle de doenças, nas esferas pública e privada.

Política editorial

Os manuscritos submetidos ao Bepa devem atender às instruções aos autores, que seguem as diretrizes dos *Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos*, editados pela Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas (Committee of Medical Journals Editors – Grupo de Vancouver), disponíveis em: <http://www.icmje.org/>.

Após uma revisão inicial para avaliar se os autores atenderam aos padrões do Bepa, os trabalhos passam por processo de revisão por dois especialistas da área pertinente, sempre de instituições distintas daquela de origem do artigo, e cegos quanto à identidade e vínculo institucional dos autores. Após os pareceres, o Conselho Editorial, que detém a decisão final sobre a publicação ou não do trabalho, avalia a aceitação do artigo sem modificações, a sua recusa ou devolução ao autor com as sugestões apontadas pelo revisor.

Tipos de artigo

Artigos de pesquisa – Apresentam resultados originais provenientes de estudos sobre quaisquer aspectos da prevenção e controle de agravos e de promoção à saúde, desde que no escopo da epidemiologia, incluindo relatos de casos, de surtos e/ou vigilância. Esses artigos devem ser baseados em novos dados ou perspectivas relevantes para a saúde pública. Devem relatar os resultados a partir de uma perspectiva de saúde pública, podendo, ainda, ser replicados e/ou generalizados por todo o sistema (o que foi encontrado e o que a sua descoberta significa).

Revisão – Avaliação crítica sistematizada da literatura sobre assunto relevante à saúde pública. Devem ser descritos os procedimentos adotados, esclarecendo os limites do tema. Os artigos desta seção incluem relatos de políticas de saúde pública ou relatos históricos baseados em pesquisa e análise de questões relativas a doenças emergentes ou reemergentes.

Comunicações rápidas – São relatos curtos destinados à rápida divulgação de eventos significativos no campo da vigilância à saúde. A sua publicação em versão impressa pode ser antecedida de divulgação em meio eletrônico.

Informe epidemiológico – Tem por objetivo apresentar ocorrências relevantes para a saúde coletiva, bem como divulgar dados dos sistemas públicos de informação sobre doenças e agravos e programas de prevenção ou eliminação de doenças infectocontagiosas.

Informe técnico – Texto institucional que tem por objetivo definir procedimentos, condutas e normas técnicas das ações e atividades desenvolvidas no âmbito da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP). Inclui, ainda, a divulgação de práticas, políticas e orientações sobre promoção à saúde e prevenção e controle de agravos.

Resumo – Serão aceitos resumos de teses e dissertações até um ano dois anos após a defesa.

Pelo Brasil – Deve apresentar a análise de um aspecto ou função específica da promoção à saúde, vigilância, prevenção e controle de agravos nos demais Estados brasileiros.

Atualizações – Textos que apresentam, sistematicamente, atualizações de dados estatísticos gerados pelos órgãos e programas de prevenção e controle de riscos, agravos e doenças do Estado de São Paulo.

Editoriais – São escritos por especialistas convidados a comentar artigos e tópicos especiais cobertos pelo Bepa.

Relatos de encontros – Devem enfatizar o conteúdo do evento e não sua estrutura.

Cartas – As cartas permitem comentários sobre artigos veiculados no Bepa, e podem ser apresentadas a qualquer momento após a sua publicação.

OSB – Os informes técnicos, epidemiológico, Pelo Brasil, atualizações e relatos de encontros devem ser acompanhados de carta do diretor da instituição à qual o autor e o objeto do artigo estão vinculados. Modelo disponível em: ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/outros/MOD_CIENCIA_INSTTT_BEPA.pdf.

Apresentação dos trabalhos

O trabalho deverá ser anexada uma carta de apresentação, assinada por todos os autores, dirigida ao Conselho Editorial do *Boletim Epidemiológico Paulista*. Nela deverão constar as seguintes informações: o trabalho não foi publicado, parcial ou integralmente, em outro periódico; nenhum autor tem vínculos comerciais que possam representar conflito de interesses com o trabalho desenvolvido; todos os autores participaram da elaboração do seu conteúdo (elaboração e execução, redação ou revisão crítica, aprovação da versão final).

Os critérios éticos da pesquisa devem ser respeitados. Nesse sentido, os autores devem explicitar em MÉTODOS que a pesquisa foi concluída de acordo com os padrões exigidos pela Declaração de Helsink e aprovada por comissão de ética reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), vinculada ao Conselho Nacional de Saúde (CNS), bem como registro dos estudos de ensaios clínicos em base de dados, conforme recomendação aos editores da Lilacs e Scielo, disponível em: <http://bvsmodeo.bvsalud.org/site/lilacs/homepage.htm>. O nome da base de dados, sigla e/ou número do ensaio clínico deverão ser colocados ao final do RESUMO.

O trabalho deverá ser redigido em Português do Brasil, com entrelinhamento duplo. O manuscrito deve ser encaminhando em formato eletrônico (*e-mail*, disquete ou CD-ROM) e impresso (folha A4), aos cuidados do editor científico do Bepa, no seguinte endereço:

Boletim Epidemiológico Paulista
Av. Dr. Arnaldo, 351, 1º andar, sala 135
Cerqueira César – São Paulo/SP – Brasil
CEP: 01246-000
e-mail: bepa@saude.sp.gov.br

Estrutura dos textos

O manuscrito deverá ser apresentado segundo a estrutura das normas de Vancouver: TÍTULO; AUTORES e INSTITUIÇÕES; RESUMO e ABSTRACT; INTRODUÇÃO; METODOLOGIA; RESULTADOS; DISCUSSÃO e CONCLUSÃO (se houver); AGRADECIMENTOS; REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS; e TABELAS, FIGURAS e FOTOGRAFIAS.

A íntegra das instruções aos autores quanto à categoria de artigos, processo de arbitragem, preparo de manuscritos e estrutura dos textos, entre outras informações, está disponível no *site*: http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa37_autor.htm.

A relevância do câncer colorretal

Colorectal cancer relevancy

Grupo Técnico de Avaliação e Informações de Saúde. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo, SP, Brasil

A melhor maneira de prever o futuro é criá-lo.

Peter Drucker

INTRODUÇÃO

Decorrente de uma maior expectativa de vida e o consequente envelhecimento populacional, as neoplasias malignas assumem a cada dia maior importância no perfil da morbimortalidade dos países, tornando-se importante problema de saúde pública.

O câncer colorretal (CCR), tumor que acomete o cólon e o reto, é uma das neoplasias mais frequentes na população adulta mundial, apresentando incidência e mortalidade crescentes em várias partes do mundo. Em alguns países desenvolvidos é o segundo tipo mais comum em termos de incidência. O fato de sua história natural ser bem conhecida, com uma lesão precursora que, após um tempo, normalmente superior a dez anos, cresce e se transforma em uma neoplasia maligna, torna esta doença passível de identificação, ressecção e, portanto, de prevenção através de provas de rastreamento populacional.

Apresentar os principais aspectos epidemiológicos da neoplasia, discutir as formas de rastreamento da doença e mostrar o impacto do câncer colorretal no Estado de São Paulo são os principais objetivos deste documento.

Aspectos epidemiológicos do CCR

O CCR apresenta-se como um problema de saúde pública de escala mundial. A incidência varia bastante nos diferentes países, sendo os maiores valores encontrados nos continentes mais ricos ou industrializados, como Oceania (Austrália), América do Norte e parte da Europa, enquanto África, Ásia (Índia) e América do Sul apresentam valores menores.^{1,2}

A maioria das estatísticas sobre epidemiologia adota o termo câncer colorretal como aquele que acomete o cólon, a junção retossigmoide, o reto, o ânus e o canal anal (códigos C18 a C21 da Classificação Internacional de Doenças – CID 10), apesar das diferenças nas características epidemiológicas dos tumores, particularmente nos de ânus e canal anal. Como também o Instituto Nacional de Câncer (INCA) adota esta metodologia nas estatísticas envolvendo incidência e mortalidade por câncer, este será o critério adotado no presente documento.

No Reino Unido, por exemplo, o colorretal é o terceiro câncer mais comum, com mais de 34.000 casos novos registrados em 2002 e uma estimativa de mais de 16.000 óbitos ao ano.

Nos Estados Unidos, em 2008, foram estimados 148.810 casos novos de CCR, com 49.960 óbitos. É considerado o terceiro câncer mais diagnosticado naquele país e também a terceira causa de óbito por câncer.^{3,4,5}

Na Espanha, o CCR representa 12,81% dos casos novos de câncer para o sexo masculino e 13,76% para o feminino, sendo responsável por 11,63% dos óbitos por câncer nos homens e 15,09% nas mulheres, valores bastante próximos ao percentual referente ao câncer de mama feminino (16,49%).⁶

A incidência do CCR nos Estados Unidos, padronizada para a população mundial, apresenta valores que variam de 59,2/100.000 habitantes para homens e de 43,8/100.000 para mulheres (2001-2005), com diferenças importantes entre regiões geográficas e também entre raças.^{5,7}

As taxas brutas de incidência para o Brasil, segundo estimativas feitas para 2008 pelo Instituto Nacional de Câncer, foram de 13,23/100.000 habitantes para o sexo masculino e de 14,88/100.000 para o feminino, com variações regionais importantes. Para o Estado de São Paulo os valores estimados foram bastante superiores, respectivamente 22,68 e 24,05 por 100.000 habitantes.⁸

Enquanto alguns países assistem a um aumento temporal da incidência e também da mortalidade por CCR (Espanha, por exemplo, com um incremento anual de cerca de 3% na incidência), em outros tem ocorrido uma queda nas taxas tanto de incidência como de mortalidade. Este comportamento está vinculado, dentre outros aspectos, a programas organizados de rastreamento populacional e também a melhorias no tratamento dos casos diagnosticados.⁷

Nos Estados Unidos, por exemplo, a incidência do CCR tem diminuído 2,8% ao ano em

homens e 2,2% nas mulheres, no período de 1998 a 2005. De forma semelhante, a mortalidade específica por CCR também tem sofrido queda naquele país, tendo sido registrada uma diminuição de 4,3% ao ano, entre 2002 e 2005. A redução da taxa de incidência tem sido associada ao aumento do rastreamento e consequente remoção dos pólipos adenomatosos que antecedem o câncer.^{6,7}

No Brasil, segundo dados do INCA, a incidência tem sido crescente, com estimativa de 26.050 casos novos para 2005, contra 28.790 em 2008. No que tange à mortalidade, as taxas referentes ao CCR tem aumentado no País, tendo ocorrido um incremento médio anual da ordem de 3,5% por cento, entre 1979 e 2000.

A história natural do CCR baseia-se, principalmente, na sequência adenoma-câncer, pois mais de 80% dos casos da neoplasia maligna surgem em pólipos adenomatosos, cuja prevalência aumenta consideravelmente nas faixas etárias mais avançadas. Destes pólipos adenomatosos, aqueles maiores de 1 cm acabam por sofrer transformação maligna em cerca de 10% dos casos, num período de dez anos. Dessa forma, quando um pólipo é ressecado, estamos, em tese, prevenindo a ocorrência de um potencial câncer.

Devido ao desenvolvimento geralmente silencioso da lesão, com bastante frequência o CCR produz poucos sintomas iniciais, o que faz com que o diagnóstico da malignidade do tumor seja realizado habitualmente nas fases mais avançadas da doença, fato que piora inevitavelmente o prognóstico dos pacientes. Como consequência desta reduzida sintomatologia inicial, normalmente o diagnóstico do CCR é feito nos estádios mais avançados do tumor, sendo que em torno de 41% dos casos são diagnosticados em estágio localizado, sem que tenha ocorrido o comprometimento linfático.

A sobrevida dos pacientes vincula-se fortemente ao momento do diagnóstico: um índice de sobrevida de cinco anos atinge 90% dos casos quando o tumor é diagnosticado em fase assintomática, 70% quando a neoplasia encontra-se restrita à parede intestinal e 40% nos casos de doença não localizada.⁶

Estudos apontam que em mais de 75% dos casos o CCR pode ser definido como esporádico, de caráter não familiar e decorrente de uma exposição crônica da mucosa intestinal a agentes cancerígenos. À semelhança de outras neoplasias malignas, diferentes fatores parecem estar relacionados com a ocorrência da doença, sendo que os principais estudos epidemiológicos apontam para alguns fatores de risco envolvidos com o CCR.^{1,3,5} São eles:

- Idade: a incidência aumenta com a idade, sendo raros os casos em pessoas mais jovens, exceção feita às com predisposição hereditária.
- Sexo: o câncer de cólon atinge de forma semelhante homens e mulheres, enquanto o de reto é mais comum no sexo masculino.
- História familiar: pessoas com histórico familiar de CCR apresentam um risco maior para o desenvolvimento deste câncer, sendo este aumento estimado entre 16% e 25% para homens e 10% e 15% para mulheres (uma ocorrência de CCR em parentes de 1º grau com menos de 45 anos ou dois ou mais casos de CCR em parentes de 2º grau).
- Histórico de adenomas: as pessoas com história de extirpação de pólipos adenomatosos são mais propensas a que estes reapareçam e se transformem em câncer.
- Histórico familiar de CCR hereditário:

polipose adenomatosa familiar (PAF) ou câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC).

- Doença inflamatória intestinal: é associada a um maior risco para o desenvolvimento de CCR.

Além das variáveis apontadas, outros fatores relacionados ao estilo de vida têm sido associados ao CCR, tanto no sentido de diminuição do risco como do seu aumento. Documento recente, relacionando alimentos, nutrição, atividade física e prevenção do câncer, traduzido e disponibilizado pelo INCA⁹, aponta como pontos principais para o CCR:

- diminuição de risco (convicente ou provável) com o consumo de alimentos contendo fibra dietética, alho, leite, cálcio e atividade física; e
- aumento do risco (convicente ou provável) com consumo de carnes vermelhas, carnes processadas, bebidas alcoólicas, gordura corporal e gordura abdominal.

Evidências para o rastreamento

A prevenção primária do CCR depende de aspectos relacionados ao estilo de vida, sendo apontados como principais fatores protetores: manter uma dieta equilibrada e rica em frutas, verduras e fibras; evitar o excesso de peso; limitar o consumo de carnes vermelhas, gorduras de origem animal e carnes processadas; limitar o consumo de álcool; não fumar e realizar atividade física regularmente.

A prevenção secundária, por outro lado, baseia-se no largo intervalo que transcorre entre o início da lesão até o desenvolvimento do câncer invasivo, e compreende estratégias de prevenção como rastreamento populacional (screening) – exame de indivíduos assinto-

máticos para a identificação presuntiva de doença ainda não conhecida.

O objetivo do rastreamento é identificar e tratar tanto as lesões precursoras como os tumores malignos em suas fases iniciais. O CCR, por suas características e história natural, preenche os requisitos para um programa de rastreamento populacional: representa importante problema de saúde pública; existem terapias efetivas contra a doença; a detecção precoce e o tratamento das lesões precursoras ou do câncer em fase inicial levam à redução da prevalência e mortalidade da doença; e existe um método não invasivo, aceitável e de baixo custo para sua implementação – a pesquisa de sangue oculto nas fezes.^{10,11}

De maneira geral, o rastreamento pode ser definido como oportunístico ou organizado. No primeiro caso, as opções são oferecidas aos pacientes que de alguma forma chegam aos serviços de saúde. Já o modelo organizado compreende uma série de intervenções, desde a identificação da população alvo e sua convocação até medidas necessárias para diagnóstico e tratamento ágeis, além do seguimento adequado dos casos tratados. Diferentes estudos internacionais apontam que o rastreamento organizado apresenta melhores resultados e menores custos.

O exame de pesquisa de sangue oculto nas fezes é o método normalmente utilizado por inúmeros países como aquele de escolha para o screening populacional. Mas existem outras abordagens que podem ser utilizadas, todas com vantagens e desvantagens. Para a escolha, devem ser avaliados os recursos disponíveis para o rastreamento e seguimento dos pacientes, preferência e aderência da população ao método, além das contraindicações médicas. Na sequência são listados os principais métodos, com benefícios e limitações de cada um deles:^{12,13}

- Pesquisa de sangue oculto nas fezes: é o recurso mais utilizado e estudado, principalmente aquele que utiliza o método de guáiac. Estudos utilizando este método, que apresenta baixa complexidade, apontam para uma redução de óbitos por CCR entre 14% e 18% com exames bianuais e de 33% com o rastreamento anual. Recentemente, foi introduzido um novo método para a pesquisa de sangue oculto nas fezes – método imunoquímico, que apresenta grande vantagem sobre o método tradicional (guáiac). Como este novo método é específico para a hemoglobina humana, não existe interferência da dieta, o que o torna mais aceito pela população. Além disso, o método é capaz de detectar até 0,006 mg de hemoglobina humana por grama de fezes (contra 0,3 mg do método guáiac), não é sensível a hemorragias do trato gastrointestinal superior e apresenta menor percentual de resultados falso-positivos, pois é específico para a hemoglobina humana.¹⁴ Seu custo mais elevado em relação ao método tradicional é compensado pelo menor número de resultados falso-positivos, que necessitarão de outros exames complementares invasivos e de alto custo.
- Retossigmoidoscopia: este método pode localizar lesões envolvendo o reto e o cólon descendente, sendo considerado um exame de complexidade intermediária. A combinação deste recurso com a pesquisa de sangue oculto nas fezes como método de rastreamento populacional pode minimizar as

limitações que cada um apresenta isoladamente.

- Enema baritado: foi considerado por anos o padrão ouro para a investigação do intestino grosso. Por ser considerado um exame complexo e também pelo fato de não remover as lesões suspeitas, seu uso tem ficado restrito a indicações específicas.
- Colonoscopia: permite o exame visual de todo o cólon e reto e apresenta sensibilidade superior a 90% para pólipos maiores e CCR. É um método considerado de alta complexidade, invasivo, com custo mais elevado; requer sedação e preparo adequado do intestino, sendo atualmente indicado quando da presença de sintomas e para o seguimento dos casos positivos dos exames de rastreamento.
- CT colonografia: também chamada de colonoscopia virtual, necessita de preparo intestinal, mas não de sedação para a sua realização. Apresenta custo elevado, não remove pólipos e, caso sejam detectadas lesões, a colonoscopia tradicional é necessária.

As indicações para o rastreamento levam em consideração os riscos estimados para o desenvolvimento do CCR. Nos Estados Unidos, por exemplo, a American Cancer Society recomenda para homens e mulheres com 50 anos ou mais as seguintes opções de exames:

- Testes para diagnosticar pólipos e câncer: retossigmoidoscopia flexível (a cada 5 anos), colonoscopia (a cada 10 anos), enema baritado com duplo contraste (a cada 5 anos) ou colonoscopia virtual (a cada 5 anos).
- Testes para diagnosticar principalmente câncer: pesquisa de

sangue oculto nas fezes – tradicional ou imunoquímico (anualmente) ou teste fecal de DNA (Stool DNA), novo método que se baseia em alterações do DNA das células do intestino (intervalo não definido).

Na Comunidade Européia recomenda-se o screening para o CCR desde 2003, indicando-se a realização de pesquisa de sangue oculto nas fezes para homens e mulheres dos 50 aos 74 anos.¹⁵

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer, em documento de 2004¹², apontava a necessidade de esforços para a implantação de rastreamento para a população considerada de risco, tendo sido definidos:

- Baixo risco: indivíduos com idade superior a 50 anos e sem outros fatores de risco.
- Risco moderado: indivíduos com história familiar de câncer de intestino em um ou mais parentes de 1º grau, antecedente pessoal de pólipo maior que 1 cm ou múltiplos pólipos de tamanhos variados, e os indivíduos com antecedente pessoal de câncer de intestino tratado com intenção curativa.
- Alto risco: indivíduos com história familiar de polipose adenomatosa familiar (PAF) ou câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC) ou com doença inflamatória crônica intestinal (pancolite ou colite esquerda).

Com base nessas premissas, o protocolo de rastreamento sugerido pelo INCA indica para a população de risco baixo e moderado a realização anual de pesquisa de sangue oculto nas fezes, seguindo-se a retossigmoidoscopia ou colonoscopia nos casos positivos.

Vários países do mundo já apresentam programas de rastreamento populacional para o CCR, estando alguns programas nacionais já integralmente organizados e implementados, enquanto outros países ainda desenvolvem projetos pilotos que avaliam custo-efetividade ou optam pelo chamado rastreamento oportunista. Às vezes, diferentes modalidades de investigação são utilizadas em um mesmo país; vários utilizam e reembolsam a pesquisa de sangue oculto nas fezes; e alguns organizam projetos pilotos baseados na investigação por retossigmoidoscopia ou colonoscopia.

As taxas de cobertura referente ao rastreamento do CCR apresentam-se baixas na maioria dos estudos realizados, normalmente bastante inferiores àquelas referentes a outros programas de prevenção do câncer. Esta baixa participação tem sido avaliada em diversos países e envolvem, dentre outras, diferenças entre gêneros, raça/etnia e aspectos culturais.¹⁶

Na Comunidade Européia, vários países membros seguiram a recomendação para implantação de programas de rastreamento, mas a cobertura e qualidade do screening têm mostrado diferenças importantes entre os países, tendo obtido melhores resultados aqueles programas dito organizados e com coordenação nacional.¹⁷

Na Itália, existe uma recomendação nacional para que se alcance ao menos 50% de cobertura para o programa de rastreamento, sendo que em 2006 o screening era realizado como programa em 11 das 21 regiões italianas. Na França, o rastreamento se faz pela pesquisa de sangue oculto nas fezes pelo método guáia-co, bianualmente, na faixa de 50 a 74 anos, sendo encaminhada carta aos pacientes convocando-os para a colonoscopia. O programa, que previa para fins de 2008 uma cobertura nacional, procurou utilizar recursos e expertise

oriundos do rastreamento mamográfico já implantado naquele país.

O rastreamento para o câncer colorretal, juntamente com o de colo de útero e mama, pode ser encontrado no Plano Nacional de Prevenção das Doenças Oncológicas de Portugal, referente ao período 2007-2010.¹⁸ O método utilizado é a pesquisa de sangue oculto nas fezes na população de 50 a 74 anos. A Alemanha, por meio de um programa oportunista, utiliza a pesquisa de sangue oculto, tendo em 2002 introduzido a possibilidade da colonoscopia como outro método de rastreamento.

No Reino Unido, após projeto piloto inicial, um programa nacional foi introduzido em 2006 na Inglaterra e em 2007 na Escócia, tendo sido feita a opção pela pesquisa de sangue oculto nas fezes (método guáia-co), bianual. Foi definida como população alvo a faixa de 60 a 69 anos na Inglaterra e de 50 a 74 anos na Escócia. Os programas pilotos apontaram uma redução do risco de morrer por CCR de 16%.¹⁹

A recomendação de realizar rastreamento pela pesquisa de sangue oculto nas fezes foi incluída no plano nacional de oncologia da Espanha. Na Catalunha existe um projeto piloto desde 2000, sendo que a baixa participação no programa foi atribuída à falta de informação sobre a doença e os benefícios decorrentes do screening.¹⁶

Na Austrália, após um projeto piloto ocorrido entre 2002 e 2004, um programa de rastreamento nacional está sendo introduzido. O país optou pela pesquisa de sangue oculto nas fezes (método imunoquímico) e colonoscopia como complemento, inicialmente definida a faixa etária de 55 a 65 anos como alvo.

No Japão o programa de investigação nacional existe desde 1992, conduzido pelos governos locais e utilizando a pesquisa de sangue oculto em indivíduos de 40 anos ou mais. Aumentar a taxa de participação no programa,

atualmente em torno de 18%, é uma das metas do projeto.

O Canadá incluiu a recomendação para o rastreamento populacional em 2002. Desde então, suas diversas províncias têm desenvolvido programas para avaliação de custo-benefício. Na província de Alberta, por exemplo, o rastreamento inclui habitantes entre 50 e 74 anos, sendo oferecidas diferentes opções de exames para a investigação.²⁰

Nos Estados Unidos, diferentes exames são disponibilizados para o rastreamento do CCR, conforme apontado anteriormente. Apesar da não existência de um programa de rastreamento nacional organizado, em diversas regiões do país é bastante elevada a cobertura do screening para esta neoplasia, atingindo taxas próximas a 70%. Alguns programas organizados de rastreamento funcionam com planos de saúde ou em departamentos regionais de saúde. O sucesso dos programas norte-americanos de rastreamento tem sido apontado como fator preponderante para a queda das taxas de incidência e de mortalidade referentes ao câncer colorretal.

O Uruguai organiza um programa nacional desde 2005, com investigação anual para faixa etária de 50 a 70 anos. Os casos com resultado positivo para pesquisa de sangue oculto nas fezes são comunicados por carta, para a realização da colonoscopia.

No Brasil, apesar das recomendações do INCA para a realização de pesquisa de sangue oculto nas fezes em indivíduos com risco baixo e moderado, pode-se afirmar que não existe um programa de rastreamento organizado, mas alguns poucos projetos pilotos em andamento. Como norma, optou-se pelo rastreamento oportunista. No último Plano Nacional de Saúde – Um Pacto pela Saúde no Brasil não existem referências a um programa de rastreamento populacional para o CCR.

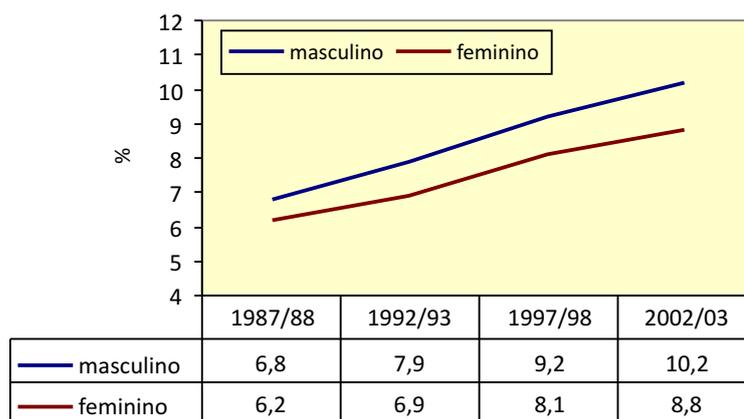
O câncer colorretal no Estado de São Paulo

Em 2008 Instituto Nacional de Câncer estimou para o Estado de São Paulo, a ocorrência de 9.890 casos novos de CCR, o que representa 7,4% do total anual das neoplasias malignas do Estado. A estimativa segundo sexo mostra 5.190 casos para o feminino, o que equivaleria a uma taxa bruta de incidência de 32,40/100.000 habitantes, e 4.700 novos casos para o masculino (taxa de incidência de 30,53/100.000 habitantes).⁸

Como as estimativas de incidência elaboradas pelo INCA baseiam-se, principalmente, nas fontes oriundas dos Registros de Câncer de Base Populacional e alguns destes apresentam problemas operacionais e de estrutura, pode-se afirmar que não existem dados consistentes que permitam analisar a tendência de incidência do CCR em território paulista.

Ao contrário, quando analisada a mortalidade por CCR no Estado de São Paulo, é possível afirmar que as taxas específicas de mortalidade por este câncer apresentam tendência de crescimento, conforme estudo desenvolvido pela Fundação Oncocentro de São Paulo (Fosp). Entre 1987 e 2003, a instituição avaliou a tendência da mortalidade por câncer nos paulistas, adotando como critério o agrupamento dos dados em biênios, de modo a diminuir possíveis flutuações ocorridas aleatoriamente num determinado ano.²¹

Os dados apresentados neste estudo, cujas taxas de mortalidade foram ajustadas por idade e padronizadas para a população mundial, indicam para os tumores de cólon/reto/ânus um aumento importante e crescente das taxas de mortalidade, tanto para o sexo feminino como para o masculino. O dado evidencia a importância deste câncer no perfil de mortalidade por câncer no Estado de São Paulo (Gráfico 1).



Fonte: Fundação Sead/Fosp

*Taxas ajustadas por idade, padronizadas pela população mundial

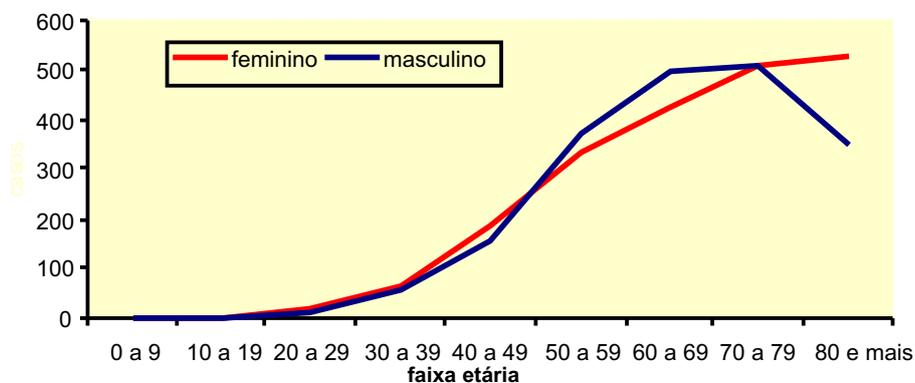
Gráfico 1. Evolução das taxas* de mortalidade por câncer de cólon/reto/ânus segundo sexo. Estado de São Paulo, 1987 a 2003.

No estudo em questão, também foi analisada a tendência temporal da mortalidade por câncer nas Direções Regionais de Saúde (DIR), divisão administrativa definida pela Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo à época. Como regra, pode-se afirmar que, no período estudado, as taxas padronizadas de mortalidade por câncer de cólon/reto/ânus aumentaram em todas as DIR, sendo que em algumas regiões de saúde o aumento das taxas entre os biênios 1987/88 e 2002/03 superou 100%.

Dados mais recentes de mortalidade, referentes a 2007, apontam que as neoplasias malignas foram responsáveis por 17,20% dos óbitos dos residentes no Estado de São Paulo, tendo o CCR representado 9,34% do total de

óbitos. As taxas de mortalidade por CCR, padronizadas pela população, corresponderam a 10,10 e 8,12 por 100.000 habitantes, respectivamente para homens e mulheres residentes no Estado em 2007.

A distribuição dos óbitos por CCR segundo faixa etária e sexo, referentes a 2007, pode ser vista no Gráfico 2, no qual é possível observar que os óbitos causados pelo câncer colorretal começam a se tornar importantes a partir dos 40 anos, com maior concentração dos eventos nos grupos etários de idade mais avançada, para ambos os sexos. A curva referente às mulheres apresenta um padrão de crescimento ascendente constante.



Fonte: Fundação Seade/SES-SP

Gráfico 2. Distribuição dos óbitos por câncer de cólon/reto/ânus, segundo faixa etária e sexo. Estado de São Paulo, 2007.

Na sequência, são apresentadas as variações regionais das taxas padronizadas de mortalidade por CCR, referentes a 2007, tendo sido adotada a atual divisão administrativa assumida pela Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, que divide o Estado em 17 Departamentos Regionais de Saúde (DRS). Apesar das taxas apresentadas estarem ajustadas por idade e padronizadas pela população mundial, a comparação entre as regiões de saúde deve ser feita com ressalvas. Os números apresentados têm como referência somente um ano, o que em algumas regionais de saúde poderia significar pequeno número de eventos, fato que pode distorcer a compreensão correta dos resultados.

A análise da Tabela 1 mostra, para o sexo masculino, que as maiores taxas de mortalidade por CCR em 2007 foram encontradas nas regiões da Grande São Paulo (DRS I), Baixada Santista (DRS IV), Araraquara (DRS III) e Campinas (DRS VII), sendo a menor taxa em Franca (DRS VIII).

Para o sexo feminino as taxas mais elevadas foram àquelas referentes aos DRS IV (Baixada Santista), I (Grande São Paulo), VII (Campinas) e VI (Bauru). O menor valor observado foi de 4,87 por 100.000 habitantes, encontrado na regional de Presidente Prudente (DRS XI).

Os mapas apresentados na sequência, referentes a homens e mulheres, ilustram as variações regionais das taxas de mortalidade por CCR no Estado de São Paulo.

Tabela 1. Distribuição das taxas de mortalidade* por câncer de cólon/reto/ânus segundo Departamento Regional de Saúde e sexo. Estado de São Paulo, 2007.

DRS	Sexo masculino	Sexo feminino
I – Grande São Paulo	12,02	9,03
II – Araçatuba	6,72	6,52
III – Araraquara	11,16	8,09
IV – Baixada Santista	11,70	10,34
V – Barretos	9,19	7,26
VI – Bauru	9,04	8,47
VII – Campinas	10,16	8,58
VIII – Franca	5,60	6,20
IX – Marília	9,29	5,56
X – Piracicaba	9,63	7,28
XI – Presidente Prudente	5,75	4,87
XII – Registro	5,97	7,74
XIII – Ribeirão Preto	7,76	7,25
XIV – São João da Boa Vista	9,28	5,23
XV – São José do Rio Preto	7,21	6,13
XVI – Sorocaba	7,75	5,61
XVII – Taubaté	7,99	7,82

Fonte: Fundação Seade/SES-SP

*Taxas ajustadas por idade, padronizadas pela população mundial

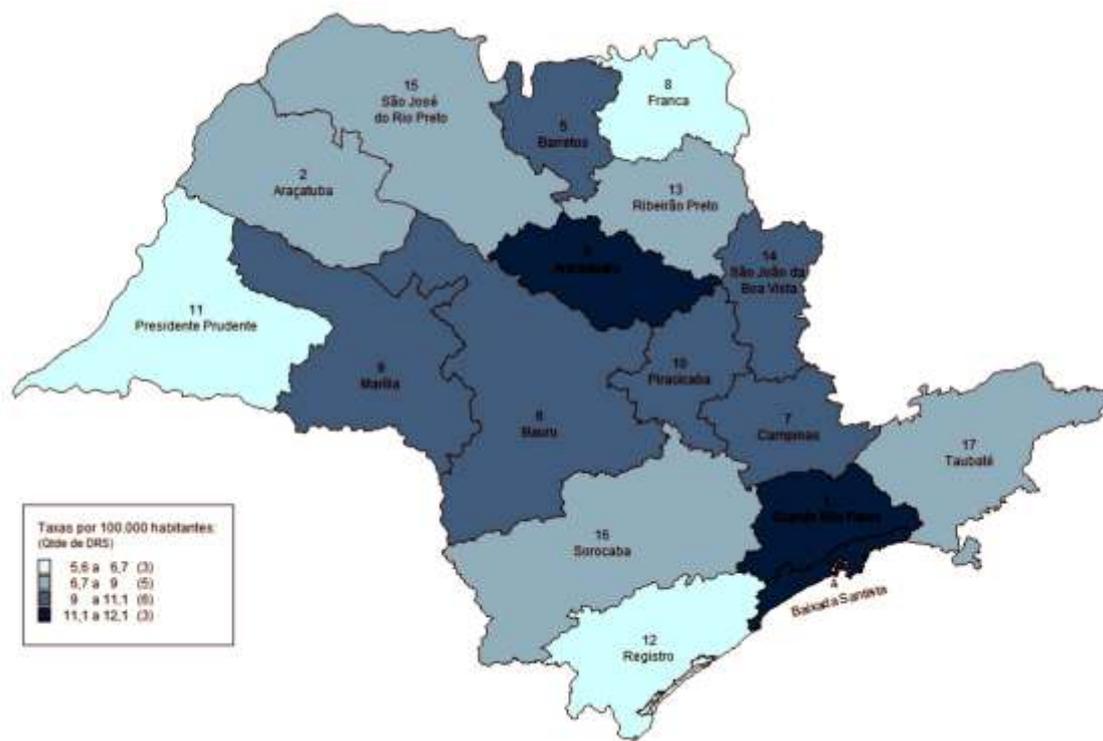


Figura 1. Distribuição das taxas de mortalidade por câncer colorretal no sexo masculino, segundo Departamento Regional de Saúde. Estado de São Paulo, 2007.

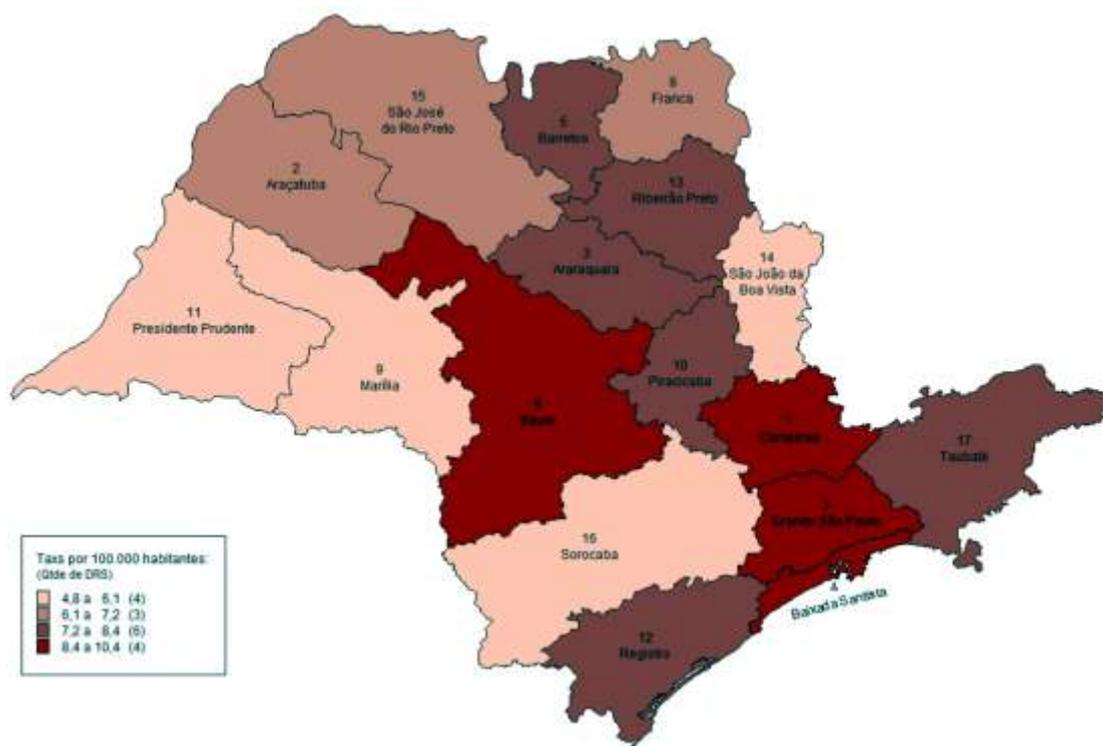


Figura 2. Distribuição das taxas de mortalidade por câncer colorretal no sexo feminino, segundo Departamento Regional de Saúde. Estado de São Paulo, 2007.

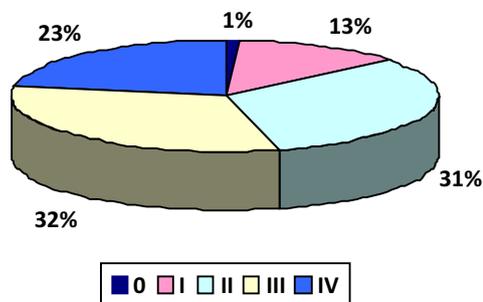
Em São Paulo, o screening para o câncer colorretal não é realizado como um rastreamento organizado, sendo a opção atual pelo rastreamento oportunista. No último Plano Estadual de Saúde²² não existem referências quanto a metas específicas para o rastreamento do CCR, uma vez que a citação no documento diz respeito à detecção precoce dos tumores: "Aumentar em 50% o diagnóstico em estádios precoces para tumores de colo do útero, mama, cólon e reto, pele, cavidade oral e próstata". Também não existem dados disponibilizados que quantifiquem a cobertura do rastreamento para o CCR no Estado.

Outros dados importantes referentes ao CCR podem ser obtidos junto ao Registro Hospitalar de Câncer (RHC), coordenado pela Fundação Oncocentro de São Paulo. O RHC armazena, desde 2000, informações dos casos novos de câncer diagnosticados e tratados em hospitais paulistas.²³ A análise da sua base de dados, referente ao ano de 2007, mostra que o total de casos novos de câncer registrados foi de 38.303, correspondendo o CCR a 6,9% do total, com 2.636 casos e distribuição semelhante entre homens e mulheres.

O tumor foi confirmado microscopicamente em 98,1% dos casos, sendo o adenocarcinoma responsável pela imensa maioria dos achados morfológicos. A distribuição dos casos segundo faixa etária mostra, conforme o esperado, concentração nos grupos etários mais avançados, sendo a faixa de 50 anos ou mais responsável por 81,3% dos casos. A principal modalidade de tratamento inicial utilizada foi a cirurgia isoladamente, seguida da associação cirurgia mais quimioterapia.

A distribuição dos casos segundo estadiamento clínico pode ser vista no Gráfico 3, que mostra que os estádios III e IV, os mais

avançados, responderam por 55% dos casos, achado que com certeza compromete os índices de sobrevida destes pacientes.



Fonte: RHC/Fosp

*Casos efetivamente estadiados pela Classificação TNM

Gráfico 3. Distribuição dos casos novos de câncer colorretal segundo estadiamento clínico*. Estado de São Paulo, 2007.

Ainda não existem dados referentes à sobrevida disponibilizados pelo Registro Hospitalar de Câncer do Estado de São Paulo. Estudos antigos do Hospital do Câncer AC Camargo, referentes ao período de 1980 a 1987, mostram uma sobrevida média de cinco anos em 43,9% dos casos, sendo que quanto mais avançado o estágio, menor é a sobrevida observada.¹²

Apresentam-se, na sequência, alguns dados referentes à produção de serviços relacionados ao CCR pelas diferentes instituições que prestam assistência ao Sistema Único de Saúde (SUS) no Estado de São Paulo. De forma semelhante às outras informações apresentadas, os dados têm como referência o ano de 2007.

Inicialmente, são apresentados alguns dados relativos a procedimentos potencialmente relacionados com o rastreamento para o CCR. Em 2007, foram registrados no Estado 63.648 exames de pesquisa de sangue oculto nas fezes, 34.462 colonoscopias e 18.774 procedimentos de retossigmoidoscopia. São números bastante pequenos frente à necessidade, pois caso fosse implantado um rastreamento

organizado, bianual e tendo como população alvo os habitantes com 50 anos ou mais, seriam necessários mais de 4 milhões de exames apenas no que se refere ao teste de pesquisa de sangue oculto nas fezes.

Outro dado importante referente a procedimentos ambulatoriais do SUS é o que mostra as Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) de quimioterapia e radioterapia. Em 2007, o total de APAC de quimioterapia e radioterapia referentes ao CCR foi de 30.195, com um gasto total de R\$ 26.555.638,42. Estes procedimentos de quimioterapia e/ou radioterapia foram realizados pelo SUS em 6.295 pacientes com câncer colorretal, sendo a idade média dos pacientes 60 anos.

Por fim, os dados referentes à internação hospitalar (AIH) por CCR como diagnóstico principal mostram que, em 2007, ocorreram no Estado de São Paulo 9.485 internações com diagnóstico principal de câncer colorretal, gerando um volume financeiro total de R\$ 14.522.231,89 (gasto médio de R\$ 1.531,07 por internação). Do total destas internações, 60,3% tiveram como procedimento principal registrado o tratamento cirúrgico, mais de 70% dos eventos em instituições credenciadas pelo SUS para o tratamento oncológico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados apresentados reafirmam a relevância do câncer colorretal como uma das neoplasias mais importantes na população adulta mundial, com incidência e mortalidade crescentes na maioria dos países.

Pelo fato de desenvolver-se lentamente a partir de uma lesão precursora e apresentar poucos sintomas nas fases iniciais da doença, estratégias foram desenvolvidas com o objetivo de realizar o diagnóstico dos tumo-

res precocemente – o rastreamento populacional. Como regra, este screening emprega a pesquisa de sangue oculto nas fezes enquanto método de escolha e elege como população alvo os adultos acima de 50 anos. Diferentes estudos comprovam que o rastreamento organizado possibilita melhores resultados e menores custos do que aquele realizado de maneira oportunista.

Implantar um programa de rastreamento populacional organizado para o CCR tem sido a estratégia planejada por diferentes países para alterar o padrão epidemiológico da doença. E este também deve ser o objetivo do Brasil e suas diferentes regiões, incluindo o Estado de São Paulo.

As diversas experiências internacionais apresentadas mostram que o passo inicial consiste em organizar programas pilotos de rastreamento organizado, desde a identificação da população alvo e sua convocação até medidas necessárias para diagnóstico e tratamento ágeis, além do seguimento adequado dos casos tratados, sendo o controle de qualidade elemento fundamental da estratégia.

Dada a relevância do tumor e as evidências científicas disponíveis que recomendam o rastreamento populacional, sugere-se que São Paulo inicie estudos para a implementação de programa piloto de rastreamento para o CCR, analisando a estratégia a ser empregada, população alvo, recursos humanos, econômicos e sanitários necessários. O rastreamento organizado e com participação relevante da atenção básica parece ser a melhor opção. As regiões de saúde ou os municípios que apresentam as maiores taxas de mortalidade por CCR poderiam ser o balizador inicial para a definição do programa piloto.

REFERÊNCIAS

1. Habr-Gama A. Câncer colorretal – A importância de sua prevenção. *Arq Gastroenterol.* 2005;42(1):2-3.
2. Stewart BW, Kleihues P. World Cancer Report. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer (IARC); 2003.
3. NHS Cancer Screening Programmes. Evidence Summary: patient information for the NHS bowel cancer. Sheffield; 2008.
4. NHS Cancer Screening Programmes. NHS Bowel Cancer Screening Programme [acesso em julho 2009]. Disponível em: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/bowel/>.
5. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2008-2010. Atlanta; 2008.
6. Instituto Catalan de Oncologia. El cáncer colorrectal: un cáncer que se puede prevenir. Barcelona; 2009.
7. International Agency for Research on Cancer - IARC. World Cancer Report 2008 [acesso em julho 2009]. Disponível em: <http://www.iarc.fr>.
8. Ministério da Saúde - MS. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Incidência de Câncer no Brasil – Estimativas 2008 [acesso em janeiro 2009]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>.
9. Ministério da Saúde - MS. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Alimentos, nutrição, atividade física e prevenção de câncer: uma perspectiva global [acesso em julho 2009]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>.
10. International Union Against Cancer - UICC. Colorectal cancer screening in Europe 2007 [acesso em julho 2009]. Disponível em: <http://www.uicc.org>.
11. Eluf-Neto J, Wunsch-Filho V. Screening faz bem à saúde? *Rev Ass Med Brasil.* 2000; 46(4):289-311.
12. Ministério da Saúde - MS. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Falando sobre câncer de intestino. Rio de Janeiro: INCA, 2003.
13. American Cancer Society. Guidelines for the Early Detection of Cancer [acesso em julho 2009]. Disponível em: <http://www.cancer.org>.
14. Castiglione G, ET AL. Screening for colorectal cancer by faecal occult blood test: comparison of immunochemical testes. *J Med Screen.* 2000;7:35-7.
15. International Agency for Research on Cancer - IARC. Cancer Screening in the European Union. Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. Luxembourg; 2008.
16. Peris M, Espinàs JA, Munõz L, Navarro M, Binefa G, Borràs JM. Lessons learnt from a population-based pilot programme for colorectal cancer screening in Catalonia (Spain). *J Med Screen.* 2007;14:81-6.
17. American Cancer Society. Inventory of Colorectal Cancer Screening Activities in ICSN countries. Disponível em: <http://appliedresearch.cancer.gov/icsn/colorectal/screening.html>.
18. Ministério da Saúde (Portugal). Plano Nacional de Prevenção e Controlo das Doenças Oncológicas 2007/2010. Lisboa, 2007.
19. Parkin DM, Tappenden P, Olsen AH, Patnick J, Sasieni P. Predicting the impact of the screening programme for colorectal cancer in the UK. *J Med Screen.* 2008;15:163-74.

20. Alberta Health Services. Cancer Screening Programs. Colorectal Cancer Screening. Alberta (Canadá); 2008.
21. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Fundação Oncocentro de São Paulo. Mortalidade por câncer no Estado de São Paulo: tendência temporal e características regionais – 1987 a 2003. Cadernos FOSP. Abril 2005; v. 4.
22. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Plano Estadual de Saúde: 2008-2011 [acesso em julho 2009]. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br>.
23. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Fundação Oncocentro de São Paulo [acesso em julho 2009]. Disponível em: <http://www.fosp.saude.sp.gov.br>.

Correspondência/correspondence to
Michel Naffah Filho
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 188 - 1º andar
CEP: 05403-000 – São Paulo/SP – Brasil
Tel.: 55 11 3066-8456
E-mail: mnaffah@saude.sp.gov.br



**SECRETARIA
DA SAÚDE**

