



PUBLICAÇÃO OFICIAL DA DIRETORIA DE SAÚDE DA MARINHA

ARQUIVOS BRASILEIROS DE MEDICINA NAVAL

VOLUME 69 N.1 JANEIRO/DEZEMBRO 2008

**O Marca-passo Unicameral no Ventrículo Direito Pode Levar à
Disfunção Ventricular Esquerda?**

Análise da Fração de Ejeção de uma Casuística de 76 Pacientes

Can a Single-chamber Right Ventricle Pacemaker Lead to Left Ventricle Dysfunction?

Analysis of the Ejection Fraction in a Group of 76 Patients

**O Profissional de Enfermagem e o Estado Vacinal Anti-hepatite B –
Questões da Saúde do Trabalhador**

The Nursing Professional and the Hepatitis B Vaccination Status –

Occupational Health Issues

**Caracterização Fenotípica, Molecular e Epidemiológica de Amostras de
Acinetobacter spp. Isoladas em um Hospital Geral na Cidade do Rio de Janeiro**

Phenotypic, Molecular and Epidemiological Characterization of Acinetobacter spp. Samples

Isolated in a General Hospital in the City of Rio de Janeiro

**Depressão É uma Co-morbidade Subdiagnosticada nos Pacientes
Idosos Internados em Hospitais Gerais?**

Is Depression an Under-diagnosed Comorbidity in Elderly Patients Admitted

to General Hospitals?

**Biópsia de Próstata Guiada por Ultra-sonografia Transretal:
Conclusão sobre a Melhor Técnica Anestésica**

Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy:

Conclusion About the Best Anesthetic Technique

**Influência da Técnica de Aplicação do Silano sobre a Adesão da Cerâmica a um
Cimento Resinoso de Dupla Cura**

Influence of Silane Application Technique on Ceramic Adhesion to Dual – Cured Resin Cement

Adenocarcinoma Sebáceo de Margem Anal – Relato de Caso

Sebaceous Carcinoma of The Anal Margin – A Case Report



**"FUNDAÇÃO DE PESQUISA DOS
AMIGOS DO HOSPITAL NAVAL MARCÍLIO DIAS"**



"AMARCÍLIO"



Dr. Baltar DSM

Editorial

A necessidade de se atualizar ou de aprofundar conhecimentos traz aos profissionais de saúde a motivação para leitura de artigos científicos. Desde a sua primeira publicação, em janeiro de 1940, a revista Arquivos Brasileiros de Medicina Naval tem cuidado sempre de melhorar, em suas páginas, a qualidade das informações prestadas a esses profissionais.

Durante esses 68 anos, seus leitores têm acompanhado as evoluções científicas e tecnológicas pelas quais vêm passando as atividades de saúde na Marinha, em suas vertentes assistencial, médico-pericial e operativa.

A grande quantidade de informações de alta qualidade tem permitido aos leitores escolher entre diferentes tipos de artigos: atualização, divulgação, análise crítica, relato de caso, pesquisa clínica ou experimental, aqueles que lhes permitam o conhecimento, as análises e interpretações do trabalho realizado pelos profissionais do Corpo de Saúde da Marinha.

Assim, é com muita satisfação que a Diretoria de Saúde da Marinha apresenta esta edição comemorativa do 159º aniversário do Corpo de Saúde da Marinha, com a certeza que está oferecendo, neste volume, uma fonte valiosa de informações científicas, característica mantida por esta publicação ao longo de todos esses anos.

Aproveitem e boa leitura.

Edson Baltar da Silva
Vice-Almirante (Md)
Diretor de Saúde da Marinha

The need of the healthcare providers to strengthen and update their professional knowledge motivates them to read scientific articles. Since its first publication in January 1940, the journal *Brazilian Archives of Naval Medicine* has been committed to improving the quality of information it provides to health professionals.

In the last 68 years, its readers have followed the scientific and technological advances of healthcare activities in the Navy, such as patient care, medical examinations and operational medicine.

The enormous wealth of high-quality information has allowed the journal's readers to select among its different sections – up-to-date articles, scientific articles, critical analysis, case report, clinical and experimental research – those which provide them with the knowledge, analysis and interpretation of the work performed by the professionals of the Navy Health Corps.

The Navy Health Care Division is delighted to present this commemorative edition of the 159th anniversary of the Navy Health Corps. As always, our purpose is continue to provide a valuable source of scientific information in each issue of the journal.

Enjoy your read!

Edson Baltar da Silva
Vice Admiral (Md)
Navy Health Care Director

NOTA DO REDATOR-CHEFE

Poucas áreas do conhecimento humano possuem tão grande número de periódicos quanto as ciências da saúde. Isso não significa, entretanto, que as publicações médicas produzidas e editadas tenham uma sobrevida prolongada.

Felizmente, essa afirmativa não se aplica aos Arquivos Brasileiros de Medicina Naval (ABMN). Criado em 1939, pelo Aviso Ministerial 1.070, do ministro da Marinha Vice-Almirante Henrique Aristides Guilhem, sendo Diretor Geral de Saúde Naval, o Contra-Almirante Médico Otávio Joaquim Tosta Silva, a revista vem contribuindo, com edições praticamente ininterruptas, para o desenvolvimento da ciência nacional, sobretudo no que se refere à Medicina Operativa.

Desde seu primeiro número, a preocupação dos responsáveis pela editoração dos *ABMN* é manter "(...) suas colunas sempre abertas aos que quiserem concorrer para as suas finalidades e muito especialmente, à disposição de todos os componentes das classes armadas (...)". Os assuntos versam sobre Medicina, Odontologia, Farmácia, Enfermagem, Nutrição, Fisioterapia, Fonoaudiologia, Psicologia, Administração hospitalar e outros temas afins.

A criação dos Arquivos Brasileiros representou um marco no meio editorial científico brasileiro e o esforço construtivo desta revista se mantém, bem como a modernidade exaltada em sua primeira edição. Ao longo de seus 69 anos de editoração, a revista passou por um processo de transformação de acordo com a evolução da ciência e a forma de documentá-la.

Neste novo milênio, esperamos que os propósitos destacados na nossa primeira edição se ampliem e todos os esforços sejam envidados no sentido de se conseguir a manutenção da periodicidade, o enriquecimento do conteúdo e a modernização da estrutura. Uma vez cumpridas todas essas etapas, contamos alcançar a tão almejada indexação nas bases de dados no mundo científico. Esperamos que até o próximo fascículo já estejamos com a edição eletrônica dos *ABMN* disponível na internet.

A divulgação de nossa produção científica, dentro de padrões internacionais certamente dará destaque ao trabalho desenvolvido na Marinha e possibilitará a valorização do profissional do Corpo de Saúde.

Aos nossos patrocinadores, nosso muito obrigado pelo inestimável apoio.

Roberto E. G. Casella Aversa
Capitão-de-Mar-e-Guerra (Md)
Redator-Chefe

NOTE FROM THE CHIEF EDITOR

Only a few areas of human knowledge are targeted by such big number of journals as the health sciences. However, that does not mean that the medical publications produced and edited have a long publishing record.

Fortunately, this statement does not apply to the Brazilian Archives of Naval Medicine (ABMN). The journal was created in 1939 by the Ministerial Notice # 1070 of the Ministry of the Navy, Vice Admiral Henrique Aristides Guilhem, being Rear Admiral Dr. Otávio Joaquim Tosta da Silva the Navy Health Care Director at that time. Virtually uninterrupted issues of the journal have been contributing to the development of science in Brazil, especially with regards to Operational Medicine.

Since the first edition, the concern on the part of those responsible for publishing the ABMN is that of keeping "... their columns always open for those wanting to collaborate with their purposes and especially to make it available to all branches of the Armed Forces...". The subjects of the articles are about Medicine, Dentistry, Pharmacy, Nursing, Nutrition, Physiotherapy, Phonoaudiology, Psychology, Hospital Administration and other correlated themes.

The creation of the Brazilian Archives represented a milestone in the Brazilian editorial market and the constructive effort of this journal has been maintained, as has been the modernity exalted in its first edition. Along its 69 years being published, the journal has undergone a transformation process according to science development and the manner of documenting it.

In this new millennium, we believe that the purposes shown in our first edition have become broader and all efforts have been made to keep the journal periodically published, the enrichment of its content and a modern layout. Once all these steps are accomplished, we count on reaching the so desired indexing in databases of scientific literature. We believe that by the time the next issue is out, we shall already have the electronic edition of ABMN made available on the Internet.

The release of our scientific production, within international standards, shall surely underline the work being done at the Navy, as well as it shall make it possible to value the professionals belonging to the Navy Health Corps.

We are very thankful to our sponsors for their valuable support.

Roberto E. G. Casella Aversa
Captain (Md)
Chief Editor

No final da década de 30, a revista científica foi criada pelo aviso nº 1070, do Ministro da Marinha, o Vice-Almirante Henrique Aristides Guilhem, em 19 de junho de 1939.

Anos 30
In the 30's

At the end of the 30's, the scientific journal was created by Notice # 1070 of the Ministry of the Navy, Vice Admiral Henrique Aristides Guilhem, in June 19, 1939.

É publicada a primeira edição com nove artigos e 145 páginas. A periodicidade é semestral.

Anos 40
In the 40's

The first issue is published with nine articles and 145 pages. It is published bi-annually.

Segunda metade do século XX

Fase da busca pela padronização no processo de editoração dos artigos científicos.

In the second half of the 20th Century

Intent to standardize the editing process of scientific articles.

Os artigos passam a aparecer com resumo, bibliografia consultada e o crédito dos autores.

Anos 60
In the 60's

The articles began to be published with an abstract, the references and giving credit to authors.

A revista passa a incluir introdução, material & métodos, resultados, discussão e conclusão na sua estrutura. A periodicidade continua irregular.

Anos 70
In the 70's

The journal begins to include the following sections: Introduction, Material & Methods, Results, Discussion and Conclusion. It is irregularly published.

A periodicidade passa a ser regular e o a revista adquire o formato tradicional - "in octavo".

Anos 80
In the 80's

The journal is regularly published. It is printed in the octavo format.

Meados de 80 e início de 90

A informatização torna necessária a indexação, para facilitar a busca e recuperação de artigos.

In the middle of the 80's and beginning of the 90's

With the use of information technology, indexing becomes vital for the research and retrieval of articles.

Final de 90 – O novo padrão na publicação dos artigos científicos obedece aos avanços científicos e tecnológicos provocados pela globalização.

At the end of the 90's – The new publishing standard of scientific articles keeps up with the advances in science and technology due to globalization.



Expediente

ARQUIVOS BRASILEIROS DE MEDICINA NAVAL PUBLICAÇÃO SEMESTRAL DA DIRETORIA DE SAÚDE DA MARINHA

DIREÇÃO

EDSON BALTAR DA SILVA

Vice-Almirante (Md) – Diretor de Saúde da Marinha

Redator-Chefe

ROBERTO EDUARDO GOMES CASELLA AVERSA

Capitão-de-Mar-e-Guerra (Md)

Secretária

CARLA CALLEGÁRIO DOS REIS BASTOS

Capitão-de-Fragata (S)

Bibliotecária

JANE VITÓRIA QUEIRÓZ GUZMÁN

Criada pelo Aviso nº 1070, de 19 de junho de 1939, do Exmº Sr. Ministro da Marinha, Vice-Almirante Henrique Aristides Guilhem, sendo Diretor Geral Otávio Joaquim Tosta da Silva.

O Título desta revista foi registrado no Departamento Nacional de Propriedade Industrial do Ministério do Trabalho, Indústria e Comércio, conforme termo de depósito número 247.731, de 15 de junho de 1953, e no Registro Civil das pessoas Jurídicas (Vara de Registro Público do Distrito Federal), sob o número 635, no livro “B”, número 1 de matrícula de oficinas impressas, jornais e outros periódicos, em 15 de junho de 1953

Redação e Administração

DIRETORIA DE SAÚDE DA MARINHA

Praça Barão de Ladário – Complexo do 1ºDN S/Nº

Centro - Rio de Janeiro – Brasil – Tel: (21) 22536333

COMANDANTE DA MARINHA

Almirante-de-Esquadra JULIO SOARES DE MOURA NETO

DIRETOR –GERAL DO PESSOAL DA MARINHA

Almirante-de-Esquadra JOSÉ ANTONIO DE CASTRO LEAL

DIRETOR DE SAÚDE DA MARINHA

Vice-Almirante (Md) EDSON BALTAR DA SILVA

ARQUIVOS BRASILEIROS DE MEDICINA NAVAL

CONSELHO CONSULTIVO

CELSO BARBOSA MONTENEGRO

Contra-Almirante (Md) – Diretor do Hospital Naval Marcílio Dias

PAULO CESAR DE ALMEIDA RODRIGUES

Contra-Almirante (Md) – Diretor do Centro de Medicina Assistencial da Marinha

JOÃO CARLOS GONÇALVES DA MOTTA FILHO

Contra-Almirante (Md) – Diretor do Centro de Perícias Médicas da Marinha

JOSE LUIZ DE MEDEIROS AMARANTE JUNIOR

Contra-Almirante (Md) – Vice Diretor de Saúde da Marinha

CONSELHO CIENTÍFICO

Contra-Almirante (Md) EIMAR DELLY DE ARAÚJO

Capitão-de-Mar-e-Guerra (Md) JOSÉ ANTONIO RODRIGUES CORDEIRO

Capitão-de-Mar-e-Guerra (Md) DALVA MARIA CARVALHO MENDES

Capitão-de-Mar-e-Guerra (Md) JAYME JOSÉ GOUVEIA FILHO

Capitão-de-Mar-e-Guerra (Md) WALMIR DE ALMEIDA AUGUSTO

Capitão-de-Mar-e-Guerra (Md) ROSA REGINA SANNUTI PAIS

Capitão-de-Fragata (CD) LUIS DE FREITAS BALDEZ

Capitão-de-Fragata (Md) BRUNO RIGUEIRA GEORG

Capitão-de-Fragata (Md) LUIS FERNANDO LOPES

Capitão-de-Fragata (Md) ANDRÉ GERMANO DE LORENZI

Capitão-de-Fragata (Md) CARLOS EDUARDO DE LOUREIRO ARAUJO

Capitão-de-Fragata (Md) JOSÉ EDMILSON FERREIRA DA SILVA

Capitão-de-Fragata (Md) NESTOR FRANCISCO MIRANDA JUNIOR

Capitão-de-Fragata (S) LILA CARLA GOMES MARINS FÉRES

Produção gráfica: MP GRÁFICA

Expediente

BRAZILIAN ARCHIVES OF NAVAL MEDICINE BIANNUAL PUBLICATION OF THE NAVY HEALTH CARE DIVISION

DIRECTORATE STAFF

EDSON BALTAR DA SILVA

Vice Admiral (Md) – Navy Health Care Director

Chief Editor

ROBERTO EDUARDO GOMES CASELLA AVERSA

Captain (Md)

Secretary

CARLA CALLEGÁRIO DOS REIS BASTOS

Commander (S)

Librarian

JANE VITÓRIA QUEIRÓZ GUZMÁN

The Brazilian Archives of Naval Medicine was created on July 19th, 1939 by the Notice # 1070 of the Brazilian Ministry of the Navy, Vice Admiral Henrique Aristides Guilhem, being Otávio Joaquim Tosta da Silva the Director.

The title of this journal was registered with the National Department of Intellectual Property of the Ministry of Labor, Industry and Commerce, according to the filing term number 247.731, as of June 15th, 1953, and with the Civil Registry Office of Legal Entities (Public Court of Registry of the Federal District), under number 635, in book “B”, bearing the number 1 of enrollment for printed workshops, newspapers and other journals, on June 15th, 1953.

Press Office and Administration

NAVY HEALTH DIRECTORATE

Praça Barão de Ladário – Complexo do 1ºDN S/Nº

Centro - Rio de Janeiro – Brazil – Phone number: (55) (21) 22536333

COMMANDER OF THE BRAZILIAN NAVY

Admiral JULIO SOARES DE MOURA NETO

CHEF OF STAFF OF THE NAVY

Admiral JOSÉ ANTONIO DE CASTRO LEAL

NAVY HEALTH CARE DIRECTOR

Vice-Admiral (Md) EDSON BALTAR DA SILVA

BRAZILIAN ARCHIVES OF NAVAL MEDICINE

ADVISORY BOARD

CELSO BARBOSA MONTENEGRO

Rear Admiral (Md) – Director of the Hospital Naval Marcílio Dias

PAULO CESAR DE ALMEIDA RODRIGUES

Rear Admiral (Md) – Director of the Navy Medical Care Center

JOÃO CARLOS GONÇALVES DA MOTTA FILHO

Rear Admiral (Md) – Director of the Navy Medical Examination Center

JOSE LUIZ DE MEDEIROS AMARANTE JUNIOR

Rear Admiral (Md) – Deputy Director of the Navy's Health Care System

SCIENTIFIC BOARD

Rear Admiral (Md) EIMAR DELLY DE ARAÚJO

Captain (Md) JOSÉ ANTONIO RODRIGUES CORDEIRO

Captain (Md) DALVA MARIA CARVALHO MENDES

Captain (Md) JAYME JOSÉ GOUVEIA FILHO

Captain (Md) WALMIR DE ALMEIDA AUGUSTO

Captain (Md) ROSA REGINA SANNUTI PAIS

Commander (CD) LUIS DE FREITAS BALDEZ

Commander (Md) BRUNO RIGUEIRA GEORG

Commander (Md) LUIS FERNANDO LOPES

Commander (Md) ANDRÉ GERMANO DE LORENZI

Commander (Md) CARLOS EDUARDO DE LOUREIRO ARAUJO

Commander (Md) JOSÉ EDMILSON FERREIRA DA SILVA

Commander (Md) NESTOR FRANCISCO MIRANDA JUNIOR

Commander (S) LILA CARLA GOMES MARINS FÉRES

Graphic production: MP GRÁFICA

Cirúrgica 4

Fundada em 2004, a **Cirúrgica 4** é líder no fornecimento de produtos na linha de medicina esportiva, para cirurgias de vídeo artroscopia de joelho, ombro, quadril e ligamentoplastia, bem como artrodese de coluna. A empresa tem como missão, fornecer produtos para a saúde de forma segura e eficaz, mantendo seus processos de armazenamento, distribuição e transporte de acordo com os requisitos sanitários, visando a satisfação e segurança plena dos seus clientes.

A **Cirúrgica 4** é distribuidora de materiais cirúrgicos em ortopedia e neurocirurgia, representante das marcas Smith & Nephew, na área de cirurgia ortopédica mini invasiva (medicina esportiva) e a linha Spine da Stryker (artrodese, percutâneos e disco monitor).

Além dessas duas conceituadas empresas internacionalmente conhecidas, a **Cirúrgica 4** ainda distribui furadeiras e serras cirúrgicas da Microaire, cimento ortopédico Cemex e espaçadores de cimento para cirurgias ortopédicas Spacer G e Spacer K, da empresa italiana Tecres.



*Centro cirúrgico digital Smith & Nephew
(Digital O.R.)*



RECONSTRUÇÃO LIGAMENTAR



ARTROSCOPIA DE QUADRIL



ARTRODESE DE COLUNA



Cirúrgica 4 Materiais Cirúrgicos
e Hospitalares Ltda.
Rua Conde Lages, 44, grupo 719
Glória - Rio de Janeiro - RJ
Tel.: (21) 2127-8800
www.cirurgica4.com.br

Artigos Originais

O Marca-passo Unicameral no Ventrículo Direito Pode Levar à Disfunção Ventricular Esquerda? Análise da Fração de Ejeção de uma casuística de 76 Pacientes

Leila Maria Catucá Ribeiro Pastore; Rosa Regina Sannuti Pais; Alexandre Graça Rangel

10

O Profissional de Enfermagem e o Estado Vacinal Anti-hepatite B – Questões da Saúde do Trabalhador

Joziane Pinheiro; Regina Célia Gollner Zeitoun

22

Caracterização Fenotípica, Molecular e Epidemiológica de Amostras de *Acinetobacter* spp. Isoladas em um Hospital Geral da Cidade do Rio de Janeiro

Carla Callegário Reis Bastos; Eliezer Menezes Pereira; Valéria Miguelote Kokis; André Nogueira Olendzki; Maria Santos Mello; Kátia Regina Netto dos Santos

32

Depressão É uma Co-Morbidade Subdiagnosticada nos Pacientes Idosos Internados em Hospitais Gerais?

Gisele Mendes de Souza e Mello; Fabiana Filippo de Souza; Raphael Cordeiro da Cruz

50

Biópsia de Próstata Guiada por Ultra-sonografia Transretal: Conclusão sobre a Melhor Técnica Anestésica

Michael Antunes de Cerqueira; Demóstenes Santana Apostolides; Frederico Luiz Bertolino Ferreira; Leslie Clifford Noronha Araújo; Ramon Silva de Araújo; Cássio Vilela Faria

56

Influência da Técnica de Aplicação do silano sobre a Adesão da Cerâmica a um Cimento Resinoso de Dupla Cura

Ricardo Gaudie Ley Lagoeiro de Magalhães; Márcio Antônio Paraizo Borges

64

Relato de Caso

Adenocarcinoma Sebáceo de Margem Anal

Andrea da Costa Veloso; Ana Luisa de Arêa Leão Alves; Bruno Leite Pereira; Rosana Cristina Nunes Machado; Ana Barbara Delfino; Jaime Coelho Carlos Magno

72

Normas para Publicação

78

Original Articles

Can a Single-chamber Right Ventricle Pacemaker Lead to Left Ventricle Dysfunction? Analysis of the Ejection Fraction in a Group of 76 Patients

Leila Maria Catucá Ribeiro Pastore; Rosa Regina Sannuti Pais; Alexandre Graça Rangel

16

The Nursing Professional and the Hepatitis B Vaccination Status – Occupational Health Issues

Joziane Pinheiro; Regina Célia Gollner Zeitoun

27

Phenotypic, Molecular and Epidemiological Characterization of *Acinetobacter* spp. Samples Isolated in a General Hospital in the City of Rio de Janeiro

*Carla Callegário Reis Bastos; Eliezer Menezes Pereira; Valéria Miguelote Kokis;
André Nogueira Olendzki; Maria Santos Mello; Kátia Regina Netto dos Santos*

41

Is Depression an Under-diagnosed Comorbidity in Elderly Patients Admitted to General Hospitals?

Gisele Mendes de Souza e Mello; Fabiana Filippo de Souza; Raphael Cordeiro da Cruz

53

Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy: Conclusion About the Best Anesthetic Technique

*Michael Antunes de Cerqueira; Demóstenes Santana Apostolides; Frederico Luiz Bertolino Ferreira;
Leslie Clifford Noronha Araújo; Ramon Silva de Araújo; Cássio Vilela Faria*

60

Influence of Silane Application Technique on Ceramic Adhesion to dual-Cured Resin Cement

Ricardo Gaudie Ley Lagoeiro de Magalhães; Márcio Antônio Paraizo Borges

68

Case Report Sebaceous Carcinoma of The Anal Margin

*Andrea da Costa Veloso; Ana Luisa de Arêa Leão Alves; Bruno Leite Pereira;
Rosana Cristina Nunes Machado; Ana Barbara Delfino; Jaime Coelho Carlos Magno*

75

Guidelines for Publication

78

O MARCA-PASSO UNICAMERAL NO VENTRÍCULO DIREITO PODE LEVAR À DISFUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA? ANÁLISE DA FRAÇÃO DE EJEÇÃO DE UMA CASUÍSTICA DE 76 PACIENTES.

AUTORES:

CC (Md) LEILA MARIA CATUCÁ RIBEIRO PASTORE

Assistente da Clínica de Cardiologia do Hospital Naval Marcílio Dias
Encarregada do Serviço de Arritmia e Estimulação Cardíaca Artificial do Hospital Naval Marcílio Dias
Residência Médica em Cardiologia pelo Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE);
Título de especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia;
Mestre em Cardiologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro;
Sócia efetiva da Sociedade Brasileira de Arritmia (SOBRAC).
CRM: 5261330-7

CMG (Md) ROSA REGINA SANNUTI PAIS

Chefe da Clínica de Cardiologia do Hospital Naval Marcílio Dias
Residência Médica em Cardiologia pelo Hospital da Lagoa
Título de Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia
CRM: 5232171-3

CF (Md) ALEXANDRE GRAÇA RANGEL

Assistente da Clínica de Cardiologia Hospital Naval Marcílio Dias
Aperfeiçoamento em Cardiologia no Hospital Naval Marcílio Dias
Título de Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.

RESUMO

Estudos recentes demonstraram que a terapia de ressincronização trouxe benefícios para os pacientes com insuficiência cardíaca (IC) associada ao bloqueio completo de ramo esquerdo (BCRE). As evidências atuais sugerem que o implante de marca-passo (MP) unicameral ou mesmo do bicameral AV seqüencial, que estimulam o ventrículo direito, poderia levar à perda do sincronismo interventricular naqueles pacientes em que a disfunção ventricular já estivesse presente. Permanece, contudo, a dúvida se tal dessincronização interventricular causaria piora da função cardíaca nos pacientes com função ventricular normal. Objetivo: comparar a função ventricular esquerda antes e depois da realização do implante do marca-passo definitivo nos pacientes com função ventricular preservada. Pacientes e métodos: trata-se de um estudo observacional de uma série de casos de 76 pacientes, que receberam implantes de MP, no período de janeiro de 2003 a novembro de 2004. Em 60 desses pacientes foi comparada a fração de ejeção pelo método de Teicholz antes e depois do implante. Os MP usados foram 24 do tipo VVI, 13 do tipo VDD e 23 do tipo DDD. A idade média da população era de 65 anos, a hipertensão arterial sistêmica foi prevalente em 40% da população, 68% eram não brancos. As principais indicações de MP foram: bloqueio átrio-ventricular completo 88%, síndrome bradi-taqui 9% e bloqueio sino-atrial 3%. À análise do qui-quadrado houve significado estatístico ($p < 0,05$) quando foram comparadas as frações de ejeção antes e após o implante, entre os grupos do VVI e VDD versus DDD, onde nenhum paciente evoluiu com disfunção. Nessa casuística houve piora da FE após o implante de marca-passo do tipo VVI e VDD (6,6%).

Palavras-chave: marca-passo unicameral; marca-passo bicameral; terapia de ressincronização cardíaca; bloqueio completo de ramo esquerdo; insuficiência cardíaca, marca-passo biventricular.

INTRODUÇÃO

Na década de 1950, surgiram os primeiros dispositivos implantados: os marca-passos (MP), cuja única função era de corrigir a bradicardia e acabar com as crises da Síndrome de Stokes-Adams.¹² Inicialmente, apenas um eletrodo era implantado no interior do ventrículo direito (VD) – marca-passo unicameral – e a simples correção da frequência cardíaca já levava à melhora clínica do paciente.¹²

Desde então, a estimulação cardíaca artificial vem avançando e novas indicações aparecem a cada dia. Entre elas está o tratamento da insuficiência cardíaca (IC), resultante da cardiopatia dilatada, refratária à terapêutica medicamentosa, independentemente da existência de bradicardia concomitante.¹⁶ Além disso, grande parte desses pacientes cursa, na verdade, com taquiarritmias, o que não os incluiria nos critérios clássicos de implante de MP.¹

Sabe-se, atualmente, que a dilatação das câmaras cardíacas se correlaciona, em 50% das vezes, com atrasos de condução do estímulo elétrico cardíaco através dos átrios, entre os átrios e os ventrículos e finalmente entre o ventrículo esquerdo (VE) e o VD. Há, assim, um comprometimento da contração mecânica por perda do sincronismo cardíaco. Essa perda gera importantes alterações hemodinâmicas, como a regurgitação mitral, o que acaba por reduzir o débito cardíaco e a perfusão dos órgãos-alvo.¹²

Em portadores de bloqueio átrio-ventricular completo (BAVT), a simples correção da dessincronia átrio-ventricular leva a um aumento de 15 a 20% do débito cardíaco,¹² pela recuperação da contribuição da contração atrial. Alguns estudos evidenciaram que a estimulação biatrial poderia prevenir a FA,^{4,6,11} através da correção do atraso interatrial do estímulo elétrico. Essas observações são relevantes, uma vez que existe uma elevada prevalência de FA entre os pacientes com insuficiência cardíaca.² Estudos recentes demonstram que a presença de bloqueio completo de ramo esquerdo, freqüentemente associado à insuficiência cardíaca, é fator determinante de piora clínica por deterioração da contratilidade miocárdica (vide figura 1).^{1,7}

A fim de corrigir essa condição, surgiram, então, os dispositivos intracardíacos, chamados de ressinchronizadores. Eles nada mais são do que marca-passos biventriculares, ou seja, um eletrodo é colocado no interior do ventrículo direito (VD) e outro no interior do seio coronário para estimulação do ventrículo esquerdo (VE), com o intuito de recuperar a contração normal por eliminação do atraso elétrico preexistente (observe a figura 2).¹²

Portanto, a estimulação cardíaca artificial visa, atualmente, trazer uma compensação hemodinâmica de duas formas: corrigindo a frequência cardíaca e tratando a insuficiência cardíaca com a ressinchronização de suas câmaras.

Em paralelo a esses avanços, alguns estudos randomizados sugerem que o uso do marca-passo unicameral no ventrículo direito, ou mesmo o marca-passo seqüencial AV, cujos eletrodos estão posicionados no átrio e no ventrículo direito, poderia agravar a disfunção ventricular esquerda já existente em alguns pacientes.^{1,7} Isso se deve-

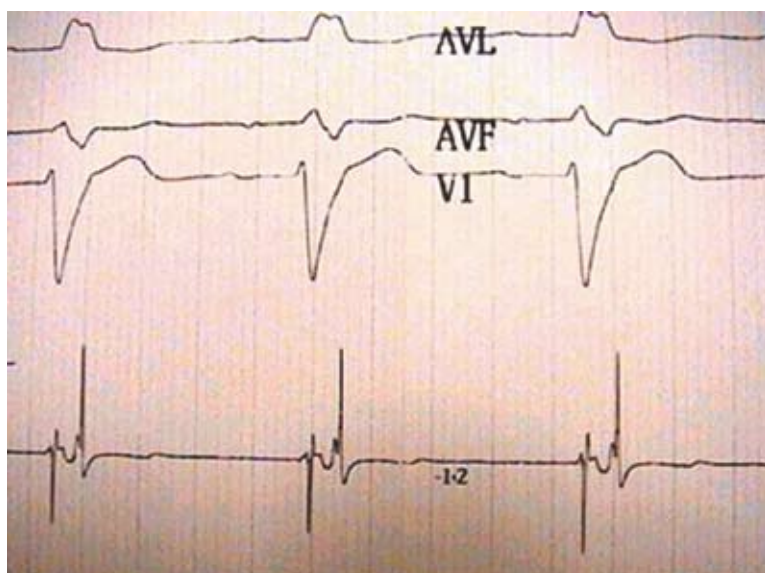


Figura 1 - Gravação intracardíaca de um paciente com BCRE.

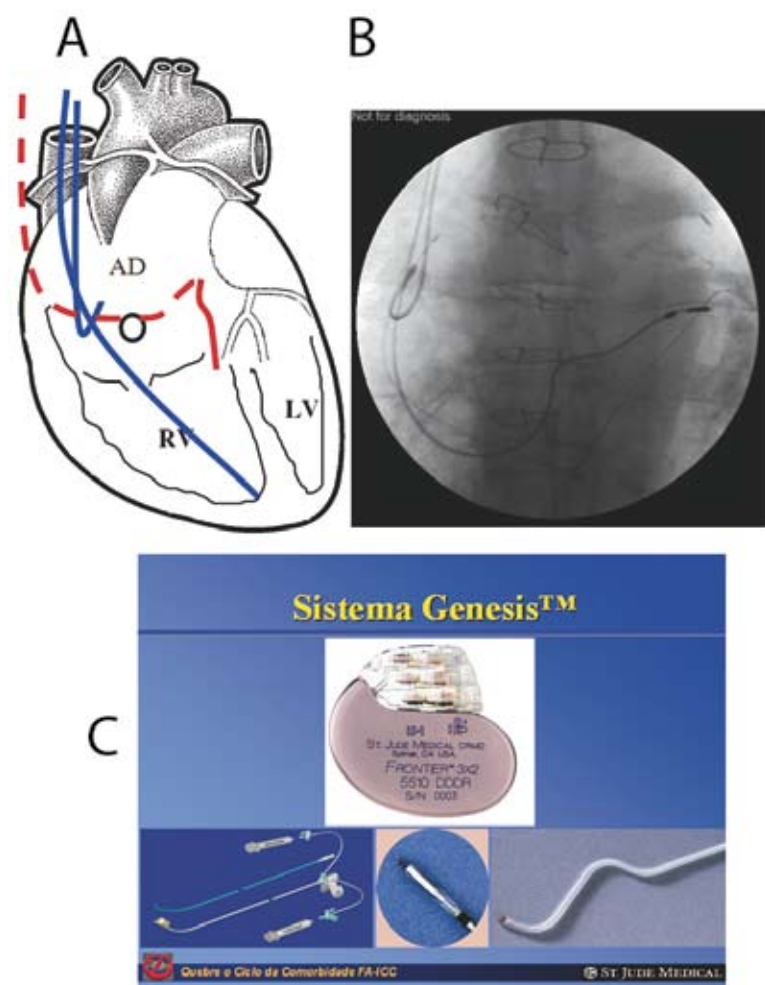


Figura 2 - A - Esquema de um marca-passo multissítio. Eletrodo atrial, ventricular direito e eletrodo ventricular esquerdo no seio coronário (em carimim). B - Fluoroscopia dos eletrodos implantados. C - Sistema introdutor, gerador de pulso e eletrodo.

ria ao fato de haver um atraso de condução no ventrículo esquerdo em virtude da óbvia estimulação inicial do VD, gerando um alargamento do complexo QRS com padrão de bloqueio completo do ramo esquerdo (BCRE). O marca-passo funcionaria, nessa condição, como um agente causador de dessincronismo interventricular, levando à piora clínica do paciente. Dessa forma, todo o ganho obtido com a correção da frequência cardíaca se perderia, uma vez que, no final, a evolução seria para insuficiência cardíaca.

Surgiram então vários questionamentos sobre qual o melhor tipo de marca-passo a ser implantado inicialmente. Associa-se a esse fato a substancial diferença de valor comercial entre os diferentes tipos de dispositivos (uni ou multicamerai), além das taxas de complicações e das dificuldades técnicas serem maiores com o uso do marca-passo multicameral.¹ A partir desses inúmeros questionamentos, o presente estudo tentará encontrar, entre os dados levantados dos pacientes acompanhados pelo Ambulatório de Marca-Passo e Arritmia do Hospital Naval Marcílio Dias, respostas que tragam elucidações, possibilitando traçar metas a serem alcançadas.

OBJETIVO

Comparar a função ventricular esquerda antes e depois da realização do implante do marca-passo definitivo nos pacientes com função ventricular esquerda preservada.

METODOLOGIA

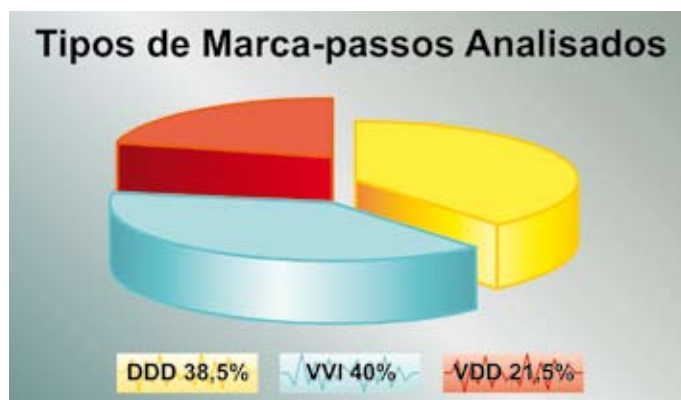
Trata-se do estudo de uma série de casos retrospectivos, onde uma amostra de 76 pacientes consecutivos, que receberam implante de marca-passo definitivo, foi analisada através da revisão de prontuário médico. Todos os pacientes incluídos neste estudo receberam implante de marca-passo definitivo no período compreendido entre janeiro de 2003 e novembro de 2004. Todos os implantes foram realizados no Hospital Naval Marcílio Dias. Vide tabela 1.

Tabela 1 - Características Clínicas da População

	Nº	Percentual	P
Idade média	65 anos	-	-
Branco	52	68%	NS
HAS	30	40%	NS
DM	13	17%	NS
IRC	5	6%	NS
Tempo de estimulação ventricular	88%	-	NS
VVI	24	40%	NS
VDD	13	21,5%	NS
DDD	23	38,5%	NS
Sexo feminino	31	41%	NS
BAVT	67	88%	NS
Sd Bradi-taqui	7	9%	NS
BSA	2	3%	NS
Disfunção ventricular	4	6,6%	P <0,05
Total	76		

Os tipos de marca-passos implantados foram: dupla câmara seqüencial AV (DDD), unicameral (VVI) e unicameral com sense atrial (VDD), conforme disposição no gráfico 1. A função ventricular esquerda foi avaliada através do ecodopplercardiograma pré-implante e repetido, em média, três meses após o implante do marca-passo. Entre os 76 pacientes da amostra, 60 pacientes tinham ecodopplercardiograma após o implante (78%). Destes, 24 (40%) eram VVI, 13 (21,5%) VDD e 23 (38,5%) DDD. Para análise estatística foram empregados os testes do qui-quadrado, para variáveis categóricas, e o teste t de Student, para variáveis aleatórias.

Gráfico 1 - Tipos de marca-passos analisados.



RESULTADOS

Entre os 76 pacientes inicialmente selecionados, 78% (60 pacientes) apresentavam análise da fração de ejeção (FE) ao ecodopplercardiograma após o implante do dispositivo cardíaco. Observou-se que, entre os 13 pacientes portadores de VDD, apenas um evoluiu com disfunção ventricular esquerda (VE). Entre os 24 pacientes com VVI, apenas três apresentaram disfunção sistólica e, entre os 23 pacientes com DDD, nenhum apresentou essa disfunção. Portanto, a disfunção de VE foi observada em 4 (6,6%) dos 56 pacientes cujos laudos de ecodopplercardiograma estavam disponíveis no prontuário médico. Quatro doentes, apesar de terem realizado ecodopplercardiograma, não dispunham do laudo no prontuário e, sim, descrição médica e foram, portanto, descartados (vide tabela 2).

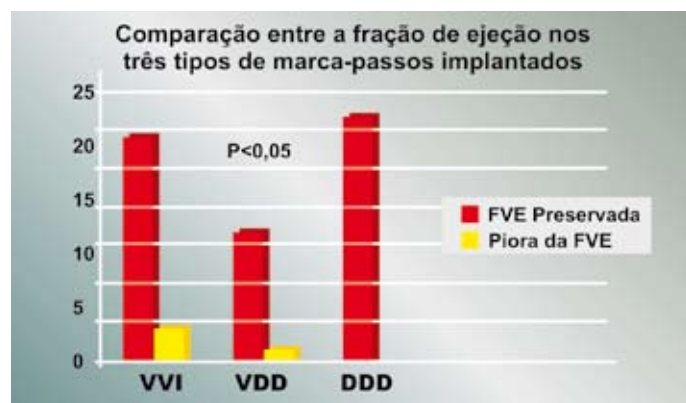
Tabela 2

Tipos de Marca-passos	Função de VE Preservada	Disfunção de VE
VDD	12	1
VVI	21	3
DDD	23	0
Total	56	4 (6,6%)

Entre as características clínicas da população, observou-se que a idade média era de 65 anos e que 41% eram do sexo feminino, com 68% de brancos. A incidência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi de 40%, de diabetes melito foi de 17% e 6% apresentavam insuficiência renal crônica em tratamento conservador. O tempo médio de estimulação cardíaca foi de 88% e o dispositivo para aceleração de ritmo cardíaco, mediante solicitação fisiológica,

estava disponível em 55% dos pacientes. A frequência média de programação era de 70 pulsos por minuto. Entre as indicações de marca-passo, 88% foram por bloqueio átrio-ventricular total (BAVT), 9% por síndrome bradi-taqui e 3% por bloqueio sino-atrial (BSA). O método de aferição da FE foi o Teicholz, realizado, em média, três meses após o implante. O gráfico 2 compara a FE entre os diferentes tipos de marca-passo. Observa-se que houve uma maior taxa de deterioração da função ventricular esquerda entre os pacientes com VVI e VDD quando comparados com os pacientes com DDD, onde não houve piora da FE. O nível de significância estatística foi $p < 0,05$ ao teste do qui-quadrado.

Gráfico 2 – Comparação entre a fração de ejeção nos três tipos de marca-passos implantados.



DISCUSSÃO

A estimulação cardíaca artificial vem ocupando uma posição de destaque na cardiologia intervencionista moderna. Novas indicações vêm surgindo para o seu uso, além da simples correção da frequência cardíaca, o que, apesar de melhorar a qualidade de vida dos pacientes, pode, em alguns casos, não interferir na mortalidade por causas cardiovasculares.¹² O uso consagrado do eletrodo do MP implantado na ponta do VD, tanto pela sua melhor acessibilidade técnica como pela menor taxa de deslocamento e melhor fixação, vem, cada vez mais, sendo questionado. A experiência tem mostrado que os pacientes que receberam esse implante podem evoluir com uma piora da função cardíaca decorrente: da perda do sincronismo interventricular, do aumento da regurgitação através da valva mitral e conseqüente deterioração hemodinâmica.⁷

A perda do sincronismo átrio-ventricular logo foi corrigida com o aparecimento dos marca-passos bicamerais seqüenciais AV (DDD). Estes podem levar a um aumento em torno de 35% do débito cardíaco, através da recuperação da contração atrial sincronizada com a diástole ventricular.² Contudo, o bloqueio de ramo esquerdo gerado pela estimulação elétrica inicial na ponta do VD tem sido implicado como causa de falência cardiovascular.^{2,5,7,8}

Paralelamente, tem-se observado, mundialmente, um aumento substancial na prevalência da insuficiência cardíaca congestiva, podendo, mesmo, tratar-se de uma epidemia.¹⁶ Nos EUA, foram gastos, com o tratamento desses doentes, em 1992, 17,8 bilhões de dólares, fato preocupante em qualquer tipo de sistema de saúde. Dados da OMS estimam que existam 90 milhões de casos em todo o planeta e que, apenas nos EUA, há registros de 550 mil novos casos/ano.¹⁶ No

Brasil, as estatísticas são bastante falhas, mas dados apresentados pelo SUS estimam que há em torno de 250 mil casos/ano.¹² Destes pacientes portadores de falência cardíaca, 50% pertencentes ao sexo masculino morrem 1,6 ano após o diagnóstico, a despeito do tratamento medicamentoso.¹² Trata-se, portanto, de grave problema de saúde pública e de ordem política, econômica e social.

É sabido que 50% dos casos de ICC apresentam, concomitantemente, bloqueio completo de ramo esquerdo (BCRE) e, muitas vezes, com elevada frequência cardíaca.^{1,2} Tal correlação pode-se dever ao remodelamento ventricular e conseqüente desarranjo das miofibrilas.^{1,2} Surgiram, assim, os primeiros grandes estudos multicêntricos randomizados sobre terapia de ressincronização miocárdica que tinham por objetivo avaliar a redução da mortalidade por causa cardiovascular e melhora na qualidade de vida.^{1,3,5,7,10,13,14} Essa terapia consiste no uso dos MP multissítio (biventriculares) visando à correção das alterações contráteis por implante de um eletrodo no ventrículo esquerdo. Como, sabidamente, esse procedimento não é muito seguro, optou-se pela colocação de um eletrodo no interior do VD e outro no seio coronário, tentando estimular a parede ventricular esquerda. Cabe ressaltar que existe a possibilidade do implante epicárdico, contudo essa técnica é muito mais invasiva, sujeita a maiores taxas de complicações e atualmente reservada para casos específicos.

Os ressincronizadores são dispositivos bastante dispendiosos e têm critérios bem definidos para que sejam implantados, principalmente, num sistema de saúde pública que não prioriza o atendimento primário.^{1,2} Por outro lado, inúmeros trabalhos têm demonstrado que o BCRE, gerado pelo implante de um marca-passo unicameral ou bicameral seqüencial AV, poderia piorar a função ventricular esquerda naqueles pacientes que já apresentassem algum grau de disfunção.^{1,7}

A pergunta óbvia, diante desse cenário, seria: por que não implantar dispositivos biventriculares em todos os pacientes?

Cabe, então, tecer algumas considerações. É notório que a técnica de implante é diferente entre o marca-passo convencional (uni ou bicameral) e o ressincronizador, bem como é diferente o custo do dispositivo. Além disso, as indicações descritas na última Diretriz Brasileira de Estimulação Cardíaca Artificial (DECA) apenas consideram como critérios de indicação para ressincronização miocárdica: paciente em classe funcional (CF) III e IV (New York Heart Association), com complexo QRS > 120 ms com padrão de BCRE e refratário à terapêutica medicamentosa.¹² Por outro lado, inúmeros trabalhos têm publicado resultados conflitantes sobre o modo de estimulação a ser programado nos pacientes com bradiarritmias e que já possuam disfunção ventricular esquerda.⁹ Tais observações são apoiadas por Pachon e cols., os quais constataram que a estimulação na ponta do VD poderia levar à falência ventricular esquerda naqueles pacientes que já possuíssem algum grau de comprometimento.¹² O estudo PASE,⁹ que comparou as estimulações DDD versus VVI, observou que houve piora naqueles pacientes com disfunção prévia ao implante. O estudo DAVID,¹⁴ que comparou o uso de desfibrilador (CDI) acoplado ao MP tipo DDD versus CDI acoplado ao tipo VVI versus terapêutica medicamentosa, mostrou que a estimulação cardíaca contínua observada no braço com o DDD apresentou maior morbi-mortalidade quando comparada ao braço com o CDI + VVI, pois, neste último, a estimulação era apenas esporádica. Assim, parece estar esclarecido que pacientes com disfunção prévia

não seriam bons candidatos à estimulação cardíaca uni ou bicameral seqüencial AV. Todavia, não é consenso, até o presente momento, o implante profilático de ressincronizadores miocárdicos naqueles pacientes que não se incluíam nos critérios previamente descritos.

Alguns estudos como o MUSTIC,¹⁰ COMPANION,³ MIRACLE,¹⁶ mostraram claramente, que a população seleta de pacientes em CF III e IV (New York Heart Association), com BCRE, duração do complexo QRS > 120 ms e FE < 35% tiveram uma redução da mortalidade cardiovascular, quando submetidos à terapia de ressincronização, comparados com a terapêutica convencional medicamentosa. O último consenso de Estimulação Cardíaca Artificial estima que o NNT (número necessário de pacientes tratados) para salvar uma vida seria de 11 implantes.¹

Refletindo a respeito dos questionamentos da literatura e das lacunas deixadas por muitos estudos, partiu-se para uma análise observacional da evolução da população do ambulatório de marca-passo e arritmia do Hospital Naval Marcílio Dias, criado em 2002. Procurou-se saber entre os pacientes que implantaram marca-passo definitivo, sem disfunção ventricular prévia, quantos, efetivamente, evoluíram para falência cardíaca, excluindo outras causas clínicas. Consideraram-se, apenas, os pacientes com uso de MP durante 80% do tempo e em BCRE provocado por essa estimulação, ou seja, pela estimulação inicial da ponta do VD, técnica atualmente em desuso.

A análise dessa casuística mostrou que a idade média desses pacientes era de 65 anos, que não é muito elevada. A distribuição entre os diferentes tipos de MP usados (tipos VVI, VDD, DDD) foi equilibrada e sem significado estatístico. A maior parte das indicações foi por bradiarritmias e, entre as condições clínicas associadas, apenas a HAS foi mais prevalente (40%). Observou-se que 6,6% dos pacientes tiveram uma piora funcional com o uso do MP tipo VVI somado ao MP do tipo VDD. A diferença básica entre esses dois tipos é que o VDD, apesar de utilizar apenas um eletrodo implantado no VD, possui um sensor atrial capaz de sentir a despolarização do átrio para, então, despolarizar o ventrículo, numa tentativa de tornar a estimulação mais fisiológica.¹² Já o MP do tipo DDD possui dois eletrodos, um implantado no átrio direito e o outro no VD, tornando possível a recuperação do sincronismo átrio-ventricular. Nesse grupo não foi observado piora da FE, tendo este último funcionado como um fator protetor de disfunção ventricular esquerda. A técnica empregada para avaliação da FE foi Teicholz e o tempo médio de realização do ecodopplercardiograma entre o implante e o retorno foi de três meses. O estudo PASE,⁹ que comparou o MP do tipo DDD versus o tipo VVI, já havia mostrado, previamente, que os pacientes que implantaram MP com FE já comprometida tiveram desfechos clínicos piores. Contudo, o presente trabalho limitou-se a estudar os pacientes com função ventricular preservada.

A análise estatística da evolução da FE entre os três grupos demonstrou disfunção ventricular em três pacientes com VVI e em um paciente com MP do tipo VDD. Nenhum paciente com implante de MP do tipo DDD evoluiu com disfunção ventricular. Tais resultados apresentaram significado estatístico, embora a amostra fosse pequena. Considerou-se esse resultado desconcertante, mas algumas inferências poderiam ser feitas. Talvez o grupo que recebeu MP do tipo VVI, por se tratar, normalmente, de uma população mais idosa e, por esse mesmo motivo, selecionada para receber apenas um eletrodo, tenha tido uma piora mais expressiva da FE pertinente à faixa etária avançada. Al-

guns trabalhos demonstraram que não houve benefício, em termos de mortalidade, na população acima de 80 anos independentemente do uso de um MP do tipo VVI ou DDD, tendo, inclusive, o MP do tipo DDD levado a uma maior taxa de complicações relativas ao procedimento.⁸ Contudo, não se levou em consideração as possíveis conseqüências da perda do sincronismo átrio-ventricular causado pelo MP do tipo VVI nessa população e pacientes.

Além disso, recentes estudos demonstraram que o MP do tipo DDD poderia prevenir o aparecimento da FA, esta última muito prevalente na população idosa.^{4,5,6,11,13} O aparecimento de FA em pacientes com MP do tipo VVI poderia contribuir para a piora clínica desses doentes.^{5,7}

Por último, pode-se citar que o tempo médio de três meses entre as avaliações da FE pode ter sido insuficiente para demonstrar piora no grupo DDD. Além disso, a técnica de Teicholz pode não ser o melhor método para avaliação dos pacientes portadores de MP cujo movimento paradoxal do septo interventricular, provocado pela estimulação inicial do VD, interfere na obtenção das medidas das cavidades.

CONCLUSÃO

Nessa casuística, houve piora da FE após o implante de marca-passo do tipo VVI e VDD.

LIMITAÇÕES

Por se tratar de um estudo retrospectivo, observacional e com dados coletados por revisão de prontuários, sempre há perdas impossíveis de serem corrigidas. Além disso, é um estudo que não foi randomizado, cuja amostra foi bastante reduzida, o que poderia levar a algum viés. Cabe ressaltar que não foram considerados, na época, outros tipos de avaliação da FE diferentes da obtida pelo ecodopplercardiograma convencional, como, por exemplo, a utilização da cintilografia miocárdica (GATED), bem como a correlação com a CF ao teste ergométrico.

O período de avaliação entre os ecodopplercardiogramas antes e depois da realização do implante pode ter sido pequeno e esses pacientes podem ainda ao longo do tempo vir a apresentar disfunção de VE.

Finalmente, apenas a estimulação em ponta de VD pôde ser observada, uma vez que, na época, era a única técnica empregada pelo Serviço de Hemodinâmica do Hospital Naval Marcílio Dias. Atualmente, os serviços de estimulação cardíaca artificial, bem como o Serviço de Cardiologia desse hospital, empregam a fixação do eletrodo em parede septal alta de VD, obtendo um QRS mais estreito e, por conseguinte, menos dessincronismo. Os avanços nos dispositivos, como a fixação ativa da ponta do eletrodo e a presença de corticóide na ponta do cateter, permitem que esse tipo de estimulação seja cada vez mais utilizado em relação ao anterior.

REFERÊNCIAS

1. ACC/AHA/HRSr2008-I. Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices). Developed in Collaboration With the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons.

2. BRAUNWALD, E. et al. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8. ed. Editora Saunders, 2008. cap 23. p. 788.

3. BRISTOW, M.R.; SAXON, L.A.; BOTTERON, G. et al. For the COMPANION investigators cardiac resynchronization therapy (CRT) reduces hospitalizations, and CRT + implantable defibrillator (CRT+D), reduces mortality in chronic heart failure: results of the COMPANION trial. Retrieved August 29, 2003.

4. ELLENBOGEN, K. Pacing therapy for prevention of atrial fibrillation. Heart Rhythm, v. 4, n. 1 (Suppl), p. S84-7, 2007.

5. GRAS, D.; LECLERCQ, C. et al. Cardiac resynchronization therapy in advance heart failure the multicenter InSync clinical study. Eur Heart J Failure, n. 4, p. 311-20, 2002.

6. HERMIDA, J.S.; KUBALA, M.; LESCURE, F.X. et al. Atrial septal pacing to prevent atrial fibrillation in patients with sinus node dysfunction: results of a randomized controlled study. Am Heart J, n. 148, p. 312-7, 2002.

7. KINDERMANN, M.; HENNEN, B.; JUNG, J.; GEISEL, J.; BOHM, M.; FROHLIG, G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). J Am Coll Cardiol, n. 47, p. 1.927-37, 2006.

8. LAMAS, G.A.; LEE, K.; SWEENEY, M. et al. The mode selection trial (MOST) in sinus node dysfunction: design, rationale, and baseline characteristics of the first 1000 patients. Am Heart J, n. 140, p. 541-51, 2000.

9. ____; ORAV, E.J.; STAMBLER, B.S. et al. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. Pacemaker Selection in the El-

derly Investigators. N Engl J Med, n. 338, p. 1.097-104, 1998.

10. LINDE, C.; LECLERCQ, C.; REX, S. et al. Long term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISite STimulation In Cardiomyopathies (MUSTIC) study. J Am Coll Cardiol, n. 40, p. 111-8, 2002.

11. MADAN, N.; SAKSENA, S. Long-term rhythm control of drug-refractory atrial fibrillation with 'hybrid therapy' incorporating dual-site right atrial pacing, antiarrhythmic drugs, and right atrial ablation. Am J Cardiol, n. 93, p. 569-75, 2004.

12. MELO, C. S. de. Temas de marca-passos. 3. ed. São Paulo: Casa Editorial Lemos, 2007, cap. 21. p. 353 a 355.

13. THACKRAY, S.; COLETTA, A. et al. Clinical trial update: highlights of the Scientific Sessions of Heart Failure 2001, a meeting of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. CONTAK-CD, CHRISTMAS, OPTIME-CHF. Eur Heart J Failure, n. 3, p. 491-4, 2001.

14. WILKOFF, B.L.; COOK, J.R.; EPSTEIN, A.E. et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. JAMA, n. 288, p. 3.115-23, 2002.

15. YOUNG, J.B.; ABRAHAM, W.T.; SMITH, A.L. et al. Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Trial Investigators: Cardiac-resynchronizationtherapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure: The MIRACLE ICD Trial. JAMA, n. 289, p. 2.685-94, 2003.

16. ZIPES, D.P. Cardiac electrophysiology. 4. ed. Editora Saunders, 2004. cap 110. p. 1.011 a 1.015.



Somente quem tem **45 anos** de Dedicação à Vida, pesquisa, desenvolvimento e de manufatura do melhor instrumental médico da América Latina, com mais de 4 mil itens para cinco especialidades médicas, sabe o que isto significa!

**Parabéns, Hospital Naval Marcílio Dias,
pelos seus 75 anos!**



CAN A SINGLE-CHAMBER RIGHT VENTRICLE PACEMAKER LEAD TO LEFT VENTRICLE DYSFUNCTION? ANALYSIS OF THE EJECTION FRACTION IN A GROUP OF 76 PATIENTS.

AUTHORS:

CC (Md) LEILA MARIA CATUCÁ RIBEIRO PASTORE

Assistant, Cardiology Clinic of Hospital Naval Marcílio Dias
Chief, Arrhythmia and Artificial Cardiac Stimulation Services, Hospital Naval Marcílio Dias
Medical Residence in Cardiology at the Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo (Institute of Medical Assistance for Public Employees of the State of São Paulo) - IAMSPE
Specialization in Cardiology, accreditation by the Sociedade Brasileira de Cardiologia (Brazilian Society of Cardiology)
Masters Degree in Cardiology by the Universidade Federal do Rio de Janeiro (Federal University of Rio de Janeiro)
Member of the Sociedade Brasileira de Arritmia (Brazilian Society of Arrhythmia) - SOBRAC
Registered at the Medicine Regional Council under number: 5261330-7

CMG (Md) ROSA REGINA SANNUTI PAIS

Chief of the Cardiology Clinic, Hospital Naval Marcílio Dias
Medical Residence in Cardiology, Hospital da Lagoa
Specialization in Cardiology, accreditation by the Sociedade Brasileira de Cardiologia
Registered at the Medicine Regional Council under number: 5232171-3

CF (Md) ALEXANDRE GRAÇA RANGEL

Assistant, Cardiology Clinic, Hospital Naval Marcílio Dias
Extended Training in Cardiology, Hospital Naval Marcílio Dias
Specialization in Cardiology, accreditation by the Sociedade Brasileira de Cardiologia

ABSTRACT

Recent studies have shown that the cardiac resynchronization therapy brings benefits to patients with cardiac failure (CF) associated with left bundle-branch block (LBBB). Current findings suggest that the single-chamber pacemaker (PM) implantation, or even the implantation of sequential dual-chamber AV pacing, which stimulates the right ventricle, could lead to interventricular asynchrony in patients with established ventricular dysfunction. However, no data at present confirms the worsening of cardiac function due to interventricular asynchrony in patients with normal ventricular function. Purpose: To compare the left ventricular function before and after permanent pacemaker implantation in patients with preserved ventricular function. Patients and methods: This is an observational study of 76 patients who underwent pacemaker implantation between January 2003 and November 2004. The ejection fraction was compared in 60 of these patients using the *Teicholz* method before and after the implantation. Twenty-four VVI, 13 VDD and 23 DDD pacemakers were used. Mean age of population was 65, with high blood pressure present in 40% of this population. Sixty-eight percent were non-white. Main indications for PM were: total atrioventricular block, 88%; tacky-brady syndrome, 9%; and sinoatrial block, 3%. Chi square test showed statistic significance ($p < 0.05$) when ejection fractions were compared before and after implantation in groups with VVI and VDD *versus* DDD, where no patient showed subsequent dysfunction. In this group of patients, we noticed EF (ejection fraction) deterioration after implantation of VVI and VDD pacemakers (6.6%).

Keywords: single-chamber pacemaker; dual-chamber pacemaker; Cardiac Resynchronization Therapy; left bundle-branch block; cardiac failure: biventricular pacemaker.

INTRODUCTION

The first devices implanted in patients, in the 1950's, were pacemakers (PM) for the single purpose of correcting bradycardia and ending Stokes-Adams Syndrome's bouts.¹² Initially, only an electrode was implanted inside the right ventricle (RV) – a single-chamber pacemaker – and the very correction of cardiac frequency could lead to the patient's clinical improvement.¹²

Since then, the artificial cardiac stimulation has greatly improved and new indications appear almost everyday. Among these, we can mention the treatment for cardiac failure (CF) resulting from dilated cardiopathy refractory to drug treatment, regardless of concurrent bradycardia.¹⁶ Moreover, a large percentage of these patients show tachyarrhythmia, which excludes them from a PM implant.¹

It is a well-know fact that cardiac chamber dilatation correlates in 50% of the cases with delays in the conduction of the cardiac electrical stimulation through the atria and ventricles, and finally through the left (LV) and right (RV) ventricles. Thus, there is an involvement of the mechanical contraction due to the cardiac asynchrony. This loss of synchrony generates important hemodynamic changes, such as mitral regurgitation, which ultimately leads to a reduction in the cardiac output and target-organs perfusion.¹²

In complete atrioventricular block (CAVB) patients, the very correction of the atrioventricular asynchrony leads to a 15 to 20% raise in cardiac output¹², caused by the recovery of the atrial contraction contribution. Some studies show that biatrial stimulation could prevent atrial fibrillation,^{4,6,11} through the correction of the interatrial delay of the electrical stimulus. These observations are relevant, since there is an elevated prevalence of AF among patients with cardiac failure.² Recent studies show that the presence of left bundle-branch block, usually associated with cardiac failure, is a determinant factor for clinical deterioration of myocardium contractibility (see Figure 1).^{1,7}

To correct this condition, intracardiac devices, called resynchronizers, were created. These are nothing more than biventricular pacemakers, which means that an electrode is placed in the right ventricle (RV) and another one in the coronary sinuses to stimulate the left ventricle (LV), aiming to restore the normal contraction by the elimination of the preexisting electrical delay (see Figure 2).¹²

Thus, the artificial cardiac stimulation aims, at present, to achieve hemodynamic compensation in two ways: correcting the cardiac frequency and treating the cardiac failure by resynchronizing its chambers.

Parallel to these advances, some randomized studies suggest that the use of single-chamber pacemakers in the right ventricle, or even a sequential AV pacemaker with electrodes positioned in the atrium and in the right ventricle, could worsen the preexistent left ventricular dysfunction in some patients.^{1,7} This would happen because of a conduction delay in the left ventricle, due to the obvious initial stimulation of the RV, generating a QRS complex enlargement with a complete block pattern of the left branch (CBLB). In this case, the pacemaker would function as a causative agent for

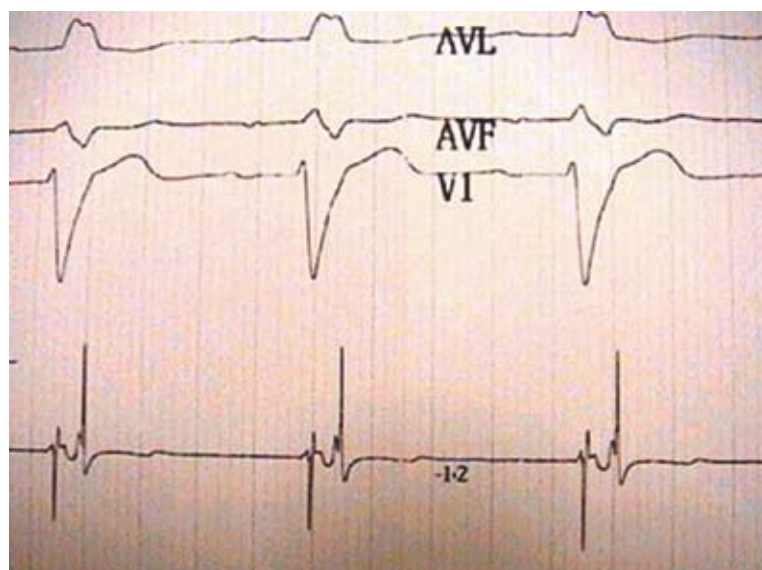


Figure 1 – Intracardiac recordings of a patient with LBBB.

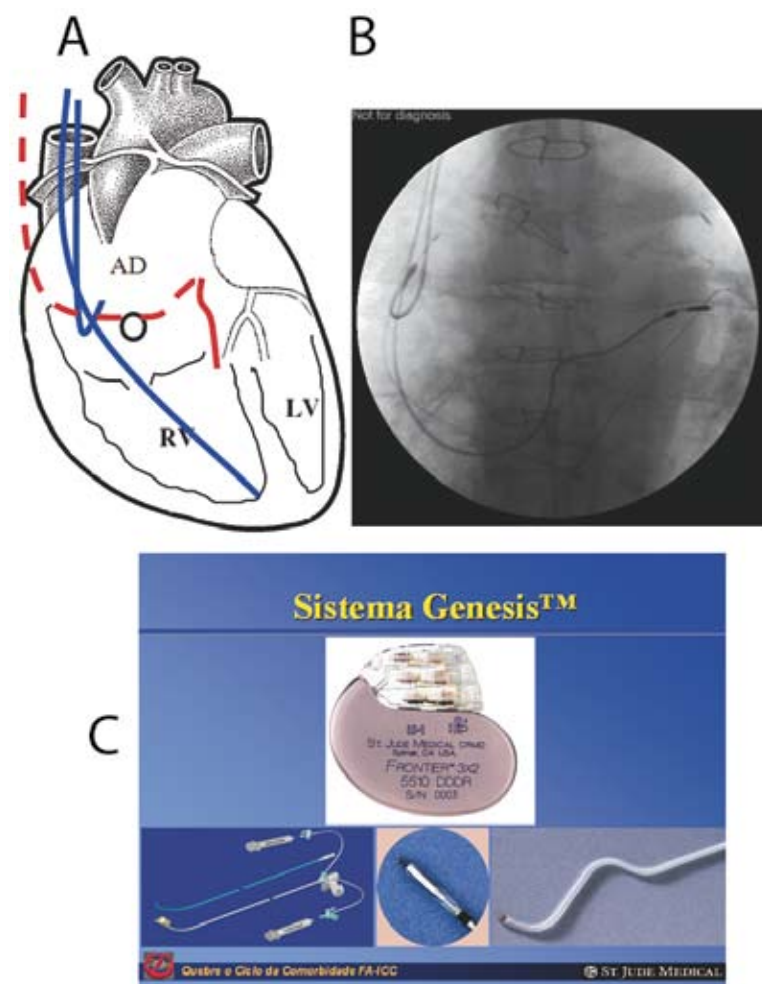


Figure 2

A – Scheme for a multisite atrial pacemaker, right ventricular and left ventricular electrodes in the coronary sinus (in red).

B – Fluoroscopy of implanted electrodes.

C – Introduction system, pulse generator and electrode.

the interventricular asynchrony, leading to the clinical deterioration of the patient. Thus, any advantage from the correction of the cardiac frequency would be lost, since in the end the patient would progress to a cardiac failure.

Given this, several questions were posed regarding the best type of pacemaker for implantation. Adding to this, there is a substantial difference in price for the various types of devices (single or multichamber), spectrum of possible complications and greater technical difficulties associated with the multichamber pacemaker.¹ Building on these questions, this study will try to find some answers, based on data collected from patients treated in the Pacemaker and Arrhythmia Clinic of Hospital Naval Marcílio Dias, to clarify our understanding and to allow us to establish some goals for the future.

OBJETIVE

To compare the left ventricle function before and after permanent pacemaker implantation in patients with left ventricle function preserved.

METHODS

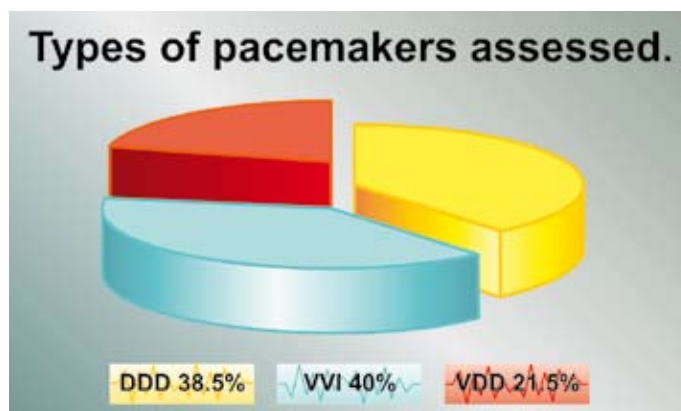
This study examined a series of retrospective cases, with a sample of 76 consecutive patients who had permanent MP implantation being reviewed through the patients' medical records. All patients included in this study had a permanent pacemaker implanted between January 2003 and November 2004. All implants were performed in Hospital Naval Marcílio Dias (see Table).

Pacemakers were as follows: sequential dual-chamber AV (DDD), single-chamber (VVI) and single-chamber with atrial sense (VDD), as shown in Chart 1. Left ventricle function was assessed through pre-implantation echodopplercardiogram repeated approximately three months after the pacemaker implantation. Sixty of the 76 patients in the sample had echodopplercardiogram after the implantation (78%). From these, 24 (40%) were VVI, 13 (21.5%) VDD, and 23 (38.5%) DDD. Chi-square tests were used for category variables in the statistical analysis, and Student's *t*-test was used for random variables.

Table 1 – Clinical Characteristics of the Population

	Nr	Percent	P
Mean age	65 years	-	-
White (Caucasian)	52	68%	NS
HBP	30	40%	NS
DM	13	17%	NS
IRC	5	6%	NS
Ventricle stimulation time	88%	-	NS
VVI	24	40%	NS
VDD	13	21.5%	NS
DDD	23	38.5%	NS
Female	31	41%	NS
TAVB	67	88%	NS
Tachy-Brady Sd	7	9%	NS
SAB	2	3%	NS
Ventricle dysfunction	4	6.6%	P <0,05
Total	76		

Chart 1 – Types of pacemakers assessed.



RESULTS

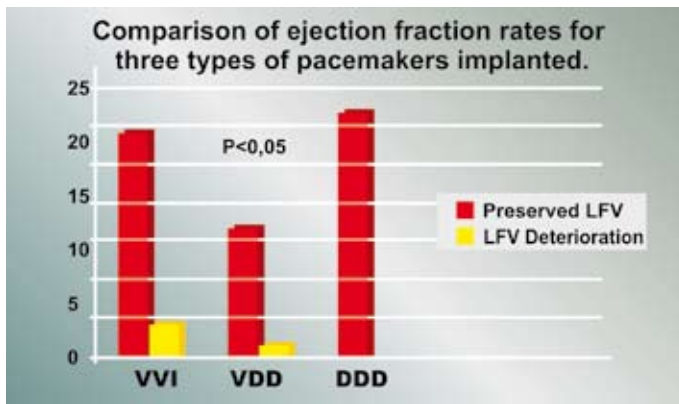
Of the 78 patients initially selected for this study, 78% (60 patients) showed ejection fraction (EF) analysis on echodopplercardiogram after the cardiac device implantation. Of the thirteen patients with VDD PM, only one developed left ventricle (LV) dysfunction. Three of the 24 patients with VVI showed systolic dysfunction and none of the 23 patients with DDD showed such dysfunction. Thus, LV dysfunction was observed in 4 (6.6%) of 56 patients whose echodopplercardiogram results were available through their medical records. Four patients, in spite of the availability of their echodopplercardiograms, were lacking written results and were accompanied only by a medical description; thus, these patients were not included in the study (see Table 2).

Table 2

Pacemaker Type	Preserved LV function	LV dysfunction
VDD	12	1
VVI	21	3
DDD	23	0
Total	56	4 (6.6%)

Among the clinical characteristics of this population, the mean age was 65 years and 41% were female, with 68% Caucasians. High blood pressure (HBP) was seen in 40% of these patients, with 17% showing diabetes mellitus and 6% showing chronic kidney failure with a conservative treatment. Mean time of cardiac stimulation was 88% and the cardiac rhythm acceleration with physical exertion was available for 55% of these patients. Mean frequency programming was 70 pulses per minute. Regarding the indications for PM implantation, 88% were for complete atrio-ventricular block (CAVB), 9% for tacky-brady syndrome and 3% for sinoatrial block (SAB). We measured EF using the *Teicholz* method approximately three months after implantation. Chart 2 compares EF for the different types of pacemakers. We observed a greater left ventricular deterioration rate among patients with VVI and VDD when compared with patients with DDD, who did not show such deterioration. Statistical significance was $p < 0.05$ using the chi-square test.

Chart 2 – Comparison of ejection fraction rates for three types of pacemakers implanted.



DISCUSSION

Artificial cardiac stimulation has a prominent role in modern cardiology interventions. New indications are constantly appearing for its use, besides the simple correction of cardiac frequency; this, in spite of allowing a better quality of life for the patients, may not affect mortality rates from cardiovascular causes, in some cases.¹² The traditional implantation of the PM electrode in the RV end, due to a better technical access to it and to a lower displacement rate and better fixation, is increasingly brought to question. Practical experience has shown that patients receiving this implantation can develop cardiac function deterioration, caused by interventricular asynchrony, greater regurgitation through the mitral valve and resulting hemodynamic deterioration.⁷

The atrioventricular asynchrony could be promptly corrected with the use of sequential dual-chamber AV pacemakers (DDD). These can improve the cardiac output in approximately 35% through the atrial contraction synchronization with the ventricular diastole.² However, a left branch block caused by initial electrical stimulation at the RV end has been mentioned as a cause for cardiovascular failure.^{2,5,7,8}

At the same time, there has been a worldwide rise of epidemic proportions in congestive cardiac failure prevalence.¹⁶ In 1992, \$17.8 billion were spent with health care for these patients in the United States, a fact that raises concerns for any health system. WHO data estimate that there are 90 million cases of this disease worldwide and 550 thousand new cases of the disease each year only in the United States.¹⁶ In Brazil, these data are not so precise; however, according to SUS (Brazilian Public Healthcare System), there are approximately 250 thousand cases each year.¹² Fifty per cent of male patients with cardiac failure die 1.6 year after being diagnosed, in spite of being treated with drugs for their condition.¹² Thus, this is a serious public health problem and a political, economical and social problem as well.

Fifty per cent of CCF patients have shown to suffer from concomitant left bundle-branch block (LBBB) and, frequently, also from higher cardiac frequency.^{1,2} Such correlation can be due to the ventricular reshaping and resulting myofibrillar disarray.^{1,2} Aiming to achieve reduction in mortality from cardiovascular disease and to improve the patients' quality of life, the first multicentre and randomized studies were performed on cardiac resynchronization therapy.^{1,3,5,7,10,13,14} This therapy is based in a multisite PM (biventricular) implantation to correct contraction changes, with the electrode being placed in the left ventricle. Since it is widely known that this procedure does not have a high safe-

ty margin, the alternative was to implant one electrode inside de right ventricle and another electrode in the coronary sinus, in an attempt to stimulate the left ventricle wall. It is worth mentioning that epicardium lead implantation is possible; however, this technique is very invasive and tends to give way to numerous complications, being at present reserved to selected cases.

Resynchronizers are expensive devices with well-defined criteria for implantation, more so in a public health system that does not give priority to primary care.^{1,2} On the other hand, several studies have shown that the LBBB caused by single-chamber or sequential dual-chamber AV pacemaker implantation might deteriorate the left ventricle function in patients with a preexisting dysfunction.^{1,7}

Thus, the obvious question in this setting would be: why not implant biventricular devices in all such patients?

We think this answer deserves some considerations. It is widely known that the implantation technique is different for the conventional pacemaker (single- or dual-chamber) and for the resynchronizer, and that the cost is different for both devices. In addition, the latest edition of the Diretriz Brasileira de Estimulação Cardíaca Artificial (Brazilian Guidelines for Artificial Cardiac Stimulation) – DECA – recommends myocardium resynchronization only for the following: patients with Functional Capacity (FC) Class III and Class IV (New York Heart Association), with QRS complex > 120 ms with a LBBB pattern and refractory to drug treatment.¹² On the other hand, several studies have published conflicting results on the stimulation mode programmed in patients with bradyarrhythmias and preexisting left ventricle dysfunction.⁹ Such observations are supported by Pachon et al., who find that stimulation in the RV end might lead to left ventricular failure in patients with some level of concurrent damage.¹² The PASE Study,⁹ comparing DDD *versus* VVI stimulation, showed deterioration in patients with dysfunction prior to the implantation. The DAVID Study,¹⁴ comparing defibrillator (ICD) coupled to DDD PM *versus* VVI PM *versus* drug therapy, showed that the continuous cardiac stimulation observed in the DDD arm yielded greater morbidity and mortality, compared with the ICD + VVI, since in this the stimulation was only sporadic. Thus, it seems that patients with previous dysfunction might not be good candidates to cardiac stimulation with sequential single or dual-chamber AV PM. However, there is no current consensus regarding the prophylactic implantation of myocardium resynchronizers in patients who do not fit the criteria mentioned above.

Some studies, like MUSTIC,¹⁰ COMPANION,³ and MIRACLE,¹⁶ have clearly shown that a selected group of patients in FC III and IV (New York Heart Association), with LBBB, QRS complex > 120 ms and EF < 35% had a reduction in cardiovascular mortality, when these patients underwent cardiac resynchronization therapy, compared with conventional drug treatment. The latest consensus on Artificial Cardiac Stimulation estimates that the NTP (necessary number of patients treated) to save one life would be 11 implants.¹

Considering the questions posed by the literature and the gaps observed in many of the studies we reviewed, we performed an observational analysis with patients followed up in the pacemaker and arrhythmia clinic, at Hospital Naval Marcílio Dias, opened in 2002. Our aim was to find out how many patients, among those who underwent permanent pacemaker implantation and who had no previous ventricular dysfunction, progressed to cardiac failure, excluding other physical causes. We assessed only those

cases in which patients had a PM during 80% of time and presented LBBB caused by this stimulation, that is, by the initial stimulation at the RV end, a technique that is being discontinued in favor of others.

This analysis showed that the mean age of patients was 65 years, not a very high age. The distribution among the different PM types (VVI, VDD, and DDD) was balanced and had no statistical significance. Most of the indications were for bradyarrhythmias and among the associated conditions only high blood pressure had a higher prevalence (40%). We concluded that 6.6% of these patients underwent a functional deterioration with VVI PM, added to VDD PM. The basic difference between these two types is that, although using just one electrode implanted in the RV, the VDD PM has an atrium sensor with the ability to feel the atrium depolarization and, consequently, to depolarize the ventricle, in an attempt to make for a more physiological stimulation.¹² The DDD pacemaker, on the other hand, has two electrodes, one of them implanted in the right atrium and the other implanted in the right ventricle, allowing the recovery of atrioventricular synchrony. We did not observe EF deterioration in this group, and this served as a protection factor for left ventricle dysfunction. We employed the *Teicholz* method to assess the EF, and the mean time from the echodopplercardiogram to the implantation and the patients' new visit to the clinic was three months. The PASE Study,⁹ comparing DDD pacemaker *versus* VVI pacemaker, had already shown that patients who had undergone a pacemaker implantation with preexisting EF deterioration had the worst results. However, this work was limited to the study of patients with preserved ventricular function.

The statistical analysis of the EF progression among the three groups showed ventricular dysfunction in three patients with VVI pacemaker and in one patient with VDD pacemaker. No patient with a DDD pacemaker implantation progressed to ventricular dysfunction. These results had a statistical significance, although the size of our sample was small. In spite of these baffling results, we were able to draw some conclusions. The group with VVI pacemaker, being an older population and for this exact reason selected to receive just one electrode, may have presented greater EF deterioration, which is in line with this older age group. Some studies have shown that there were no benefits in mortality rates for populations above the age of 80, regardless of a VVI or DDD pacemaker, and there were higher rates of complications related to the procedure for the DDD group.⁸ However, possible consequences of the atrioventricular asynchrony caused by VVI pacemaker were not assessed for this population and for these patients.

In addition, recent studies show that DDD pacemakers could prevent AF onset, a very common condition in this older group.^{4,5,6,11,13} The AF in patients with VVI pacemakers could contribute to their clinical deterioration.^{5,7}

Finally, we think that the three months (mean time) from the EF assessments would not be enough to exhibit deterioration in the DDD group. In addition, the *Teicholz* technique might not be the best method to assess patients with pacemaker implantation, because the paradoxical movement of the interventricular septum caused by the initial stimulation of the right ventricle disturbs cavity measurement.

CONCLUSION

For this group of patients, we noticed EF (ejection fraction) deterioration after implantation of VVI and VDD pacemakers.

LIMITATIONS

Because this is a retrospective and observational study, based on data collected through a clinical records review, there is always some data loss that cannot be recovered. Moreover, this is a non-randomized study with a rather small sample, possibly leading to some bias. It is worth mentioning that at the time we did not consider other EF assessments, different from those obtained through a conventional echodopplercardiogram, for example, using a scintigraphy (GATED) or studying the correlation with the cardiac frequency in an ergometry test.

The assessment period between echodopplercardiograms before and after the implantation may have been too short and these patients can still show a LV dysfunction later on.

In conclusion, only the stimulation of the RV's end could be observed, since at that time this was the only technique available at the Hemodynamic Service at Hospital Naval Marcílio Dias. Today, the artificial cardiac stimulation services, as well as the Cardiology Department of this Hospital, perform electrode fixation at the RV's high septum wall, which yields a narrower QRS and, consequently, lower asynchrony. Advances made in devices, such as connecting the active end of the electrode and the presence of corticoid at the catheter's end, allow a greater use of this stimulation procedure, in relation to the previous stimulation method.

REFERENCES

1. ACC/AHA/HRSr2008-I. Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices). Developed in Collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons.
2. BRAUNWALD, E. et al. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. Saunders, 2008, Chapter 23, p. 788.
3. BRISTOW, M.R.; SAXON, L.A.; BOTTERON, G. et al. For the COMPANION investigators cardiac resynchronization therapy (CRT) reduces hospitalizations, and CRT + implantable defibrillator (CRT+D), reduces mortality in chronic heart failure: results of the COMPANION trial. Retrieved August 29, 2003.
4. ELLENBOGEN, K. Pacing therapy for prevention of atrial fibrillation. Heart Rhythm, v. 4, n. 1 (Suppl), p. S84-7, 2007.
5. GRAS, D.; LECLERCQ, C. et al. Cardiac resynchronization therapy in advance heart failure the multicenter InSync clinical study. Eur Heart J Failure, n. 4, p. 311-20, 2002.
6. HERMIDA, J.S.; KUBALA, M.; LESCURE, F.X. et al. Atrial septal pacing to prevent atrial fibrillation in patients with sinus node dysfunction: results of a randomized controlled study. Am Heart J, n. 148, p. 312-7, 2002.
7. KINDERMANN, M.; HENNEN, B.; JUNG, J.; GEISEL, J.; BOHM, M.; FROHLIG, G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HO-BIPACE). J Am Coll Cardiol, n. 47, p. 1.927-37, 2006.
8. LAMAS, G.A.; LEE, K.; SWEENEY, M. et al. The mode selection trial (MOST) in sinus node dysfunction: design, rationale, and

baseline characteristics of the first 1000 patients. *Am Heart J*, n. 140, p. 541-51, 2000.

9. _____; ORAV, E.J.; STAMBLER, B.S. et al. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. *Pacemaker Selection in the Elderly Investigators. N Engl J Med*, n. 338, p. 1.097-104, 1998.

10. LINDE, C.; LECLERCQ, C.; REX, S. et al. Long term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multi-site STimulation In Cardiomyopathies (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol*, n. 40, p. 111-8, 2002.

11. MADAN, N.; SAKSENA, S. Long-term rhythm control of drug-refractory atrial fibrillation with 'hybrid therapy' incorporating dual-site right atrial pacing, antiarrhythmic drugs, and right atrial ablation. *Am J Cardiol*, n. 93, p. 569-75, 2004.

12. MELO, C. S. de. *Temas de marca-passo*. 3. ed. São Paulo: Casa Editorial Lemos, 2007, cap. 21. p. 353 a 355.

13. THACKRAY, S.; COLETTA, A. et al. Clinical trial update: highlights of the Scientific Sessions of Heart Failure 2001, a meeting of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *CONTAK-CD, CHRISTMAS, OPTIME-CHF. Eur Heart J Failure*, n. 3, p. 491-4, 2001.

14. WILKOFF, B.L.; COOK, J.R.; EPSTEIN, A.E. et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA*, n. 288, p. 3.115-23, 2002.

15. YOUNG, J.B.; ABRAHAM, W.T.; SMITH, A.L. et al. Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Trial Investigators: Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure: The MIRACLE ICD Trial. *JAMA*, n. 289, p. 2.685-94, 2003.

16. ZIPES, D.P. *Cardiac electrophysiology*. 4. ed. Saunders, 2004, Chapter 110, p. 1.011 a 1.015.

O PROFISSIONAL DE ENFERMAGEM E O ESTADO VACINAL ANTI-HEPATITE B – QUESTÕES DA SAÚDE DO TRABALHADOR

AUTORES:

JOZIANE PINHEIRO

Enfermeira do Departamento de Enfermagem do Hospital Naval Marcílio Dias. Mestre em Enfermagem. Membro do NUPENST/DESP/EEAN/UFRJ.

REGINA CÉLIA GOLLNER ZEITOUNE

Professora Adjunta do Dept. de Enfermagem de Saúde Pública da Escola de Enfermagem Anna Nery da Universidade Federal do Rio de Janeiro-RJ. Doutora em Enfermagem. Pesquisadora do NUPENST/DESP/EEAN/UFRJ. Pesquisadora do CNPq.

Vice-Diretora da Escola de Enfermagem Anna Nery da Universidade Federal do Rio de Janeiro-RJ.

RESUMO

O estudo teve como objeto o estado vacinal dos profissionais de enfermagem em relação à vacina hepatite B, tendo como objetivos: avaliar a situação vacinal anti-hepatite B dos profissionais de uma equipe de enfermagem e discutir as implicações para a saúde do trabalhador. O estudo foi descritivo, com abordagem quantitativa, realizado no setor de clínica médica de um hospital militar do Rio de Janeiro. A amostra foi de 44 profissionais de enfermagem. Os dados analisados mostraram que um número reduzido, porém significativo, da equipe de enfermagem que possuía o esquema vacinal anti-hepatite B incompleto alegava a falta de tempo e o desconhecimento do número de doses como motivo para a não realização do esquema completo da vacina. Os resultados permitiram inferir que a criação de um setor de saúde do trabalhador no hospital poderia ser uma das estratégias para acompanhar as questões relacionadas à promoção da saúde e prevenção de danos nos trabalhadores de enfermagem.

Palavras-chave: vacinação; hepatite B; enfermagem; saúde do trabalhador.

INTRODUÇÃO

O estudo teve como objeto de investigação o estado vacinal dos profissionais de enfermagem em relação à hepatite B.

Nessa perspectiva, há de se dizer que o equipamento de proteção individual (EPI) pode amenizar o número de acidentes, mas não eliminar, pois é conhecido também que na prática nem sempre o profissional o utiliza em todas as situações que se faz necessário. Assim, procede pensar em uma forma mais eficaz de garantir a segurança desse trabalhador e por que não através da vacina. Esta garante em torno de 95% de imunidade para o profissional de saúde apontando como medida de segurança para o trabalhador e benefícios para a instituição, uma vez que se estará reduzindo o risco de infecção.

Com vistas ao objeto de estudo considera-se importante a questão para os profissionais de enfermagem, haja visto que estes passam longo período próximo aos pacientes e expostos a diferentes formas de riscos, portanto, com possibilidade de adquirir uma doença ocupacional, quando

não a se expor a acidente com agente biológico.

Assim, pode-se dizer que a saúde do trabalhador constitui uma área da saúde pública que tem como foco o estudo e intervenções, quando necessárias, nas relações trabalho e saúde. As ações tomadas, com a finalidade de promover a saúde do trabalhador, têm como principal objetivo as mudanças nos processos de trabalho que contemplem as relações saúde-trabalho em toda sua complexidade.

O controle das condições de risco para a saúde do profissional e a melhoria dos ambientes de trabalho envolve a identificação das condições de risco para a saúde, condições estas que podem estar presentes de modo intrínseco ou extrínseco ao trabalhador.

Contudo, há de se dizer que o trabalhador, muitas vezes, não adere a programas propostos pelos serviços de saúde ocupacional do trabalhador das empresas. Há, na prática, situações em que existe campanha alertando o profissional de saúde, por exemplo, quanto ao uso de vacina para proteção de doenças do trabalho e, mesmo assim, há profissionais atuando sem estarem imunizados, expostos a adquirir doenças pelo contato com material biológico.

Sem dúvida evitar acidentes é a melhor medida a ser adotada. Um ambiente de trabalho com pessoal treinado é fundamental nesse aspecto, enfatizando a necessidade de se implementar ações educativas permanentes que familiarizem os profissionais de saúde com as precauções universais e os conscientizem da necessidade de empregá-las adequadamente, como medida mais eficaz para a redução do risco de infecção adquirida através de contaminação com material biológico.

É importante ressaltar que as medidas profiláticas pós-exposição não são totalmente eficazes. A prevenção pré-exposição deve ser considerada a mais importante, pois a prevenção de qualquer doença é mais eficaz do que o tratamento.

No contexto hospitalar ou serviços de saúde, deve ser tomado o devido cuidado com material perfurocortante, o que reduz o número de acidentes, porém há doenças que são adquiridas pelo simples fato do vírus estar circulando no ambiente, como é o caso do vírus da hepatite B, que permanece viável por uma semana.

Considerando o exposto, no Brasil, a utilização da vacina para hepatite B é recomendada para todos os profissionais de saúde, contudo verifica-se a necessidade de um programa que esteja direcionado aos trabalhadores da saúde. Existem medidas de prevenção, porém não são suficientes. É preciso estar associadas a um programa de acompanhamento e vigilância à saúde do trabalhador bem como uma fiscalização e cumprimento da legislação existente acerca da questão. A exemplo, hoje se tem a Norma Regulamentadora 32 que, no seu escopo, tem diretrizes que, se atendidas, serão uma possibilidade a mais de garantir a segurança à saúde do trabalhador de saúde.

Considerando essas questões voltadas para a imunização anti-hepatite B, o estudo teve como objetivos avaliar o estado vacinal da equipe de enfermagem e discutir as implicações para a saúde do trabalhador.

METODOLOGIA

O estudo foi descritivo realizado em um hospital militar do RJ, com amostra composta de 44 profissionais de enfermagem, sendo 11 enfermeiros, 14 técnicos de enfermagem e 19 auxiliares de enfermagem.

Para a coleta de dados, utilizou-se como instrumento um formulário com questões relacionadas ao esquema vacinal, sendo coletados no próprio local de trabalho dos profissionais de enfermagem, após

autorização da direção do hospital e aprovação pelo Comitê de Ética da EEAN/HESFA/UFRJ, tendo como respaldo a Resolução 196/96, do CNS (Brasil, 1998).

ESQUEMA VACINAL ANTI-HEPATITE B

Uma das medidas de prevenção da hepatite é a vacinação pré-exposição, indicada para os profissionais de saúde cuja eficácia é em torno de 90 a 95% de resposta vacinal em adultos imunocompetentes (Brasil, 2004). A imunidade é prolongada dura 15 anos ou mais, não sendo recomendado doses de reforço após o esquema vacinal completo.

A vacina é realizada em três doses com intervalo de 0, 1 e 6 meses, por via intramuscular. Nos adultos, deve ser aplicada na região de músculo deltóide, isso porque a aplicação no glúteo comprovadamente tem menor eficácia (menor frequência de detecção do Anti-HBs). Estima-se que aproximadamente 15% a 25% das pessoas que não responderam a uma série primária de vacinação aplicada corretamente (músculo deltóide), respondam a uma quarta dose de vacina e entre 30% a 50% a uma nova série de vacinação.

A terceira dose da vacina induz resposta significativa, sendo que a intensidade dessa resposta guarda relação com um maior intervalo entre a segunda e terceira dose (Rapparini, 2005).

A administração da série completa das doses da vacina é o objetivo de todos os esquemas de imunização, mas níveis protetores de anticorpos se desenvolvem após uma dose da vacina em 30% a 50% de adultos saudáveis, e em 75% após duas doses (Ferreira e Silveira, 2004).

A eficácia protetora da vacina anti-hepatite B é diretamente relacionada ao nível de anticorpos produzidos, sendo considerado necessário para proteção título igual ou maior que 10 mUI/ml. Com essa titulação, há de 80% a 100% de proteção contra doença clínica ou infecção crônica por HBV. Depois de realizado o esquema vacinal recomendado, em torno de 90% dos adultos responde à vacina.

A eficácia da vacina vem sendo demonstrada em estudos clínicos com vários grupos populacionais: grupos de risco de contaminação como profissionais do sexo e usuários de drogas injetáveis, profissionais de saúde, crianças de áreas de elevada endemicidade. Esses estudos têm evidenciado uma eficácia entre 85 e 95%, definida como porcentagem de vacinados que obtiveram título igual ou superior a 10 mUI/ml.

A vacina contra a hepatite B tem uma eficácia em torno de 90 a 95% de resposta vacinal em adultos com sua imunidade preservada e esta não apresenta toxicidade, seus efeitos colaterais são raros e pouco significativos entre as quais dores no local da aplicação (3 a 29%), febre nas primeiras 48 a 72 horas após a vacinação (1 a 6%) e excepcionalmente fenômenos alérgicos relacionados a determinados componentes da vacina, sendo que a produção de anticorpos induzida pela vacinação significa imunidade (Guimarães Jr., 2001).

A segurança da administração das vacinas recombinantes de hepatite B foi bem estabelecida a partir de estudos clínicos com milhares de indivíduos e de forma subsequente sua segurança vem sendo afirmada pelo uso de milhões de doses em todo o mundo (Rapparini, 2005).

Os efeitos adversos mais comuns da vacina são dor leve à moderação no sítio de administração da vacina, acompanhados ou não de eritema, edema e enduração local que duram 1 a 2 dias e podem ocorrer em até 20% dos vacinados (Rapparini, 2005).

As manifestações sistêmicas são relatadas em menos de 1% dos

vacinados e caracterizam-se por febre, cefaléia, fadiga e desconforto abdominal. As reações de hipersensibilidade são esperadas em alguns indivíduos com alergia a antígeno de levedura. São raras as reações anafiláticas relatadas na literatura, sendo esperada a relação de 1:600000 vacinados segundo o órgão de vigilância de efeitos adversos pós-vacinais dos EUA.

Nessa perspectiva, há relatos de casos de eritema nodoso, glomerulonefrite, poliartralgia e poliartrite. A patogênese dessas reações parece ligada à formação de imunocomplexos, semelhante ao que ocorre na infecção natural. Apesar de casos de síndrome de Guillan-Barré e de esclerose múltipla terem sido observados após a realização de vacina contra hepatite B, uma associação causal não pode ser estabelecida.

Cabe ainda dizer que a vacina não deve ser administrada em indivíduos com história de reação alérgica grave (anafilaxia) após administração de vacina contra hepatite B ou a qualquer componente da vacina (que pode estar presente em outros imunobiológicos).

Quanto aos profissionais de saúde, àqueles que apresentarem imunodeficiência é recomendada uma complementação, ou seja, uma quarta dose, e aos que tenham interrompido o esquema vacinal é recomendável que completem o esquema, tão logo possível, sem a necessidade de recomeçar o esquema, pois a memória imunológica da vacina é preservada (Veronesi e Foca, 1996).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados aqui apresentados tratam da apresentação da situação vacinal em que se encontravam os profissionais de enfermagem, os motivos que os levavam a não ter o esquema vacinal completo e as implicações para a saúde do trabalhador.

Tabela 1 – Estado vacinal anti-hepatite B

Indicador	fi	%
Nenhuma dose	02	4,8
1 dose	04	9,8
2 doses	04	9,8
3 doses	34	77,3
Total	44	100,0

O estado vacinal da equipe de enfermagem não era completo em 19,6% e inexistia em 4,8% culminando com 26,4% da amostra sem o esquema da vacina anti-hepatite B completo. Com essa cobertura vacinal e com a possibilidade de encontrar dentro da equipe de enfermagem indivíduos suscetíveis, fica evidente a eminência do risco ao HBV no ambiente de trabalho desses profissionais.

É importante que os profissionais de enfermagem adquiram imunidade ao vírus da hepatite B através da vacina anti-hepatite B e não através do contato com o paciente portador do vírus da hepatite B, pois assim o mesmo poderia ter ficado protegido da hepatite B através do contato direto e desenvolver imunidade contra a doença, como através desse contato não conseguir ficar imune e adquirir a hepatite B.

Para corroborar com esses dados, em relação a profissionais não vacinados, a equipe de limpeza lidera com 47,6%, seguida dos laboratoristas com 34,0%, enfermagem nível médio 31,0%, estagiários

23,6%, enfermeiros 21,4%, médicos com 17,6% e por último os odontólogos 9,9% (Rio de Janeiro, 2001).

O número de profissionais de saúde não vacinados contra a hepatite B é muito alto e a cobertura vacinal completa por parte da equipe de enfermagem é baixa. Diante desse fato fica constatado o risco de contrair o HBV no ambiente de trabalho.

No intuito de evidenciar os riscos a que estão expostos os trabalhadores da saúde, estudo realizado por Carvalho (2004) encontrou resultados em que 50% (23) enfermeiros; 63,29% (28) técnicos e 70% (75) auxiliares possuíam esquema completo anti-HBV; 8,2% não fizeram nenhuma dose e 27% não completaram as três doses, embora 94% responderam que seriam necessárias as três doses para estarem corretamente vacinados.

Na referida pesquisa, foi verificado que apenas 35,42% dos profissionais de saúde receberam as três doses da vacina contra hepatite B (Bálsamo, 2002).

Nessa mesma perspectiva, dos profissionais acidentados, 52,12% não se encontravam vacinados e/ou com a vacina incompleta (Mayerhoffer, 2004). Os resultados mostraram que metade dos profissionais de saúde ainda não utilizava a vacina contra hepatite B como medida preventiva ou a utilizava inadequadamente.

Portanto, os resultados do estudo em discussão mostraram que ainda havia um grupo de profissionais de enfermagem que não tinha esquema vacinal completo, o que permite inferir que a cada dia depara-se com profissionais que não conhecem a importância da vacinação ou não reconhecem que estão expostos aos fatores de risco em sua atividade profissional diária.

O risco de um profissional de saúde se contaminar com o vírus da hepatite B é aproximadamente 100 vezes maior do que o risco de soroconversão pelo HIV e 10 vezes maior do que o risco para o vírus da hepatite C (Rapparini, 2006). A quantidade de partículas virais por mililitro de sangue pode chegar até 1.013. Além disso, o vírus é extremamente estável, podendo permanecer viável em superfícies por períodos prolongados de até uma semana.

Dessa forma, sabendo-se do risco a que está submetido o profissional de enfermagem de adquirir a hepatite B através dos materiais perfurocortantes e através das superfícies contaminadas e somando-se o tempo que o profissional de enfermagem permanece junto ao paciente, pode-se colocar que não justifica ter profissional sem o esquema vacinal completo.

Nesse contexto, para assegurar que haja um menor risco para o profissional de saúde adquirir ou transmitir doenças infecciosas, a vacinação adequada deve ser realizada previamente ao ingresso do profissional de saúde em sua prática diária, o que raramente ocorre no Brasil (Rapparini, 2006). A implementação de campanhas educacionais, para profissionais de saúde, sobre prevenção de doenças de transmissão nosocomial (vacinação, uso de equipamentos de proteção individual) seria fundamental para diminuir o risco de aquisição e transmissão de certas doenças infecciosas.

Sabidamente há um risco aumentado de aquisição e de transmissão de doenças infecciosas em ambiente hospitalar: tanto o paciente como os profissionais de saúde têm maior risco de exposição a certas doenças infecciosas, assim como ambos podem ser o veículo de transmissão e disseminação de doenças (Rapparini, 1999). O risco de aquisição de doenças depende não somente do tipo de exposição, da

patogenicidade do agente infeccioso e da existência de profilaxia pós-exposição, como da prevalência local de doenças e da susceptibilidade do profissional de saúde.

Assim, é importante criar estratégias para não permitir que nenhum profissional de enfermagem exerça suas atividades laborais sem ter esse esquema vacinal completo.

A vacinação pré-exposição contra a hepatite B é a principal medida de prevenção de hepatite B ocupacional entre profissionais de saúde (Rapparini, 1999). Como medida ideal, a vacinação deverá ser feita antes da admissão do profissional (ou estudante, estagiário) nos serviços de saúde.

O risco de transmissão do vírus da hepatite B aos profissionais de saúde é cerca de três a cinco vezes maior que na comunidade. Assim, a vacinação rotineira está indicada para todos os profissionais com risco potencial de contato com sangue ou seus derivados, secreções de pacientes e acidentes com material contaminado. A vacina mostra uma eficácia alta de 90% dos vacinados. A vacina é bem tolerada, apresentando poucos efeitos colaterais, com raros casos de reações locais (Souza, 2000).

Desta feita, o estado vacinal da equipe de enfermagem deve estar completo e cabe à empresa/instituição empregadora se respaldar a respeito do mesmo, de forma a preservar o estado de saúde do trabalhador.

Esse aspecto vem reforçar a necessidade de que seja cumprida a legislação da criação de serviço de saúde do trabalhador nos serviços de saúde e que esta não seja atendida apenas nas instituições que têm funcionários regidos pela CLT, mas para todos os profissionais da saúde, independente do seu vínculo empregatício e cargo que ocupe.

Tabela 2 – Motivo da não realização do esquema vacinal anti-hepatite B

Respostas	fi	%
Esquecimento	01	10,0
Difícil acesso à vacina	02	20,0
Falta de tempo	05	50,0
Desconhecimento do esquema completo	02	20,0
Total	10	100,0

Na tabela 2, observa-se que o motivo mais evidenciado para a não realização do esquema vacinal completo foi a falta de tempo (50%).

Destaca-se que a maioria dos sujeitos deste estudo é militar e que a carga horária de trabalho é regular, onde os profissionais de nível médio trabalham 24 horas e descansam 48 horas. Nessas 48 horas de descanso, não há tempo para a realização do esquema vacinal? Se a instituição torna obrigatório o profissional ter o esquema vacinal completo, esses sujeitos teriam tempo? Ou se isso é difícil devido ao cansaço após o trabalho ou devido à falta de tempo durante o período de trabalho. Seria, então, necessário levar essa rotina até a equipe de enfermagem, até o setor onde o mesmo se encontra.

A situação apresentada no estudo nos leva à reflexão: os profissionais de saúde cuidam do outro, mas esquecem de cuidar de si mes-

mos. Dessa forma, para solucionar esse problema seria importante que o profissional de enfermagem tivesse acesso às vacinas no próprio local de trabalho, através de proposta dos serviços de atenção à saúde do trabalhador das empresas, tornando-a obrigatória. Quando não, esta deveria ser exigida na inspeção de saúde no caso dos militares, e quanto aos funcionários civis, no ato da admissão deste profissional na instituição.

Face à importância da questão, a instituição precisa criar estratégias garantindo cobertura vacinal de 100% de seus trabalhadores da área da saúde. Vale aqui dizer, apesar de não ser objeto de estudo, mas as instituições precisam, inclusive, ampliar essa proposta para os profissionais outros que direta ou indiretamente possam correr o risco de contaminação pela hepatite no seu contexto de trabalho, a exemplo do pessoal de laboratório, limpeza, entre outros.

Reforçando a idéia anterior, a existência de um programa de vacinação que permita um elevado grau de cobertura vacinal é essencial para se reduzir ou anular a incidência da hepatite B entre os profissionais de enfermagem. É necessário fazer adaptações às circunstâncias locais.

O estímulo ao hábito de se imunizar deve ocorrer sempre, pois há admissões de novos profissionais de enfermagem nos setores. Dessa forma, se todos os profissionais de enfermagem fossem obrigados a se vacinar na sua admissão não ocorreria a falta de tempo, esquecimento ou desconhecimento do esquema da vacina anti-hepatite B.

Frente a essa realidade, é de fato importante criar estratégias para que os profissionais de saúde possuam o esquema vacinal completo, apesar das desculpas ou motivos, para deixar de usar estratégias preventivas e promocionais de saúde (Haag, 2001).

A vacina contra a hepatite B encontra-se disponível comercialmente, desde 1982, tendo sido recomendada desde então aos profissionais de saúde, o que não justifica a não realização da mesma (Lopes et al., 2001).

Vale ressaltar a importância da vacinação entre outras medidas de prevenção contra a hepatite B. A vacina é um método seguro e eficaz para prevenir a infecção do vírus da hepatite (Rapparini, 1999).

Neste mesmo estudo, evidenciou-se a necessidade de realização de campanhas de esclarecimento dirigidas a esses profissionais, visando conscientizá-los da necessidade da utilização permanente adequada e correta dos equipamentos de proteção, e de fazer a prevenção da hepatite B através da vacinação.

Vale mencionar que, após identificar o número significativo de profissionais com o esquema vacinal incompleto, a autora do estudo imediatamente entrevistou orientando a esses profissionais para que iniciassem ou completassem seu esquema vacinal e acompanhou os casos em particular. Por ser funcionária do hospital essa ação tornou-se viável e exeqüível.

Os resultados da tabela 2 nos fazem ainda resgatar que a probabilidade de infecção pelo vírus da hepatite B após exposição percutânea é significativamente maior do que a probabilidade de infecção pelo HIV, podendo atingir até 40% em exposições, onde o paciente fonte apresente sorologia Hbsag reativa (Rapparini, 1999).

Dessa forma, pode-se enfatizar que apesar do risco de adquirir a hepatite B ser maior do que do HIV, pode-se colocar que para a hepatite B existe a vacina anti-hepatite B que impedirá que o profissional de enfermagem adquira a doença caso o mesmo valorize a necessidade

de ter o esquema vacinal completo. Diferentemente do HIV que não tem ainda uma vacina para proteção do profissional exposto.

CONCLUSÃO

O estudo permitiu atingir os objetivos propostos onde foi possível identificar que a maior parte, e não 100% dos profissionais de enfermagem, possuía o esquema vacinal completo e a maioria alegou falta de tempo para completar as doses da vacina.

Sendo a hepatite B um importante problema de saúde pública, considera-se fundamental a implantação de programa de educação continuada a fim de orientar os profissionais de enfermagem quanto à importância da vacina para os trabalhadores da área da saúde.

Nessa perspectiva, consideram-se imprescindíveis a divulgação da realização do mesmo e que a temática, vacinação, deva ser colocada em pauta, em um programa de educação em saúde, no intuito de promover 100% de cobertura vacinal.

Esta pesquisa aponta para uma preocupação com a promoção da saúde do trabalhador, questão esta anterior aos acidentes de trabalho, os quais são tão discutidos em diversas pesquisas. A prevenção de riscos ocupacionais é essencial ao bom desempenho profissional e está diretamente relacionada à qualidade do trabalho desenvolvido, sendo a promoção da saúde desse trabalhador primordial em todos os sentidos.

As doenças infecciosas são prevenidas através da vacinação, medida que propicia amplo benefício, é efetiva, barata, simples de produzir e tem ótimo perfil de segurança. A não-utilização das mais diversas ocasiões oferecidas para a realização da vacina caracteriza a oportunidade perdida para a vacinação. Não basta somente disponibilizar a vacina, há que trabalhar para que o desconhecimento e omissão da população, principalmente dos profissionais de saúde, sejam minimizados e, com isso, diminuir a incidência da doença.

Dessa forma, existem meios da prevenção da hepatite B, no local de trabalho, como: a implementação de um programa de educação continuada vinculada a um programa com a finalidade de realizar levantamento do perfil epidemiológico dos profissionais de saúde ativos e dos que irão ingressar na instituição, para uma minimização e/ou atenção especial aos grupos suscetíveis; disponibilidade de um posto-volante dentro da instituição que ofereça todas as vacinas preconizadas pelo Ministério da Saúde aos profissionais de saúde em épocas de campanhas, com a obrigatoriedade de avaliar o esquema vacinal, atualizar a vacinação desses profissionais e mapear um perfil epidemiológico desses profissionais quanto à questão da aceitabilidade das ações de saúde oferecidas pela instituição de sua saúde.

Nesse sentido, sugere-se a inclusão do esquema vacinal anti-hepatite B, com o resultado da imunidade desse profissional para hepatite B, na inspeção de saúde.

Assim, para mapear e promover ações de saúde específica para o grupo de trabalhadores estudado entende-se que se faz necessário estabelecer as diretrizes básicas para a implementação de medidas de proteção à segurança e à saúde dos trabalhadores dos serviços de saúde, alcançando os objetivos propostos.

Há de se pensar na criação de um setor ou serviço de saúde do trabalhador que venha a contemplar diferentes ações voltadas para a saúde do trabalhador, inclusive o que está determinado na NR32 (Martins, Felix e Mamari, 2005).

REFERÊNCIAS

1. BALSAMO, A. C. Estudo sobre os acidentes de trabalho com exposição aos líquidos corporais humanos em trabalhadores da saúde. 2002. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Rio de Janeiro: Fiocruz, 1998.
3. _____. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação de DST/AIDS. Manual de condutas em exposição ocupacional a material biológico. Brasília, 1999. Disponível em: <<http://www.forp.usp.br/restauradora/etica/manuexp.html>>. Acesso em: 16 nov. 2004.
4. FERREIRA, C. T.; SILVEIRA, T. R. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 7, n. 4, p. 473-87, 2004.
5. GUIMARÃES JÚNIOR, J. Biossegurança e controle de infecção cruzada. São Paulo: Santos, 2001.
6. HAAG, G. S. A enfermagem e a saúde dos trabalhadores. 2. ed. Goiânia: AB, 2001.
7. LOPES, C. L. R. et al. Perfil epidemiológico da infecção pelo vírus da hepatite B em profissionais de saúde das unidades de hemodiálise de Goiânia. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical [online], v. 34, n. 6, nov./dez. 2001. Disponível em: <<http://www.scielo.br/cgi-bin/wxis.exe/eah>>. Acesso em: 17 dez. 2004.
8. MARTINS, N.; FELIX, J. P.; MAMARI, L. S. S. NR32 – Para a segurança do profissional de saúde. Jornal Controle de Infecção, n. 59, 2005.
9. MAYERHOFFER, A. S. C. Prevalência de acidentes biológicos ocupacionais em profissionais de saúde do Município de Campos dos Goytacazes – RJ. 2004. Dissertação (Mestrado) – Centro de Pesquisa Odontológica São Leopoldo Mandic, Campinas, 2004.
10. RAPPARINI, C. Implementação de um programa de vigilância e instituição de quimioprofilaxia pós-exposição ocupacional ao HIV no município do Rio de Janeiro. 1999. Dissertação (Mestrado) – Escola de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.
11. _____. Riscos biológicos e profissionais de saúde. Disponível em: <<http://www.riscobiologico.org>>. Acesso em: 10 mar. 2005.
12. _____. Hepatite B. Aspectos Gerais. Disponível em: <<http://www.riscobiologico.org/patogenos.htm>>. Acesso em: 19 ago. 2006.
13. RIO DE JANEIRO. Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro. Relatório de acidentes de trabalho com material biológico referente ao período de 1997 a 2001. Rio de Janeiro, 2001.
14. SOUZA, M. Assistência de enfermagem em infectologia. São Paulo: Atheneu, 2000.
15. VERONESI, R.; FOCA, R. Tratado de infectologia. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 1996. v. 1.

THE NURSING PROFESSIONAL AND THE HEPATITIS B VACCINATION STATUS – OCCUPATIONAL HEALTH ISSUES

AUTHORS:

JOZIANE PINHEIRO

Accredited Nurse, Nursing Department, Hospital Naval Marcílio Dias. Master's Degree in Nursing. Member of NUPENST - Nursing and Occupational Health Research Team –, at Escola de Enfermagem Anna Nery (Anna Nery Nursing School), Department of Public Health Nursing of the Universidade Federal do Rio de Janeiro (Federal University of Rio de Janeiro).

REGINA CÉLIA GOLLNER ZEITOUNE

Associate Professor, Public Health Nursing Department, Escola de Enfermagem Anna Nery (Anna Nery Nursing School), Universidade Federal do Rio de Janeiro (Federal University of Rio de Janeiro). Doctor's Degree in Nursing. Researcher at NUPENST - Nursing and Occupational Health Research Team –, at Escola de Enfermagem Anna Nery (Anna Nery Nursing School), Department of Public Health Nursing of the Universidade Federal do Rio de Janeiro (Federal University of Rio de Janeiro). Researcher for the National Council for Scientific and Technological Development - CNPq.
Vice-diretora da Escola de Enfermagem Anna Nery da Universidade Federal do Rio de Janeiro-RJ

ABSTRACT

This study assesses the vaccination status of nursing professionals in relation to the hepatitis B vaccine, aiming to determine the hepatitis B vaccination status of a nursing team and to discuss implications to the health of these workers. This is a descriptive study with a quantitative approach, carried out in the department of internal medicine of a military hospital in Rio de Janeiro. Our sample included 44 nursing professionals. The data showed that a small, but significant number of the nursing team's professionals that had incomplete vaccination against hepatitis B justified this lack of compliance by saying they did not have enough time to take care of it and did not know the exact number of necessary doses of the vaccine they should take, as reasons for the negligence. The results allowed us to infer that the creation of an occupational health division within the hospital could be one of several useful strategies to manage some issues related to health promotion and prevention of health risks in nursing workers.

Keywords: *vaccination; hepatitis B; nursing; occupational health.*

INTRODUCTION

This study assesses the vaccination status of nursing professionals in relation to the hepatitis B vaccine.

Regarding the workers' safety, it is worth mentioning that the individual protection equipment (IPE) can help to reduce the number of accidents, but it cannot eliminate them, because nursing professionals do not comply with its routine use during their daily tasks. Based on this, it is worth trying to develop a more efficient way to ensure the workers' safety. And why not through their vaccination? The vaccine ensures a 95% immunization rate for healthcare professionals, serving as a safety measure for the worker and bringing benefits for the institution, since the infection risk is lowered.

Regarding the object of this study, we consider this an important issue for nursing professionals, since they spend long hours near patients and are exposed to different risks and therefore they can develop an occupational disease or suffer accidents with biological agents.

Thus, the occupational health is a public health field focused on the study and intervention, whenever necessary, in the work-health relationship. Actions taken to improve workers' health aim to change work processes, taking the health-work relationship in all of its complexity.

Controlling risk factors for the health of these workers and improving their work environment requires the identification of health hazards, which can occur both extrinsically and intrinsically to the workers.

However, it is worth mentioning that, all too often, the professionals do not comply with programs established by occupational health services at the institution. Even with campaigns aiming at raising the health professional's awareness on vaccination for protection against occupational diseases, some professionals do not take the necessary vaccines and become exposed to health hazards due to their contact with contaminated biological materials.

There is no doubt that accident prevention is the key measure for good health. The availability of trained personnel in workplace is crucial, in this sense, highlighting the need to implement permanent education measures to raise the health professionals' awareness on the universal precautions and on the need to use them correctly in their daily work, as the most effective way to prevent infection risk through contaminated biological material.

It is important to emphasize that prophylactic post-exposure measures are not completely effective. Pre-exposure prevention must be seen as the most important measure, because preventing any disease is more effective than treating its effects.

In hospitals or health care facilities, taking adequate precautions with sharps waste helps to prevent many accidents, but some diseases are spread by viruses present in the environment, like the hepatitis B virus, which can remain viable for up to one week.

Having this in mind, the hepatitis B vaccine is recommended for all Brazilian health professionals; however, we think that an immunization program for all health workers is lacking at this time. The existing preventive measures are not enough. They need to go hand in hand with a program aiming at following up and overseeing the workers' health status, with supervision regarding the compliance with the relevant regulations in force. For example, the guidelines set forth in Regulatory Norm 32 could become an additional way to ensure the health workers' safety, if widely applied.

Considering issues on hepatitis B immunization, this study tries to assess the vaccination status of the nursing team and to discuss its implications for these workers' health status.

METHODS

This descriptive study was performed in a military hospital in Rio de Janeiro, with a sample of 44 nursing professionals comprising 11 nurses, 14 nursing technicians and 19 nursing aides.

As an instrument for data collection, we used a form with questions related to the vaccination schedule, distributed to nursing professionals at their workplace, with prior authorization from the hospital's management and prior approval from the Ethics Committee of EEAN/HESFA/UFRJ, according to Resolution No. 196/96 of the National Health Council - CNS (Brazil, 1998).

HEPATITIS B VACCINATION SCHEME

One of the preventive measures for hepatitis infection is the pre-exposure vaccination recommended for health professionals, with a 90-95% effectiveness for immunocompetent adults (Brazil, 2004). Immunity lasts for 15 years or longer, with no need for a boost dose after the vaccination schedule is completed.

The intramuscular vaccine is administered in three doses, in a 0, 1 and 6 months schedule. In adults, the vaccine is administered as a deltoid muscle injection, since the gluteus application is less effective (lower detection of anti-HBs). According to estimates, 15% to 25% of those who do not respond to an initial series of the vaccine, when correctly administered (deltoid muscle) respond to a forth dose and 30% to 50% respond to a new vaccine series.

The third dose can induce a significant response, with the intensity of this correlating with a longer interval between the second and the third doses (Rapparini, 2005).

Administering the complete series is the goal of all immunization schedules, but protective antibodies levels can develop after one single dose of the vaccine in 30% to 50% of healthy adults, and after two doses in 75% of healthy adults (Ferreira e Silveira, 2004).

The protective effect of the hepatitis B vaccine is directly correlated with the level of antibodies developed, with 10 mUI/ml or higher levels being needed for protection. With this level, there is a 80%-100% protection against the clinical disease or against chronic infection with HBV. After the recommended vaccination schedule, approximately 90% of adult vaccinees respond to the vaccine.

The vaccine's effectiveness has been demonstrated in clinical studies with different population groups: risk groups, like sex workers and users of injectable drugs, health workers and children living in areas with high endemic prevalence. These studies show a 85-95% effectiveness rate, in terms of those who developed anti-HBs at levels equal or higher than 10 mUI/ml.

The efficacy of hepatitis B vaccine is about 90-95% in adults with immunocompetency and it does not show toxic effects. Its side effects are rare and mild, including soreness at the injection site (3 to 29%), low-grade fever in the first 48 to 72 hours after the injection (1 to 6%) and, exceptionally, allergies to some components present in the vaccine, with antibodies production caused by vaccination being correlated with immunity (Guimarães Jr., 2001).

The safety of the recombinant vaccine has been established by clinical studies with thousands of people, and later, its safety was firmly proven, after millions of doses applied worldwide (Rapparini, 2005).

The most common side effects of the vaccine are mild to moderate pain at the injection site, with possible erythema, swelling and induration at the site for 1 to 2 days in up to 20% of vaccinees (Rapparini, 2005).

Systemic manifestations are reported in less than 1% of vaccinees and include fever, headache, fatigue and low abdomen discomfort. Hypersensitivity reactions can occur in some individuals with hypersensitivity to yeast. Anaphylactic reactions are rare in the literature, occurring in a 1:600000 ratio, according to the American body in charge for surveilling post-vaccination side effects.

Under this perspective, there are reports of erythema nodosum, glomerulonephritis, polyarthralgia and polyarthritis. The pathogenesis of these reactions seems to be related to the immune complexes, simi-

lar to what occurs in natural infection. In spite of some cases of Guillan-Barré syndrome and multiple sclerosis after the hepatitis B vaccination, a causal association cannot be established.

It is worth mentioning that individuals who develop severe allergy problems (anaphylaxis) after receiving the hepatitis B vaccine or develop an allergic reaction to any component of the vaccine should not receive any dose of this vaccine.

Immunodeficient health workers should receive a booster dose (i.e. a forth dose) of the vaccine, and those who did not complete the vaccination schedule should receive the third dose as soon as possible, with no need to restart the series, because the immune "memory" is already established (Veronesi & Foca, 1996).

RESULTS AND DISCUSSION

Our results show the vaccination status of nursing professionals, their reasons for not completing the series and the implications for their health.

Table 1 – Hepatitis B vaccination status

Status	Freq.	%
No dose	04	9.8
1 dose	02	4.8
2 doses	04	9.8
3 doses	34	77.3
Total	44	100.0

Among the nursing team, 19.6% of the workers had an incomplete vaccination schedule and 4.8% had not taken any dose of the hepatitis B vaccine, with 26.4% of our sample with an incomplete immunization schedule. With this vaccine schedule and considering that some nursing professionals might be exposed to the virus, it is clear that HBV is a possibility in their workplace.

It is important that nursing professionals be immunized against the hepatitis B through vaccination and not through the contact with a patient infected with this virus. With a direct contact with the virus, these professionals can be infected and develop immunity to the virus, but they can also get the virus, fail to develop immunity and get the disease.

To corroborate these data, the cleaning team leads the group of non-vaccinated workers, (47.6%), followed by lab workers (34.0%), nursing technicians (31.0%), trainees (23.6%), nurses (21.4%), physicians (17.6%), and dentists (9.9%) (Rio de Janeiro, 2001).

The number of healthcare professionals without any vaccination for hepatitis B is very high and the complete schedule among nursing professionals is very low. Given this, there is a high risk of infection with HBV in the workplace.

Aiming at showing the risks for healthcare workers, Carvalho (2004) found that 50% (23) of the nurses; 63.29% (28) of the technicians and 70% (75) of the nursing aides had a complete HBV vaccination series; 8.2% had no dose and 27% had an interrupted series, although 94% answered that three doses would be required for their total protection.

In that study, only 35.42% of these healthcare professionals had received the three doses of hepatitis B vaccine (Bálsamo, 2002).

Other study found that, among those healthcare workers who had suffered an accident with possible contamination, 52.12% were either totally unprotected (no vaccine) or had an incomplete series of doses (Mayerhoffer, 2004). These results show that half of the health professionals were either not immunized against hepatitis B as a preventive measure or had an incomplete immunization schedule.

Thus, results of that study showed that a group of nursing professionals was still behind their vaccination schedule, and this leads us to the conclusion that these professionals are unaware of the importance of being immunized or they lack knowledge on the risk factors in their daily tasks.

The risk of infection with hepatitis B by a health professional is approximately 100 times higher than the risk of being infected with HIV and 10 times higher than the possibility of being infected by the hepatitis C virus (Rapparini, 2006). The number of virus particles per milliliter of blood can reach 1,013. Besides, this is an extremely unstable virus, which can remain viable on surfaces for up to one week.

Thus, considering the risk of nursing professionals for infection with hepatitis B through sharps waste and contaminated surfaces, as well as the time that these professionals spend with patients, we could argue for the absolute necessity of complete immunization for these health care providers.

Under this perspective, to ensure a lower risk of infection and contamination by these professionals, the vaccination schedule should be completed prior to their job admittance, something uncommon in Brazil (Rapparini, 2006). Education campaigns on the nosocomial disease prevention (vaccination, use of individual protection equipment) targeting these professionals might be key to lower the infection and spreading of some infectious diseases.

It is a well-know fact that the risk for infection and spreading of infectious diseases is higher in hospitals – both the patient and the healthcare professionals are more exposed to certain infectious diseases, and both can spread diseases (Rapparini, 1999). The risk of being infected depends not only on the type of exposure, pathogenicity of the infectious agent and post-infection prophylaxis, but also on the local prevalence and on the worker's susceptibility.

Thus, it is important to develop strategies to prevent these professionals from performing their job activities without a complete vaccination schedule.

The hepatitis B pre-exposition vaccination is the main prevention measure for occupational hepatitis B among healthcare professionals (Rapparini, 1999). Ideally, the vaccine should be received before a health care provider (a professional or a trainee) starts working at healthcare institutions.

The risk of acquiring the hepatitis B virus among healthcare professionals is about three to five times higher than among the general community. Thus, the routine vaccination should be mandatory for every professional under a potential risk of getting in contact with blood or its byproducts, with patients' secretions and in accidents involving contaminated material. The vaccine is effective for up to 90% of vaccinees. It is well accepted, has few side effects and reactions at the injection site are rare (Souza, 2000).

Thus, the nursing team's vaccination schedule should be complete

and the company/institution should ensure compliance with this vaccination series, in order to protect their workers' health.

This aspect is a calling for compliance with the legislation requiring that all healthcare institutions create an occupational health service, and that this legislation be applied not only to legally registered professionals, but to every health worker, regardless of their work situation and their position.

Table 2 – Reasons for incomplete hepatitis B immunization

Reasons	Freq.	%
Forgetting to take the doses	01	10.00
Difficulty of access to vaccine	02	20.0
Lack of time	05	50.0
Ignorance as to the complete schedule	02	20.0
Total	10	100.0

In Table 2, the main reason stated for not completing the vaccination schedule was lack of time (50%).

It is worth noticing that most of these professionals work in the military and that their work schedule is fixed, with 24 hours on call and 48 hours off duty. Fort-eight hours off duty would not be enough to complete the vaccination schedule? If the complete vaccination schedule were mandatory for the job, would these professionals find the time to receive the required doses? Likewise, we should ask if this neglect is due to tiredness after work or to the lack of time when on call. In this case, maybe we need to perform the vaccination routine where the team is, in the very departments where these professionals work.

The situation revealed by this study makes us ponder: healthcare workers do care for others, but forget about caring for themselves. In light of these findings, we think that it would be useful to give these workers greater access to vaccines at their workplace, through the creation of on-site occupational healthcare services and through mandatory immunization. Otherwise, it should be required for the military during their regular physical exams and for civilian workers before they start working at a health care facility.

Faced with the importance of this issue, the institution should create strategies to ensure 100% of immunization for the healthcare workers. Although it is outside the scope of this study, we emphasize the need for the institutions to extend this proposal for other professionals that may be directly or indirectly susceptible to hepatitis infection due to their work conditions – for example, lab workers, cleaning teams, among others.

In addition, a vaccination program with a high level of immunization is essential, if we are to lower or extinguish hepatitis B among nursing professionals. Adaptations to local circumstances may be needed.

Promoting the need to be immunized should become a habit, because new hirings happen in an ongoing basis throughout the departments. Thus, if every nursing worker were required to receive the complete vaccination schedule upon their admittance, there would not be any excuse like lack of time, forgetting, and so on, regarding hepatitis B vaccines.

Face with this reality, we must create strategies to encourage the complete vaccination schedule by these professionals, in spite of their excuses or reasons for neglecting preventive and health-promoting strategies (Haag, 2001).

Hepatitis B vaccine is commercially available since 1982, and since then it is recommended to all healthcare professionals; thus, there is no valid excuse for negligence in taking all doses (Lopes *et al.*, 2001).

There is a need to highlight the importance of immunization, in addition to other preventive measures for hepatitis B. Immunization is a safe and effective method to prevent infection by the hepatitis virus (Rapparini, 1999).

Our study showed the clear need for promoting education campaigns for these professionals, aiming at keeping them aware of the need to use adequate protection equipment in a continuous basis and to get immunization against hepatitis B virus.

We would like to emphasize that, after finding out a significant number of healthcare workers without the complete vaccine schedule, the author immediately took action and followed-up these cases, in the sense of instructing these workers so that they would start or resume their vaccine schedule. Being a hospital worker was something that helped her to implement this intervention.

Results shown in table 2 lead us to the conclusion that the chance of being infected by hepatitis B virus through percutaneous exposure is significantly higher than for being infected by HIV, with a contamination as high as 40% when the patient is Hbsag-reactive (Rapparini, 1999).

Thus, we can say that although the risk of acquiring hepatitis B is higher than the risk of being infected with HIV, healthcare professionals can protect themselves from hepatitis B by getting the hepatitis B vaccine and taking measures to receive the required doses. This is different from the HIV case, for which we don't have a vaccine at this time.

CONCLUSION

This study reached the goals set forth at its inception, by finding that most of the nursing professionals, but not 100% of them, had completed the vaccination schedule for hepatitis B, and that most of those who did not have the three doses stated that the main reason for this was a lack of time.

Since hepatitis B is an important public health problem, we think that it is crucial to implement a continuous education program to raise the awareness on the importance of being immunized among the healthcare workers.

Under this perspective, we must publish these results and to discuss the vaccination needs in an education program targeted to a 100% vaccination.

This study raises a concern for the health of these workers, which we consider priority, more so than job-related accidents, which have been discussed in several studies. Preventing occupation hazards is crucial to good work practices and is directly related to the quality of job performance; thus, promoting the workers' health is fundamental in all senses.

Infectious diseases can be prevented through immunization, and this is an effective and low-cost prevention measure, which is easy to manufacture, brings great results and provides excellent safety profile. An important prevention opportunity is missed when nurses fail to take advantage of the immunization offered. It is not enough to have the

vaccine available. We should strive to minimize the lack of information and negligence among the population, more so among the healthcare professionals, if we are to lower the prevalence of this disease.

There are some possible prevention programs for hepatitis B at the workplace, such as: the implementation of an education program linked to a program to survey the epidemiologic profile of healthcare workers at the site and for those who are hired, in order to minimize these groups' susceptibility to infection and to give them special attention; the availability of an on-site vaccination service to administer all vaccines required by the Ministry of Health during the regular vaccination campaigns, with mandatory supervision all health care workers vaccination status and mapping of the epidemiological profile of these workers, to assess their acceptance of health measures offered by their institutions.

In this sense, we suggest the inclusion of the hepatitis B vaccination, together with these professionals' immunity status regarding hepatitis B, in the admittance process for hirings.

Thus, we think we should establish some basic guidelines to implement occupational safety and health protection measures to all healthcare workers, in order to map and to promote specific health-related actions and to conquer our purposes.

We should develop an occupational health department or service to implement the various actions proposed, aiming to improve workers' health, including the provisions of the Regulatory Act 32 (Martins, Felix & Mamari, 2005).

REFERENCES

1. BALSAMO, A. C. Estudo sobre os acidentes de trabalho com exposição aos líquidos corporais humanos em trabalhadores da saúde. 2002. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Rio de Janeiro: Fiocruz, 1998.
3. _____. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação de DST/AIDS. Manual de condutas em exposição ocupacional a material biológico. Brasília, 1999. Available at: <<http://www.forp.usp.br/restauradora/etica/manuexp.html>>. Accessed in: Nov 16, 2004.
4. FERREIRA, C. T.; SILVEIRA, T. R. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 7, n. 4, p. 473-87, 2004.
5. GUIMARÃES JÚNIOR, J. Biossegurança e controle de infecção cruzada. São Paulo: Santos, 2001.
6. HAAG, G. S. A enfermagem e a saúde dos trabalhadores. 2. ed. Goiânia: AB, 2001.
7. LOPES, C. L. R. et al. Perfil epidemiológico da infecção pelo vírus da hepatite B em profissionais de saúde das unidades de hemodiálise de Goiânia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* [online], v. 34, n. 6, nov./dez. 2001. Available at: <<http://www.scielo.br/cgi-bin/wxis.exe/eah>>. Accessed in: Dez 17, 2004.
8. MARTINS, N.; FELIX, J. P.; MAMARI, L. S. S. NR32 – Para a segurança do profissional de saúde. *Jornal Controle de Infecção*, n. 59, 2005.
9. MAYERHOFFER, A. S. C. Prevalência de acidentes biológicos ocupacionais em profissionais de saúde do Município de Campos dos Goytacazes – RJ. 2004. Dissertação (Mestrado) – Centro de Pesquisa Odontológica São Leopoldo Mandic, Campinas, 2004.
10. RAPPARINI, C. Implementação de um programa de vigilância e instituição de quimioprofilaxia pós-exposição ocupacional ao HIV no município do Rio de Janeiro. 1999. Dissertação (Mestrado) – Escola de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.
11. _____. Riscos biológicos e profissionais de saúde. Available at: <<http://www.riscobiologico.org>>. Accessed in: Mar 10, 2005.
12. _____. Hepatite B. Aspectos Gerais. Available at: <<http://www.riscobiologico.org/patogenos.htm>>. Accessed in: Aug 19, 2006.
13. RIO DE JANEIRO. Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro. Relatório de acidentes de trabalho com material biológico referente ao período de 1997 a 2001. Rio de Janeiro, 2001.
14. SOUZA, M. Assistência de enfermagem em infectologia. São Paulo: Atheneu, 2000.
15. VERONESI, R.; FOCA, R. Tratado de infectologia. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 1996. v. 1.

CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA, MOLECULAR E EPIDEMIOLÓGICA DE AMOSTRAS DE *Acinetobacter* spp. ISOLADAS EM UM HOSPITAL GERAL NA CIDADE DO RIO DE JANEIRO

AUTORES:

CARLA CALLEGÁRIO REIS BASTOS

CRF-RJ 5005

Farmacêutica Bioquímica pela Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

Especialista em Bacteriologia pelo Instituto de Microbiologia Professor Paulo de Góes - UFRJ

Mestre em Microbiologia pelo Instituto de Microbiologia Professor Paulo de Góes - UFRJ

ELIEZER MENEZES PEREIRA

Doutorando do Instituto de Microbiologia Professor Paulo de Góes - UFRJ

VALÉRIA MIGUELOTE KOKIS

Doutoranda do Instituto de Microbiologia Professor Paulo de Góes - UFRJ

ANDRÉ NOGUEIRA OLENDZKI

Chefe do Setor de Microbiologia do HNMD

MARIA SANTOS MELLO

Bióloga do Setor de Microbiologia do HNMD

KÁTIA REGINA NETTO DOS SANTOS

Chefe do Laboratório de Infecção Hospitalar do Instituto de Microbiologia Professor Paulo de Góes - UFRJ

RESUMO

Acinetobacter spp. é um patógeno oportunista que causa sérias infecções em pacientes imunocomprometidos e apresenta grande capacidade de sobrevivência em ambientes hospitalares. A emergência de cepas multirresistentes de *Acinetobacter* spp. observada nos últimos anos no Hospital Naval Marcílio Dias, um hospital terciário, localizado na cidade do Rio de Janeiro, culminou com o isolamento de amostras resistentes aos carbapenemas. Os objetivos do trabalho foram: (a) identificar as diferentes espécies de *Acinetobacter* spp. isoladas entre abril de 2004 e março de 2005, e avaliá-las quanto à susceptibilidade aos antimicrobianos, através de microdiluição automatizada em caldo (MAC) e difusão a partir do disco (DD) e determinar as concentrações mínimas inibitórias (CMI) para imipenem (IMI), meropenem (MER) e ampicilina/sulbactam (A/S) pelo teste E; (b) verificar a produção de metalo- β -lactamases através dos testes de disco-aproximação (DA) e de Hodge, e detectar o gene das metalo- β -lactamases (MBL) IMP-1 (*blaIMP-1*) por PCR; e (c) determinar a diversidade clonal entre as amostras através de PFGE. Foram avaliadas 112 amostras de *Acinetobacter* spp., sendo 100 de *A. baumannii* (ACB), 9 de *A. lwoffii* e 3 de *A. haemolyticus* (ACH). As taxas de resistência em ACB foram 15% e 17% para IMI e MER, respectivamente. O método de MAC mostrou maior resistência aos oito antimicrobianos testados do que o método de DD, além de ter apresentado maior concordância com o teste-E para IMI (100%) e MER (86,3%). Entre as 20 amostras resistentes aos carbapenemas, 95% foram positivas para pelo menos um dos testes de MBL. O gene *blaIMP-1* foi detectado apenas em duas amostras de ACH, que pertenciam ao mesmo genótipo. A maioria (95%) das amostras de ACB resistentes aos carbapenemas pertencia ao mesmo genótipo A. O uso prévio de antimicrobianos e a presença de algum dispositivo invasivo foram fatores frequentes entre os pacientes infectados por amostras de *Acinetobacter* spp. resistentes aos carbapenemas.

Palavras-chave: *Acinetobacter*; caracterização fenotípica; susceptibilidade aos antimicrobianos; diversidade clonal.

INTRODUÇÃO

O gênero *Acinetobacter* pertence à família Moraxellaceae (Schrecknberger *et al.*, 2003), sendo cocobacilos Gram-negativos, aeróbios estritos, não produtores de esporos, imóveis, oxidase negativa e catalase positiva que crescem bem em meios sem suplementos nutricionais especiais, entre 15 e 30°C, produzindo colônias circulares, convexas, lisas, com bordas definidas, variando de transparentes a levemente opacas, com coloração de amarelo pálido a branco acinzentado e tamanho de cerca de 0,5 a 2,0 mm, após 24 horas de incubação (Bouvet e Grimont, 1986). O gênero possui ampla distribuição na natureza e em ambientes hospitalares, sobrevivendo em superfícies secas por períodos que variam de horas a meses. As amostras resistentes aos antimicrobianos sobrevivem por maiores períodos em ambientes secos do que as sensíveis em ambientes úmidos, como observado em estudo conduzido por Wendt e colaboradores, em 1997. Sua pouca exigência nutricional facilita sua permanência em superfícies inanimadas, tanto secas quanto úmidas, existentes nesse ambiente, tais como fórmica e equipamentos de assistência ventilatória o que, junto com condições predisponentes do hospedeiro, contribui para o seu papel como agente de infecção hospitalar (Arnoult e Flaherty, 1996). Esse gênero está incluído no grupo dos bacilos Gram-negativos não-fermentadores (BGNF) e possui algumas características que podem contribuir para a virulência de cepas envolvidas com infecções, como hidrofobicidade, cápsula polissacarídica, fímbrias, enzimas hidrolíticas, sideróforos, lipopolissacarídeo (LPS) e slime (Bergogne-Berenzin, Joly-Guillou e Towner, 1996).

Lewis e colaboradores, em 2000, apresentaram resultados do programa SENTRY de prevalência e vigilância antimicrobiana, computando dados coletados em 1998, na América Latina, de 712 amostras bacterianas isoladas, e demonstraram que *P. aeruginosa* era o patógeno mais frequente em pneumonias hospitalares, com 26,8% de isolamento, enquanto *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella* spp. eram o segundo (24,0%) e o terceiro (12,1%), seguidos pelo *Acinetobacter* spp. com 10,5%. *A. baumannii* começou a apresentar-se como um problema em hospitais quando perdeu sua grande susceptibilidade aos antimicrobianos (Borgmann *et al.*, 2004) sendo, dentro do gênero, a espécie de maior importância em infecções hospitalares não só por sua maior prevalência como também por sua maior patogenicidade (Bergogne-Berenzin e Towner, 1996).

Sua habilidade de persistir em ambientes e dispositivos hospitalares é um dos maiores desafios para o controle de sua disseminação (Poirel *et al.*, 2003) e foi bem documentada em trabalhos sobre a formação de biofilme em materiais usados na confecção de dispositivos implantados (Tomaras *et al.*, 2003). Borgmann e colaboradores (2004) relataram um surto, ocorrido durante dois meses, ocasionado por amostras multirresistentes de *A. baumannii* isoladas em unidade cirúrgica, onde ficou evidenciado que o paciente índice, operado devido a uma fascite necrotizante, serviu de fonte para os dois pacientes seguintes, operados na mesma sala de cirurgia. Estes por sua vez, foram submetidos a várias revisões cirúrgicas que possibilitaram a disseminação para outros 11 pacientes. A revisão dos procedimentos padrões de controle de infecção hospitalar promoveu a interrupção do surto. Em um estudo de caso-controle realizado por Tomas e colaboradores (2005) os principais fatores de risco para aquisição de *A. baumannii* multirresistente fo-

ram a presença de cateter intravascular, traqueostomia ou intubação e a administração prévia de imipenem, vancomicina ou amicacina. A análise dos dados pelo método de regressão logística definiu como variáveis preditoras para infecção e/ou colonização por *A. baumannii* multirresistente a presença de cateter e uso prévio de imipenem.

Com a emergência da enzima β -lactamases-lactamase de espectro estendido (ESBL) na Alemanha, em amostras de *Klebsiella pneumoniae* (Knothe *et al.*, 1983), o tratamento antimicrobiano nessas infecções começou a ser realizado com um carbapenema, fato este que tem sido associado ao surgimento de amostras de *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa* e *Stenotrophomonas maltophilia* resistentes a essa classe (Rupp e Fey, 2003). Em 1991, foi isolada a primeira amostra de *A. baumannii* resistente aos carbapenemas em um hospital nos Estados Unidos (Go *et al.*, 1994). Nos anos seguintes diversos estudos demonstraram a presença de *A. baumannii* resistente aos carbapenemas em hospitais espalhados pelo mundo (Gales *et al.*, 2001; Towner, Gee e Boswell, 2002; Gales *et al.*, 2003; El Shafie, Alishaq e Garcia, 2004). Em maio de 1998, amostras de *A. baumannii* panresistentes foram recuperadas de espécimes clínicos no National Taiwan University Hospital por Hsuesh e colaboradores (2002). Em 2002, entre 128 amostras de *A. baumannii* obtidas em hospitais da América Latina pelo programa MYSTIC (Kiffer *et al.*, 2004), foram observados níveis de resistência aos carbapenemas na ordem de 27%, maiores que os observados na América do Norte, no estudo de Kuti e colaboradores, em 2004, que encontraram 18,6% e 13,6% de resistência para meropenem e imipenem, respectivamente.

Cepas resistentes usualmente adaptam-se melhor em unidades hospitalares, apresentando melhor capacidade de sobrevivência e disseminação do que cepas selecionadas aleatoriamente (Cosgrove e Carmeli, 2003). A emergência de cepas multirresistentes aumenta não só a morbidade e mortalidade (Smolyakov *et al.*, 2003), como também os custos com os medicamentos destes pacientes durante a internação, chegando a valores de US\$29,839 para um paciente infectado com *A. baumannii*, contra US\$17,315 para um paciente apenas colonizado por esse microrganismo (Weingarten *et al.*, 1999).

A resistência em *Acinetobacter* spp. pode ser mediada por mais de um processo, como a redução no número de proteínas de membrana externa, a ação da bomba de efluxo e a produção de β -lactamases que hidrolisam penicilinas, cefalosporinas e carbapenemas. Gales e colaboradores, em 2003, relataram o isolamento da primeira amostra de *A. baumannii* produtora de metalo- β -lactamases (MBL) semelhante à IMP-1 em São Paulo, na secreção traqueal de um paciente que adquiriu pneumonia hospitalar durante sua internação em um hospital universitário. Além da resistência aos carbapenemas a amostra apresentava resistência plena a ceftazidima e cefepime, resistência intermediária a ampicilina/sulbactam e amicacina, e sensibilidade a ciprofloxacina, gentamicina e aztreonam. Dalla-Costa e colaboradores, em 2003, em Curitiba, isolaram oito amostras de *A. baumannii* sensíveis apenas a polimixina, que apresentava o gene blaOXA-23, responsável pela produção de MBL de classe D. As enzimas β -lactamases, especialmente as de classe B, são responsáveis pela maioria dos relatos de resistência aos carbapenemas em *Acinetobacter* spp., porém as de

classe D também têm sido observadas.

Entre os métodos fenotípicos sugeridos para detecção de amostras resistentes aos carbapenemas encontramos o teste de disco-aproximação, proposto por Arakawa e colaboradores, em 2000, e o teste de Hodge modificado, proposto por Lee e colaboradores (2001). Os mesmos autores propuseram um esquema para detecção das enzimas MBL onde a triagem das amostras resistentes ao imipenem seria feita com o teste de Hodge, modificado com a adição de 140 µg de sulfato de zinco ao disco de imipenem. A confirmação seria realizada utilizando o método de disco-aproximação, proposto por Arakawa e colaboradores (2000) modificado, melhorando a performance do teste (Lee *et al.*, 2003). Walsh e colaboradores (2002) utilizaram uma fita de teste-E com imipenem em uma das extremidades da fita e imipenem adicionado de ácido etileno-diamino tetracético (EDTA) na outra extremidade, e outro que segue o mesmo princípio só que usando ácido mercaptoacético de sódio (AMP) como agente quelante. Gales e colaboradores, no Brasil, detectaram uma MBL através do teste-E que apresentou uma redução de 64 vezes na CMI do imipenem quando este estava associado ao EDTA. Outro teste fenotípico é o proposto por Young e colaboradores (2002), onde o resultado foi considerado positivo para amostras de *Acinetobacter* spp. produtoras de MBL quando o halo de inibição do disco de imipenem adicionado de EDTA era maior ou igual a 17 mm.

A determinação da relação clonal entre amostras de *Acinetobacter* spp. é de grande importância na montagem de uma estratégia de controle de infecções por esse patógeno necessitando sua investigação epidemiológica da combinação de diferentes métodos de tipagem para uma adequada diferenciação entre as cepas. Entre as técnicas já utilizadas, temos o antibiograma (Joshi *et al.*, 2003) e o Pulsed Field Gel Electrophoresis (PFGE) (Seifert *et al.*, 1994; Pimentel *et al.*, 2005). No Brasil, Dalla-Costa e colaboradores (2003) relataram um surto em dois hospitais gerais da cidade de Curitiba, Paraná, causado por *A. baumannii* sensível apenas à polimixina. A caracterização molecular das oito amostras resistentes revelou o mesmo padrão genotípico, tendo sido detectado o gene blaOXA-23, responsável pela produção de β -lactamases de classe D, nessas amostras. A CMI encontrada para os carbapenemas foi ≥ 32 µl/ml em todas as oito amostras. Entre os oito pacientes infectados e tratados com polimixina, cinco evoluíram para óbito.

No Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD), como em todo hospital terciário com grande número de leitos, a transferência dos pacientes entre as diversas unidades de internação tem se tornado um problema quando o paciente está colonizado ou infectado por microrganismos multirresistentes. Um aumento no número de casos de infecção por *Acinetobacter* spp. ocorreu na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) do HNMD e, associado a esse fato, as amostras de *Acinetobacter* spp. apresentaram um padrão de resistência mais amplo, tendo culminado com o isolamento de amostras resistentes aos carbapenemas no início de 2004. Assim, um estudo envolvendo a caracterização de amostras de *Acinetobacter* spp. multirresistentes isoladas de pacientes internados no HNMD, principalmente em relação à resistência aos carbapenemas e aos genótipos prevalentes contribuiu para a compreensão dos aspectos que levaram ao aumento de casos por esse patógeno no hospital, auxiliando no direcionamento de

medidas de controle e prevenção importantes e necessárias para a contenção da prevalência do patógeno em níveis aceitáveis.

OBJETIVOS

O objetivo geral do estudo foi avaliar a prevalência de amostras de diferentes espécies de *Acinetobacter* spp. isoladas de infecção e/ou colonização de pacientes internados no HNMD, correlacionando com a susceptibilidade aos carbapenemas e com os genótipos encontrados.

Objetivos específicos: a) identificar as diferentes espécies de *Acinetobacter* spp. isoladas e avaliá-las quanto à susceptibilidade aos antimicrobianos utilizados na rotina, através dos métodos de microdiluição automatizada em caldo (MAC) e difusão a partir do disco (DD) e determinar as concentrações mínimas inibitórias para os antimicrobianos imipenem, meropenem e ampicilina/sulbactam; b) verificar a produção de enzimas metalo- β -lactamases (MBL) através dos métodos de disco-aproximação e de Hodge e detectar o gene da metalo- β -lactamase IMP-1 (blaIMP-1) por PCR; e c) verificar a diversidade clonal entre amostras de *Acinetobacter* spp. através da técnica de PFGE.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo retrospectivo de casos de infecção ou colonização por amostras de *Acinetobacter* spp. durante o período de abril de 2004 a março de 2005, no HNMD, uma instituição terciária de grande porte, militar, localizada na cidade do Rio de Janeiro, que possuía, à época, 532 leitos, sendo 35 de terapia intensiva geral, cirúrgica, cardíaca e infantil. Os critérios de infecção e colonização definidos pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar foram aqueles estabelecidos pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (Garner *et al.*, 1988). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HNMD, sob o número 1392-CEP/Hospital Universitário Pedro Ernesto.

Foram analisadas 136 amostras de *Acinetobacter* spp. isoladas durante o período de abril de 2004 a março de 2005, a partir de diferentes sítios de colonização ou infecção de pacientes internados no HNMD. Os microrganismos foram inicialmente classificados como pertencentes ao gênero *Acinetobacter* através do aspecto morfo-tintorial e das provas de crescimento em ágar MacConkey segundo Bouvet e Grimont (1986). Os testes de catalase, oxidase e mobilidade foram realizados segundo Chapin e Lauderdale (2003) e Mac Faddin (1976). Os testes bioquímicos complementares para confirmação do gênero *Acinetobacter* e a sensibilidade aos antimicrobianos por MAC foram realizados utilizando-se painéis cromogênicos, convencionais de identificação do sistema automatizado MicroScan WalkAway 96 (DADE Behring, Sacramento, CA, EUA) segundo técnica preconizada pelo fabricante. O controle de qualidade foi realizado através de testes mensais das cepas *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. coli* ATCC 25922 e *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, que foram comparados com padrões estabelecidos pelo CLSI (2005) existentes no banco de dados do equipamento.

Em seguida, as amostras de *Acinetobacter* spp. foram transferidas para o Laboratório de Infecções Hospitalares do Instituto de Microbiologia Prof. Paulo de Góes, na UFRJ e armazenadas sob a forma

de suspensões densas em leite desnatado Molico (Nestlé, Araçatuba, São Paulo, Brasil) a 10% (p/v) acrescido de glicerol a 10% (v/v) a temperatura de -20°C. Foram realizados os testes de DD segundo o procedimento definido pelo CLSI (2005). Foram avaliados os mesmos antimicrobianos da MAC: ampicilina (30 µg), ampicilina/sulbactam (10/10 µg), cefepime (30 µg), ceftazidima (30 µg), ciprofloxacina (5 µg), imipenem (10 µg), meropenem (10 µg) e ticarcilina/clavulanato (75/10 µg).

Para o teste de difusão em gradiente de concentração (teste-E), foram utilizadas fitas de celogel (AB Biodisk, Solna, Suécia) apresentando gradientes de concentração do antimicrobiano segundo o definido pelo CLSI (2005), tendo como controles as cepas *P. aeruginosa* ATCC 27853 e *Acinetobacter* spp. ATCC 19606. Foram avaliados apenas os antimicrobianos imipenem, meropenem e ampicilina/sulbactam.

Para a detecção da produção de enzimas da classe das MBL foram utilizadas as amostras de *Acinetobacter* spp. que se mostraram resistentes ao imipenem ou meropenem pelo teste de MAC ou teste-E. O método de disco-aproximação foi realizado segundo Arakawa e colaboradores (2000), com modificações, utilizando ceftazidima (30 µg) e imipenem (10 µg). Foram consideradas produtoras de MBL as amostras que apresentaram aumento no halo de inibição do disco de imipenem ou ceftazidima próximo do disco de EDTA se comparado com o disco do respectivo antimicrobiano que foi colocado a uma distância de 20 mm. O mesmo procedimento foi realizado com o AMP como quelante. Foi utilizada como controle positivo do teste a cepa *A. baumannii* ATCC 48695 produtora da MBL IMP-1, gentilmente cedida pela Dra. Ana Gales (USP, São Paulo, SP). Como controle negativo do teste foi utilizada a cepa *Acinetobacter* spp. ATCC 19606.

A detecção das enzimas MBL pelo método de Hodge foi realizada segundo Lee e colaboradores (2001), com modificações. A detecção das MBL foi verificada através da distorção no halo de inibição da cepa *E. coli* ATCC 25922 na área próxima à estria da amostra a ser testada. A fim de assegurar a padronização do método foi utilizada como controle a cepa *A. baumannii* ATCC 48695. Como controle negativo do teste foi utilizada a cepa *Acinetobacter* spp. ATCC 19606.

Para a detecção do gene blaIMP-1, codificador da enzima MBL IMP-1, ou de suas variantes IMP-3 e IMP-6, a liberação do DNA bacteriano foi realizada de acordo com Nunes e colaboradores (1999). A detecção foi realizada através da técnica de PCR, conforme descrito por Senda e colaboradores (1996). Os oligonucleotídeos IMP-1 F (CTACCGCAGCAGAGTCTTTGC) e IMP-1 R (GAACAACCAAGTTTGCCTTACC) (Gales *et al.*, 2003) foram utilizados para detecção de um fragmento de 587 pb. Os produtos amplificados foram submetidos à eletroforese em gel de agarose a 1,5% em TBE, a 80 V por 1:30h. O gel foi corado posteriormente com solução de brometo de etídio (0,5 µg/ml) e fotografado sob luz ultravioleta. Como padrão de DNA para a corrida eletroforética foi utilizado 100 pb DNA ladder (Biotools).

A análise dos perfis de fragmentação do DNA cromossômico das amostras de *Acinetobacter* spp. foi realizada através da técnica de eletroforese em gel de agarose em campo pulsado (PFGE, Pulsed Field Gel Electrophoresis) empregando-se o protocolo descrito por Seifert e colaboradores (2005), com modificações. Os fragmentos de restrição foram separados num sistema de eletroforese em campo pulsado (CHEF DR III System; Bio Rad La-

boratories, Richmond, CA, EUA) e, ao final, o gel foi fotografado e sua imagem avaliada. As diferenças foram analisadas, inicialmente, pela comparação visual das bandas formadas. As amostras foram consideradas relacionadas se diferiram por não mais que três bandas, possivelmente relacionadas se diferiram por quatro a seis bandas e, não relacionadas, se diferiram por mais que seis bandas (Tenover *et al.*, 1995). Posteriormente, foram analisadas através do método automatizado empregando-se o programa Molecular Analyst Fingerprint Plus (versão 1.12, Image Analysis System – Bio Rad Laboratories).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir de 112 pacientes internados no HNMD, entre abril de 2004 e março de 2005, foram isoladas 136 amostras de *Acinetobacter* spp., sendo 124 de *A. baumannii*, 9 de *A. lwoffii* e 3 de *A. haemolyticus*. Todas as 136 amostras de *Acinetobacter* spp. incluídas no estudo foram identificadas pelo sistema Walk Away 96 (DADE Behring) gerando 15 bionúmeros diferentes. O bionúmero mais frequente das 124 amostras de *A. baumannii* foi o de código 1, observado em 41 (33,2%) amostras, seguido pelo bionúmero de código 2 com 25 (20,2%) amostras, pelo de código 3 com 16 (12,9%) e pelo código 4 com 11 (8,9%). Apesar dessa aparente diversidade, em um grande percentual de amostras (75,2%) pudemos observar apenas quatro biotipos, demonstrando que amostras desse patógeno apresentam uma certa uniformidade em características fenotípicas. As nove amostras de *A. lwoffii* apresentaram 8 perfis bioquímicos diferentes, sendo duas amostras pertencentes ao perfil 1. Entre as 3 amostras de *A. haemolyticus* foram encontrados dois perfis bioquímicos diferentes, sendo que as duas amostras resistentes aos carbapenemas possuíam o mesmo bionúmero.

Entre as 100 amostras de *A. baumannii* analisadas, 60 (60%) foram oriundas de pacientes admitidos nas enfermarias, 33 (33%) na UTI e 7 (7%) na UPG. Essas amostras foram obtidas de diferentes sítios, com predominância de amostras respiratórias (43%), seguido por urinárias (31%), bacteriemias (22%), cutâneas (3%) e de sítio cirúrgico (1%).

Todas as 136 amostras de *Acinetobacter* spp. incluídas no estudo foram avaliadas quanto à susceptibilidade a 8 antimicrobianos pelo método da microdiluição automatizada em caldo (MAC) e difusão a partir do disco (DD). Entretanto, para o cálculo da taxa de resistência aos antimicrobianos, apenas uma amostra foi incluída por cada paciente, caso o mesmo apresentasse amostras com o mesmo perfil de susceptibilidade, totalizando 100 amostras de *A. baumannii*, três de *A. haemolyticus* e nove de *A. lwoffii*. Esse procedimento, adotado pelo SCIH, tem por objetivo evitar que amostras com o mesmo perfil, isoladas de um mesmo paciente, alterem o cálculo final das frequências de resistência.

Na tabela 1 estão discriminados os resultados de susceptibilidade aos 8 antimicrobianos, obtidos pelos métodos de MAC e DD. Considerando os perfis de resistência observados individualmente entre as amostras de *A. baumannii*, foram detectadas desde amostras com resistência a todos os antimicrobianos (10,0%) até amostras com sensibilidade a todos os antimicrobianos testados (5,0%). O perfil de multiresistência aos antimicrobianos, com exceção de imipenem, meropenem e ampicilina/sulbactam foi o predominante, observado em 22 (22,0%) amostras. Entre as 112 amostras de *Acinetobacter* spp. avalia-

das quanto à susceptibilidade, 20 (17,9%) foram resistentes aos carbapenemas pelo método de MAC ou pelo teste-E, sendo duas da espécie *A. haemolyticus* e 18 da espécie *A. baumannii*.

Tabela 1: Número de amostras sensíveis a oito antimicrobianos de acordo com o teste de microdiluição automatizada em caldo e difusão a partir do disco em 112 amostras de *Acinetobacter* spp. isoladas no período de abril de 2004 a março de 2005

Nº de amostras susceptíveis									
Espécie (nº de amostras)	Método	IMI	MER	A/S	T/C	AMI	CPE	CAZ	CIP
<i>A. haemolyticus</i> (3)	MAC	1	1	3	3	3	1	1	3
	DD	1	2	3	3	3	2	1	3
<i>A. Iwoffii</i> (9)	MAC	9	9	8	7	8	5	5	7
	DD	9	9	8	7	8	7	7	6
<i>A. baumannii</i> (100)	MAC	85	83	59	32	23	9	14	11
	DD	88	87	80	35	24	24	21	14

MAC: microdiluição automatizada em caldo;
DD: difusão a partir do disco; IMI: imipenem;
MER: meropenem; A/S: ampicilina/sulbactam;
T/C: ticarcilina/clavulanato; AMI: amicacina; CPE: cefepime;
CAZ: ceftazidima e CIP: ciprofloxacina.

A primeira amostra de *Acinetobacter* spp. resistente a um carbapenema no HNMD, isolada de uma amostra de hemocultura de uma criança de 2 anos internada na enfermaria de pediatria do HNMD, foi observada em abril de 2004. Esse fato trouxe maiores preocupações sobre como tratar infecções causadas por um patógeno resistente à classe de antimicrobianos de maior espectro e, normalmente, a última chance no tratamento de infecções graves por bactérias multirresistentes. Durante os meses seguintes 22 outras amostras (três excluídas do cálculo por serem repetidas nos mesmos pacientes), com resistência plena ou intermediária a um ou aos dois carbapenemas, foram isoladas em diferentes unidades de internação desse hospital. Os percentuais de resistência encontrados, neste estudo, para os antimicrobianos, imipenem e meropenem, foram 15% e 17% pela MAC.

Na tabela 2 verifica-se um número maior de amostras de *Acinetobacter* spp. com discordância na interpretação dos resultados na classe dos antimicrobianos-lactâmicos, não carbapenemas, encontrados através dos métodos de MAC e DD.

Tabela 2: Variações encontradas entre os métodos de microdiluição automatizada em caldo e de difusão a partir do disco na determinação de susceptibilidade a oito antimicrobianos em 112 amostras de *Acinetobacter* spp. isoladas no período de abril de 2004 a março de 2005

Nº de amostras com interpretação discordante								
Espécie (Nº de amostras)	IMI	MER	A/S	T/C	CPE	CAZ	AMI	CIP
<i>A. haemolyticus</i> (3)	1	1	0	1	1	0	0	0
<i>A. Iwoffii</i> (9)	0	0	0	7	3	4	0	1
<i>A. baumannii</i> (100)	2	4	24	16	15	11	6	2

MDC: microdiluição em caldo; DD: difusão a partir do disco;
IMI: imipenem; MER: meropenem; A/S: ampicilina/sulbactam;
T/C: ticarcilina/clavulanato; AMI: amicacina; CPE: cefepime;
CAZ: ceftazidima e CIP: ciprofloxacina.

Para uma investigação mais detalhada dos resultados discordantes obtidos pelos métodos de MAC e DD, 80 amostras de *A. baumannii*, resistentes ou sensíveis, foram avaliadas pelo teste-E para a susceptibilidade aos antimicrobianos ampicilina/sulbactam, imipenem e meropenem. A tabela 3 evidencia os percentuais de concordância entre os métodos. Para ampicilina/sulbactam a concordância do teste-E com a MAC foi de 71,3%, e de 87,5% com a DD. Os resultados de MAC para imipenem (100%) e meropenem (86,3%) mostraram maior concordância com o teste-E do que os da DD, 97,5% e 83,8%, respectivamente.

Tabela 3: Concordância entre a interpretação dos resultados obtidos pelos métodos de microdiluição automatizada em caldo e difusão a partir do disco em relação ao teste-E para os antimicrobianos ampicilina/sulbactam, imipenem e meropenem em 80 amostras de *Acinetobacter baumannii* analisadas

Nº (%) de amostras concordantes com o teste-E					
A/S		IMI		MER	
MAC	DD	MAC	DD	MAC	DD
57 (71,3)	70 (87,5)	80 (100,0)	78 (97,5)	69 (86,3)	67 (83,8)

MAC: microdiluição automatizada em caldo;
DD: difusão a partir do disco; A/S: ampicilina/sulbactam;
IMI: imipenem e MER: meropenem.

O teste-E mostrou 100% de concordância com os métodos de MAC e DD para os três antimicrobianos testados, nas duas amostras de *A. haemolyticus* resistentes aos carbapenemas. Essa concordância pode ser explicada pela expressão do gene IMP-1, caracterizando resistência plena aos carbapenemas. As amostras de *A. Iwoffii* não foram testadas através deste método. Esse fato se apresenta mais evidente quando observado entre as 18 amostras de *A. baumannii* resistentes aos carbapenemas, onde a discordância na interpretação como sensível, intermediário ou resistente foi observada nos cinco β -lactâmicos testados (tabela 4), reforçando a importância da utilização de mais de um método para concluir por resistência ou sensibilidade a esses antimicrobianos, visando auxiliar na indicação do antimicrobiano a ser prescrito.

Tabela 4: Variações observadas nos resultados do método de microdiluição automatizada em caldo e difusão a partir do disco em relação ao teste-E para as 18 amostras de *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenemas

Nº de amostras em cada categoria													
Método	IMI			MER			A/S			CEF			CAZ
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	
MAC	3	8	7	1	3	14	5	0	13	1	11	6	1
DD	6	3	9	5	1	12	8	3	7	4	9	5	1
Teste-E	3	2	13	3	2	13	7	0	11	ND			ND

IMI: imipenem; MER: meropenem; A/S: ampicilina/sulbactam;
CPE: cefepime; CAZ: ceftazidima;
S: sensível; I: intermediário; R: resistente;
ND: não determinado.

A susceptibilidade combinada ao imipenem e meropenem, avaliada pelo método de MAC nas 100 amostras de *A. baumannii*, evidenciam a resistência simultânea aos dois antimicrobianos em 14 (14,0%) amostras, impossibilitando seu uso terapêutico nesses casos.

Para a realização dos testes de produção de enzimas MBL foram utilizadas as 20 amostras de *Acinetobacter* spp. apresentando resistência aos carbapenemas pelo método de MAC ou pelo teste-E, mais 14 amostras sensíveis aos carbapenemas, porém resistentes à ceftazidima, escolhidas aleatoriamente, perfazendo um total de 32 amostras de *A. baumannii* e 2 de *A. haemolyticus*. O teste que apresentou maior positividade entre as amostras resistentes aos carbapenemas foi o teste de Hodge (70%), seguido pelo teste de disco-aproximação combinando ceftazidima com EDTA e imipenem com EDTA (60%). A única amostra resistente aos carbapenemas que apresentou resultados negativos para todos os testes fenotípicos possuía CMI ≤ 4 $\mu\text{g/mL}$ para imipenem e 8 $\mu\text{g/mL}$ para o meropenem. Todas as amostras sensíveis foram negativas para os testes de MBL.

Entre as 20 amostras analisadas, a produção de metalo- β -lactamases foi mais facilmente evidenciada nas duas amostras de *A. haemolyticus* que apresentavam o gene blaIMP-1, enquanto as 18 amostras de *A. baumannii* apresentaram resultados variáveis em relação aos testes realizados. A figura 1 mostra o teste de Hodge, indicando produção de MBL por duas amostras de *A. haemolyticus* isoladas neste estudo, resistentes aos carbapenemas e produtoras de MBL do complexo IMP-1 (amostras 1 e 6) e uma amostra de *A. baumannii* 48695, resistente aos carbapenemas e produtora de IMP-1, utilizada como controle positivo (amostra 2), duas amostras de *A. baumannii* resistentes aos carbapenemas e positivas no teste fenotípico, porém negativas para o complexo IMP-1 (amostras 3 e 4) e uma amostra sensível aos carbapenemas e negativa no teste fenotípico (amostra 5).

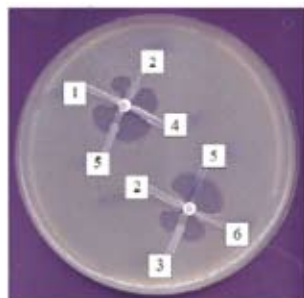


Figura 1: Teste de Hodge utilizando um disco de imipenem ao centro sobre um inóculo de *E. coli* ATCC 25922.

1: *A. haemolyticus* complexo IMP-1 (135);
2: *A. baumannii* IMP-1 (SP);
3: *A. baumannii* amostra 131

(IMI<4; MER=8);

4: *A. baumannii* amostra 133 (IMI=8; MER>8);

5: *A. baumannii* amostra 180 (IMI<4; MER<4);

6: *A. haemolyticus* complexo IMP-1 (138).

O teste de PCR, utilizando oligonucleotídeos para o gene blaIMP-1 ou uma de suas variantes, blaIMP-3 ou blaIMP-6, evidenciou a presença de um fragmento de 587 pb, compatível com o gene blaIMP-1, ou uma de suas variantes, em apenas duas amostras de *A. haemolyticus*

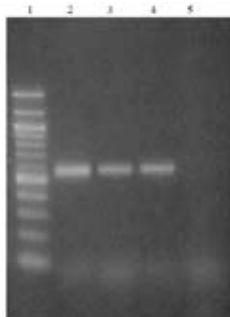


Figura 2: Eletroforese em gel de agarose do fragmento de 587 pb, compatível com o gene blaIMP-1 amplificado pela técnica de PCR em três amostras de *Acinetobacter* spp. resistentes aos carbapenemas.

Linha 1: padrão de tamanho molecular (100 pb DNA ladder);

Linha 2: amostra controle de *A. baumannii* IMP-1 positiva;

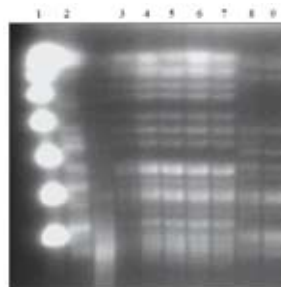
Linha 3: amostra 135 e linha 4: amostra 138 (*A. haemolyticus* resistente aos carbapenemas complexo IMP-1 positivo);

Linha 5: Amostra 161 (*A. baumannii* resistente aos carbapenemas IMP-1 negativa).

(figura 2). Não foi amplificado nenhum fragmento compatível com o gene blaIMP-1 nas 18 amostras de *A. baumannii* resistentes aos carbapenemas, detectadas durante o estudo.

O achado de amostras produtoras de metalo- β -lactamases carregando o gene de resistência blaIMP-1 ainda não tinha sido relatado em estudos sobre *Acinetobacter* spp. multirresistente no estado do Rio de Janeiro. A investigação de outros genes que codificam outras enzimas β -lactamases, como as oxacilinasases, poderia auxiliar na melhor caracterização das amostras de *A. baumannii* resistentes aos carbapenemas isoladas, já que existem relatos no Brasil de resistência nessa espécie mediada por essas enzimas (Dalla-Costa *et al.*, 2003).

Para a análise da diversidade genômica de 51 amostras de *Acinetobacter* spp., realizada através da técnica de eletroforese em campo pulso (PFGE), foram selecionadas as 23 amostras resistentes aos carbapenemas pelo método da MAC (foram incluídas as amostras dos três pacientes que apresentavam duas amostras cada), e mais 28 amostras sensíveis. Quando analisamos os perfis de resistência aos antimicrobianos em relação à diversidade genômica apresentada pelas amostras de *A. baumannii*, verificamos que o genótipo A foi o único associado às amostras que apresentaram resistência a todos os antimicrobianos testados, com exceção da polimixina. A relação epidemiológica entre essas amostras multirresistentes demonstra a transmissão cruzada do patógeno, resultado semelhante ao encontrado por Dalla-Costa e colaboradores (2003), que observaram a existência de clones predominantes entre amostras de *A. baumannii* associados a perfis únicos de multirresistência a antimicrobianos. A figura 3 mostra os perfis de fragmentação do DNA cromossômico de amostras de *Acinetobacter* spp. resistentes aos carbapenemas, sendo cinco amostras de *A. baumannii* e duas de *A. haemolyticus*. Todas as amostras de *A. baumannii* resistentes aos carbapenemas pertenciam ao genótipo "A", com exceção da amostra 158 que pertencia ao genótipo "B", subtipo 3. As duas amostras de *A. haemolyticus* produtoras de enzimas MBL do complexo IMP-1 apresentaram o mesmo genótipo "a".



Linha 1: Padrão de tamanho molecular;

Linha 2: Amostra controle de *Acinetobacter baumannii* IMP-1 (48695); Linhas 3, 4, 5, 6 e 7: Amostras representativas do genótipo A de *Acinetobacter baumannii* (60, 82, 84, 99 e 133, respectivamente);

Linhas 8 e 9: Amostras representativas do genótipo a de *Acinetobacter haemolyticus* (135 e 138, respectivamente).

Este estudo evidenciou que amostras com perfis genotípicos idênticos, pertencentes a um genótipo predominante “A”, obtidas no período de abril de 2004 a março de 2005, foram detectadas por PFGE nas diferentes unidades de internação. Um fator que reforça a relação entre as amostras é a transmissão cruzada destas entre os pacientes, que por sua vez, são transferidos para diferentes unidades dentro do hospital. Além disso, os profissionais da área de saúde circulam entre essas unidades, favorecendo a manutenção do genótipo na instituição hospitalar. Nenhuma amostra isolada a partir do ambiente foi analisada neste estudo. Entretanto, ao analisarmos esses dados, podemos sugerir que amostras pertencentes a esse genótipo possuem características que têm permitido a sua permanência e disseminação no ambiente hospitalar. As três amostras de *A. haemolyticus* foram isoladas de hemoculturas, sendo as duas resistentes aos carbapenemas e produtoras de MBL do complexo IMP-1 isoladas de enfermarias diferentes, enquanto a terceira foi isolada de um paciente em tratamento no Serviço de Hemodiálise do HNMD.

A tabela 5 mostra as características gerais relacionadas as 18 amostras de *A. baumannii* e duas de *A. haemolyticus* resistentes aos carbapenemas. Todas as amostras de *A. baumannii* eram do genótipo “A”, exceto uma do genótipo “B”. Três pacientes apresentaram duas amostras cada (dados não computados nas análises), evidenciando-se o mesmo perfil genotípico e de susceptibilidade às drogas entre as amostras do mesmo paciente. Dez (50,0%)

amostras foram isoladas da UTI ou da UPG, enquanto nove (45%) amostras foram oriundas de sítio respiratório.

Após análise dos dados relacionados aos 20 pacientes dos quais foram isoladas 23 amostras de *Acinetobacter* spp. resistentes aos carbapenemas, observamos que em 11 (55%) deles a infecção foi considerada hospitalar e em nove (45%) foi considerada colonização por *Acinetobacter* spp. Destes 11, quatro (36,4%) evoluíram para óbito dentro do período de internação onde foram isoladas as amostras multirresistentes. Em 100% desses pacientes foi observada a presença de dispositivo invasivo, seja venoso, respiratório ou urinário, e o uso prévio de antimicrobianos. Esses aspectos já tinham sido mencionados por outros autores como relacionados à infecção por microrganismos oportunistas (Weingarten *et al.*, 1999; Garcia-Garmendia *et al.*, 2001; Smolyakov *et al.*, 2003; Tomas *et al.*, 2005). A maioria (81,8%) desses pacientes apresentava patologias de grande gravidade ou que comprometiam sua imunidade. Esses fatos justificam a dificuldade em relacionar de forma direta a infecção pelo microrganismo multirresistente com o óbito. A presença de infecção concomitante por outro microrganismo ocorreu em quatro (36,4%) desses 11 pacientes, sendo que em três (27,3%) deles o microrganismo era *P. aeruginosa*. Apesar de três pacientes terem sido submetidos à cirurgia prévia, nenhum deles desenvolveu infecção hospitalar de sítio cirúrgico, sugerindo mais uma vez que a imunossupressão teve grande papel na aquisição da infecção por *Acinetobacter* spp.

Tabela 5: Características gerais relacionadas a 23 amostras de *Acinetobacter baumannii* e *Acinetobacter haemolyticus* resistentes aos carbapenemas

Nº da amostra	Data do isolamento	Local de internação	Sítio de isolamento	Perfil de resistência [§]	Genótipo
20	05/04/04	7º andar	SIS	IMI, MER, AMI, CEF, CAZ, TIM	A
45	31/05/04	UTI (5º andar)	RES	IMI, MER, AMI, TIM, CIP	A
66*	21/07/04	10º andar	URI	IMI, MER, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
75	05/08/04	UTI (5º andar)	URI	IMI, MER, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
82@	18/08/04	UPG (térreo)	RES	IMI, MER, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
84	24/08/04	UTI (5º andar)	RES	IMI, MER, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
85*	26/08/04	10º andar	RES	IMI, MER, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
87	29/08/04	9º andar	URI	IMI, MER, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
88@	01/09/04	UPG (térreo)	SIS	IMI, MER, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
99	19/09/04	11º andar	URI	MER, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
123	02/11/04	UTI (5º andar)	RES	MER, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
131	06/12/04	UTI (5º andar)	RES	MER, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
133	09/12/04	10º andar	URI	IMI, MER, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
135 [§]	09/12/04	10º andar	SIS	IMI, MER, CEF, CAZ	a
138 [§]	13/12/04	9º andar	SIS	IMI, MER, CEF, CAZ	a
139	14/12/04	UTI (5º andar)	SIS	IMI, MER, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
152	25/01/05	UTI (5º andar)	RES	IMI, MER, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
158	03/02/05	10º andar	URI	IMI, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	B ₃
161 [#]	16/12/04	UTI (5º andar)	RES	IMI, MER, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
163 ⁺	22/02/04	UTI (5º andar)	RES	IMI, MER, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
167	25/02/05	10º andar	SIS	IMI, MER, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
176	24/03/05	UTI (5º andar)	RES	IMI, MER, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
179	28/03/05	8º andar	RES	IMI, MER, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A

*: mesmo paciente;
#: mesmo paciente;
@: mesmo paciente;
§: avaliado pela MAC;
UTI: Unidade de Tratamento Intensivo;
UPG: Unidade de Pacientes Graves;
RES: respiratório;
URI: urinário;
SIS: sistêmico;
IMI: imipenem;
MER: meropenem;
A/S: ampicilina/sulbactam;
TIM: ticarcilina/clavulanato;
AMI: amicacina;
CEF: cefepime;
CAZ: ceftazidima e
CIP: ciprofloxacina.

CONCLUSÃO

1. Entre as 112 amostras de *Acinetobacter* spp. avaliadas foi observada a prevalência da espécie *A. baumannii* (89,3%), seguida das espécies *A. Iwoffi* (8%) e *A. haemolyticus* (2,7%); as taxas de resistência observadas para imipenem e meropenem em *A. baumannii* foram de 15 e 17%, respectivamente.

2. A disco difusão (DD) apresentou um perfil de susceptibilidade maior para todos os antimicrobianos estudados, se comparada com a microdiluição automatizada em caldo (MAC), sendo maior a concordância entre a MAC e o teste-E para os carbapenemas e entre a DD e o teste-E para ampicilina/sulbactam. Em 13 amostras de *A. baumannii* a concentração inibitória mínima para o meropenem esteve muito próxima do ponto de corte estabelecido pelo CLSI, o que pode explicar a discordância encontrada entre os três métodos.

3. Os testes empregados para a detecção de metalo- β -lactamases mostrou que 95% das 20 amostras de *Acinetobacter* spp. resistentes aos carbapenemas apresentaram resultado positivo para pelo menos um teste. Contudo, as duas amostras de *A. haemolyticus* além de apresentarem resultado positivo em todos os testes também carregavam o gene blaIMP-1.

4. Entre 51 amostras avaliadas pela técnica de eletroforese em campo pulsado, 23 resistentes e 28 sensíveis aos carbapenemas, foram encontrados 17 perfis genotípicos em nove genótipos. Entre as 20 amostras de *A. baumannii* resistentes, 95% pertenciam ao genótipo "A".

5. Os pacientes infectados com amostras de *Acinetobacter* spp. resistentes aos carbapenemas apresentavam como características comuns a utilização prévia de antimicrobianos e a presença de dispositivo invasivo.

REFERÊNCIAS

1. ARAKAWA, Y.; SHIBATA, N.; SHIBAYAMA, K.; KUOKAWA, H.; YAGI, T.; FUJIWARA, H.; GOTO, M. Convenient tests for screening metallo- β -lactamase-producing gram-negative bacteria by using thiol compounds. *J Clin Microbiol*, n. 38, p. 40-3, 2000.

2. ARNOW, P. M.; FLAHERTY, J. P. Nonfermentative gram-negative bacilli. In: *Hospital epidemiology and infection control*. 1. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. p. 366-87; 980-99.

3. BERGOGNE-BERENZIN, E.; JOLY-GUILLOU, M. L.; TOWNER, K. J. Resistance of *Acinetobacter* spp. to antimicrobials: Overview of clinical resistance patterns and therapeutic problems. In: *Acinetobacter: microbiology, epidemiology, infections, management*. 1. ed. Boca Raton: CRC Press, 1996. p. 133-84.

4. _____. TOWNER, K. J. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev*, n. 9, p. 148-65, 1996.

5. BORGMANN, S.; WOLZ, C.; GRÖBNER, S.; AUTENRIETH, I. B.; HEEG, P.; GOERKE, C.; MÜLLER, K.; KYME, P.; MARSCHAL, M. Metallo- β -lactamases-lactamase expressing multi-resistant *Acinetobacter baumannii* transmitted in the operation area. *J Hosp Infect*, n. 57, p. 308-15, 2004.

6. BOUVET, P. J. M.; GRIMONT, P. A. D. Taxonomy of the genus *Acinetobacter* with the recognition of *Acinetobacter baumannii* sp. nov., *Acinetobacter haemolyticus* sp. nov., *Acinetobacter johnsonii* sp. nov. and *Acinetobacter junii* sp. nov. and emended descriptions of *Acinetobacter calcoaceticus* and *Acinetobacter Iwoffii*. *Int J Syst Bacteriol*, n. 36, p. 228-40, 1986.

7. BUSH, K.; MEDEIROS, A. A. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother*, n. 39, p. 1.211-33, 1995.

8. CHAPIN, K. C.; LAUDERDALE, T. *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Chryseobacterium*, *Moraxella*, and other nonfermentative gram-negative rods. In: *Manual of clinical microbiology*. 8. ed. Washington: ASM Press, 2003. p. 354-83.

9. COSGROVE, S. E.; CARMELI, Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clin Infect Dis*, n. 36, p. 1.433-7, 2003.

10. DALLA-COSTA, L. M.; COELHO, J. M.; SOUZA, A. P. H. M.; CASTRO, M. E. S.; STIER, C. J. N.; BRAGAGNOLO, K. L.; REA-NEO, A.; PENTEADO-FILHO S. R.; LIVERMORE, D. M.; WOODFORD, N. Outbreak of carbapenem-resistant *A. baumannii* producing the OXA-23 enzyme in Curitiba, Brazil. *J Clin Microbiol*, n. 41, p. 3.403-6, 2003.

11. EL SHAFIE, S. S.; ALISHAQ, M.; LENI GARCIA, M. Investigation of an outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in trauma intensive care unit. *J Hosp Infect*, n. 56, p. 101-5, 2004.

12. GALES, A. C.; JONES, R. N.; FORWARD, K. R.; LIÑARES, J.; SADER, H. S.; VERHOEF, J. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-1999). *Clin Infect Dis*, v. 32, n. 2, p. 104-13, 2001.

13. _____. TOGNIM, M. C. B.; REIS, A. O.; JONES, R. N.; SADER, H. S. Emergence of an IMP-like metallo-enzyme in an *Acinetobacter baumannii* clinical strain from a Brazilian teaching hospital. *Diag Microbiol Infect Dis*, n. 45, p. 77-9, 2003.

14. GARCIA-GARMENDIA, J.; ORTIZ-LEYBA, C.; GARNACHO-MONTERO, J.; JIMÉNEZ-JIMÉNEZ, F.; PÉREZ-PAREDES, C.; BARRERO-ALMODÓVAR, A. E.; GILI-MINER, M. Risk factors for *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients: a cohort study. *Clin Infect Dis*, n. 33, p. 939-46, 2001.

15. GARNER, J. S.; JARVIS, W. R.; EMORI, T. G.; HORAM, T. C.; HUGHES, J. M. CDC definition for nosocomial infections. *Am J Infect Control*, n. 16, p. 128-40, 1988.

16. GO, E. S.; URBAN, C.; BURNS, J.; KREISWIRTH, B.; EISNER, W.; MARIANO, N. Clinical and molecular epidemiology of *Acinetobacter* infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam. *Lancet North Am Ed*, n. 344, p. 1.329-32, 1994.

17. HSUESH, P.; CHEN, M.; SUN, C.; CHEN, W.; PAN, H.; YANG, L.; CHANG, S.; HO, S.; LEE, C.; HSIEH, W.; LUH, K. Antimicrobial drug resistance in pathogens causing nosocomial infections at a university hospital in Taiwan, 1981-1999. *Emerg Infect Dis*, n. 8, p. 63-8, 2002.

18. JOSHI, S. G.; LITAKE, G. M.; NIPHADKAR, K. B.; GHOLE, V. S. Multidrug resistant *A. baumannii* isolates from a teaching hospital. *J Infect Chemother*, n. 9, p. 187-90, 2003.

19. KIFFER, C. R. V.; MENDES, C.; KUTI, J. L.; NICOLAU, D. P. Pharmacodynamic comparisons of antimicrobials against nosocomial isolates of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* and *P. aeruginosa* from the MYSTIC surveillance program: the OPTAMA program, South America 2002. *Diag Microbiol Infect Dis*, n. 49, p. 109-16, 2004.

20. KNOTHE, H.; SHAH, P.; KREMERY, V. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection*, n. 11, p.

21. KUTI, J. L.; FLOREA, N. R.; NIGHTINGALE, C. H.; NICOLAU, D. P. Pharmacodynamics of meropenem and imipenem against enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa*. *Pharmacotherapy*, v. 24, n. 1, p. 8-15, 2004.
22. LEE, K.; CHONG, Y.; SHIN, H. B.; KIM, Y. A.; YONG, D.; YUM, J. H. Modified Hodge and EDTA-disk synergy tests to screen metallo- β -lactamases-lactamase-producing strains of *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species. *Clin Microbiol Infect*, v. 7, n. 2, 88-91, 2001.
23. _____; LEE, W. G.; UH, Y.; HA, G. Y.; CHO, J.; CHONG, Y.; KO-REAN NATIONWIDE SURVEILLANCE OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE GROUP. VIM- and IMP-type metallo- β -lactamase producing *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. in Korean hospitals. *Emerg Infect Dis*, n. 9, p. 868-71, 2003.
24. LEWIS, M. T.; GALES, A. C.; SADER, H. S.; PFALLER, M. A.; JONES, R. N. Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns for pathogens isolated from Latin American patients with a diagnosis of pneumonia: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998). *Diag Microbiol Infect Dis*, n. 37, p. 63-74, 2000.
25. MAC FADDIN, J. F. Biochemical tests for identification for medical bacteria. Baltimore: Williams & Wilkins, 1976.
26. NUNES E. L.; DOS SANTOS K. R.; MONDINO P. J.; BASTOS M. C.; GIAMBIAGI-DEMARVAL M. Detection of ileS-2 gene encoding mupirocin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by multiplex PCR. *Diagn Microbiol Infect Dis*, n. 34, p. 77-81, 1999.
27. PIMENTEL, J. D.; LOW, J.; STYLES, K.; HARRIS, O. C.; HUGHES, A.; ATHAN, E. Control of an outbreak of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit and a surgical ward. *J Hosp Infect*, n. 59, p. 249-53, 2005.
28. POIREL, L.; MENUTEAU, O.; AGOLI, N.; CATTOEN, C.; NORD-MANN, P. Outbreak of extended-spectrum -lactamase VEB-1 producing isolates of *A. baumannii* in a French hospital. *J Clin Microbiol*, n. 41, p. 3.542-7, 2003.
29. RUPP, M. E.; FEY, P. D. Extended Spectrum β -Lactamase (ESBL)-Producing Enterobacteriaceae: considerations for diagnosis, prevention and drug treatment. *Drugs*, n. 63, p. 353-65, 2003.
30. SCHRECKENBERGER, P. C.; DANESHVAR, M. I.; WEYANT, R. S.; HOLLIS, D. G. *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Chryseobacterium*, *Moraxella*, and other nonfermentative gram-negative rods. In: *Manual of clinical microbiology*. 8. ed. Washington: ASM Press, 2003. p. 749-79.
31. SEIFERT, H.; SCHULZE, R.; BAGINSKI, R.; PULVERER, G. Comparison of four different methods for epidemiologic typing of *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*, v. 32, n. 7, p. 1.816-9, 1994.
32. SMOLYAKOV, R.; BORER, A.; RIESENBERG, K.; SCHLAEFFER, F.; ALKAN, M.; PORATH, A.; RIMAR, D.; ALMOG, Y.; GILAD, J. Nosocomial multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection: risk factor and outcome with ampicillin-sulbactam treatment. *J Hosp Infect*, n. 54, p. 32-8, 2003.
33. TENOVER, F. C.; ARBEIT, R. D.; GOERING, R. V.; MICKELSEN, P. A.; MURRAY, B. E.; PERSING D. H.; SWAMINATHAN, B. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulse-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. *J Clin Microbiol*, n. 33, p. 2.233-9, 1995.
34. TOMARAS, A. P.; DORSEY, C. W.; EDELMANN, R. E.; ACTIS, L. A. Attachment to and biofilm formation on abiotic surfaces by *A. baumannii*: involvement of a novel chaperone-usher pili assembly system. *Microbiology*, n. 149, p. 3.473-84, 2003.
35. TOMAS, M. M.; CARTELLE, M.; PERTEGA, S.; BECEIRO, A.; LLINARES, P.; CANLE, D.; MOLINA, F.; VILLANUEVA, R.; CISNEROS, J. M.; BOU, G. Hospital outbreak caused by a carbapenem-resistant strain of *Acinetobacter baumannii*: patient prognosis and risk-factors for colonization and infection. *Clin Microbiol Infect*, n. 11, p. 540-46, 2005.
36. TOWNER, K. J.; GEE, T.; BOSWELL, T. An unwanted import to the UK: a carbapenem-resistant clinical isolate of *Acinetobacter baumannii* producing metallo- β -lactamase. *J Antimicrob Chemother*, n. 50, p. 1.092-3, 2002.
37. WALSH, T. R.; BOLMSTRÖM, A.; QWÄRNSTRÖM, A.; GALES, A. Evaluation of a new Etest for detecting metallo- β -lactamases in routine clinical testing. *J Clin Microbiol*, v. 40, n. 8, p. 2.755-9, 2002.
38. WEINGARTEN, C. M.; RYBAK, M.; JAHNS, B. E.; STEVENSON, J. G.; BROWN, J.; LEVINE, D. P. Evaluation of *Acinetobacter baumannii* infection and colonization, and antimicrobial treatment patterns in an urban teaching hospital. *Pharmacotherapy*, n. 19, p. 1.080-5, 1999.
39. WENDT, C.; DIETZ, B.; DIETZ, E.; RÜDEN, H. Survival of *A. baumannii* on dry surfaces. *J Clin Microbiol*, n. 35, p. 1.394-7, 1997.
40. YOUNG, D.; LEE, K.; YUM, J. H.; SHIM, H. B.; ROSSOLINI, G. M.; HONG, Y. Imipenem-EDTA disk method for differentiation of metallo- β -lactamase-producing clinical isolates of *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. *J Clin Microbiol*, v. 40, n. 10, p. 3.798-801, 2002.

PHENOTYPIC, MOLECULAR AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERIZATION OF *Acinetobacter* spp. SAMPLES ISOLATED IN A GENERAL HOSPITAL IN THE CITY OF RIO DE JANEIRO

AUTHORS:

CARLA CALLEGÁRIO REIS BASTOS

CRF-RJ 5005

Biochemical pharmacist with a degree from the School of Pharmacy of the Federal University of Rio de Janeiro - UFRJ

Bacteriology specialization, accreditation by the Professor Paulo Góes Microbiology Institute - UFRJ

Masters degree in Bacteriology by the Professor Paulo Góes Microbiology Institute - UFRJ

ELIEZER MENEZES PEREIRA

Candidate for a doctor's degree at the Professor Paulo Góes Microbiology Institute - UFRJ

VALÉRIA MIGUELOTE KOKIS

Candidate for a doctor's degree at the Professor Paulo Góes Microbiology Institute - UFRJ

ANDRÉ NOGUEIRA OLENDZKI

Chief of the Microbiology Department at the HNMD

MARIA SANTOS MELLO

Biologist from the Microbiology Department at the Hospital Naval Marcílio Dias -HNMD

KÁTIA REGINA NETTO DOS SANTOS

Chief of the Hospital Infection Laboratory of the Professor Paulo Góes Microbiology Institute - UFRJ

ABSTRACT

Acinetobacter spp. is an opportunist pathogen that causes serious infections in immunocompromised patients and presents a great capacity of survival in hospital environments. The occurrence of multiresistant strains of *Acinetobacter* spp. observed in the last years at the Hospital Naval Marcílio Dias, a third-sector hospital, located in city of Rio de Janeiro, culminated in the isolation of carbapenem-resistant samples. The objectives of this work were: (a) to identify the different species of *Acinetobacter* spp. isolated between April 2004 and March 2005, as well as to assess them with regards to their susceptibility to antimicrobials by using broth microdilution (BMD) and disk diffusion (DD), as well as to determine the minimum inhibitory concentration (MIC) for imipenem (IMI), meropenem (MER) and ampicillin/sulbactam (A/S) through the E-test; (b) to verify the production of metallo- β -lactamases (MBL) by using the disk approximation (D-test) and Hodge tests, and to detect the gene of the IMP-1 metallo- β -lactamases (blaIMP-1) through PCR; and (c) to determine the clonal diversity among the samples through PFGE. One hundred and twelve samples of *Acinetobacter* spp. were assessed, being 100 of them *A. baumannii* (ACB) samples, 9 being *A. lwoffii* samples and 3 of them being *A. haemolyticus* (ACH) samples. The resistance rates in ACB samples were of 15% and 17% for IMI and MER, respectively. The ABMD method showed a greater level of resistance to the eight tested antimicrobials as compared to the DD method, in addition to having presented more compliance with the E-test for IMI (100%) and MER (86.3%). Among the 20 carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. samples, 95% were positive for at least one of the MBL tests. The blaIMP-1 gene was detected in only two ACH samples, which belonged to the same genotype. The majority (95%) of the ACB carbapenem-resistant samples belonged to the same genotype A. The previous use of antimicrobials and the presence of some invasive device were frequent factors among the patients infected by carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. samples.

Keywords: *Acinetobacter*, phenotypic characterization, antimicrobial susceptibility, clonal diversity.

INTRODUCTION

The *Acinetobacter* gender belongs to the Moraxellaceae family (Schrecknberger *et al.*, 2003), being a gram-negative, strictly aerobic, non-spore forming, non-motile, oxidase negative and catalase positive coccobacilli that grow well without special nutritional supplements, between 15 and 30°C, producing circular, convex, flat and well defined border colonies, with their color varying from transparent to slightly opaque, from pale yellow to grayish white, and with a size of approximately 0.5 to 2.0 mm, after a 24-hour incubation (Bouvet and Grimont, 1986). The gender is widely distributed in nature and hospital environments, surviving on dry surfaces for periods varying from hours to months. The antimicrobial-resistant samples survive for longer periods in dry environments as compared to the sensitive ones in wet environments, as observed in a study led by Wendt *et al.* in 1997. Their little nutritional demands facilitate their permanence in inanimate surfaces, both dry and wet ones, existing in this environment, such as formica and equipment for ventilation assistance, which, added to predisposing conditions of the host contribute for its role as hospital infection agent (Arnow and Flaherty, 1996). This gender is included within the non-fermenting Gram-negative bacillus group (NFGNBG) and has some features that might contribute to the virulence of strains involved with infections, such as hydrophobicity, polysaccharidic capsule, fimbrias, hydrolytic enzymes, siderophores, lipopolysaccharide (LPS) and slime (Bergogne-Berenzin, Joly-Guillou and Towner, 1996).

Lewis and *et al.* (2000) submitted results from the SENTRY program of antimicrobial prevalence and vigilance, by computing data collected in 1998, in Latin America, from 712 isolated bacterial samples and demonstrated that *P. aeruginosa* was the most frequent pathogen in hospital pneumonias, with 26.8% of isolation, while the second and third ones were *Staphylococcus aureus* (24.0%) and *Klebsiella* spp. (12.1%), followed by *Acinetobacter* spp. with 10.5%. *A. baumannii* started to be a problem in hospitals when it lost its great susceptibility to the antimicrobials (Borgmann *et al.*, 2004) being, from its gender, the more important species as regards hospital infections, not only due to its greater prevalence but also on account of its greater pathogenicity (Bergogne-Berenzin and Towner, 1996).

Its ability to persist in hospital environments and devices is one of the major challenges for controlling its dissemination (Poirel *et al.*, 2003) and it was well documented in works on the formation of biofilm in materials used for making implanted devices (Tomaras *et al.*, 2003). Borgmann *et al.* (2004) reported an outbreak occurred during two months and caused by multiresistant samples of *A. baumannii* isolated in a surgical unit, where it was evidenced that the index patient, who was operated for necrotizing fascitis, was the patient zero for the two following patients, who were operated in the same surgery room. These, on their turn, were submitted to several surgical reviews, which disseminated said bacteria to other 11 patients. The review of the standard hospital infection control procedures made possible to stop the outbreak. In a control case study carried out by Tomas *et al.* (2005), the main risk factors for acquiring multiresistant *A. baumannii* were the presence of an intravascular catheter, tracheotomy or intubation and the previous administration of imipenem, vancomycin or amikacin. The analysis of the data by the logistic regression method defined the presence of a catheter and the previous use of imipenem as predicting variables for infection and/or colonization by multiresistant *A. baumannii*.

With the occurrence of the enzyme extended spectrum β -lactamase (ESBL) in Germany, in samples of *Klebsiella pneumoniae* (Knothe *et al.*, 1983), the antimicrobial treatment for these infections started to be carried out with a carbapenem, fact that has been associated with the arising of samples of *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa* e *Stenotrophomonas maltophilia* resistant to this class (Rupp and Fey, 2003). In 1991, the first sample of carbapenem-resistant *A. baumannii* was isolated in a hospital in the United States (Go *et al.*, 1994). Within the following years, several studies demonstrated the presence of carbapenem-resistant *A. baumannii* in hospitals spread all over the world (Gales *et al.*, 2001; Towner, Gee e Boswell, 2002; Gales *et al.*, 2003; El Shafie, Alishaq and Garcia, 2004). In May 1998, samples of panresistant *A. baumannii* were recovered from clinical specimens at the National Taiwan University Hospital by Hsuesh *et al.* (2002). In 2002, levels of resistance to the carbapenems at about 27% were observed among the 128 samples of *A. baumannii* collected by the MYSTIC program in hospitals in Latin America (Kiffer *et al.*, 2004). These levels were higher than those observed in North America, in the study of Kuti *et al.*, in 2004, who found 18.6% and 13.6% of resistance to meropenem and imipenem, respectively.

Resistant strains usually have better adaptation in hospital units, presenting better survival and dissemination capacity as compared to randomly selected strains (Cosgrove and Carmeli, 2003). The appearance of multiresistant strains increases not only the morbidity and mortality rates (Smolyakov *et al.*, 2003), but also the costs with the medications for these patients during hospitalization, adding up to the sum of US\$29.839 for a patient infected with *A. baumannii*, as compared to the sum of US\$17.315 for a patient only colonized by this microorganism (Weingarten *et al.*, 1999).

The resistance in *Acinetobacter* spp. may be mediated by more than one process, such as the reduction of proteins from the external membrane, the action of the efflux pump and the production of β -lactamases that hydrolyze penicillins, cephalosporins and carbapenems. In 2003, Gales *et al.* reported the isolation of the first sample of *A. baumannii* producing metallo- β -lactamase (MBL) similar to IMP-1 in São Paulo, in the tracheal secretion of a patient that got hospital pneumonia during his hospitalization in a university hospital. In addition to the resistance to the carbapenems, the sample showed full resistance to ceftazidime and cefepime, intermediate resistance to ampicillin/sulbactam and amikacin, as well as sensitivity to ciprofloxacin, gentamicin and aztreonam. Dalla-Costa *et al.* in 2003, in Curitiba, isolated eight samples of *A. baumannii* polymyxin-sensitive only, which presented the bla_{OXA}-23 gene, responsible for producing D-class metallo- β -lactamase. The β -lactamases enzymes, specially the B-class ones, are responsible for the majority of the reports regarding resistance to carbapenems in *Acinetobacter* spp.; however, the D-class ones have also been observed.

Among the suggested phenotypic methods for detecting carbapenem-resistant samples, we find the approximation-disk, proposed by Arakawa *et al.* in 2000, and the modified Hodge test, proposed by Lee *et al.* (2001). The same authors proposed a scheme for detecting the MBL enzymes in which the imipenem-resistant samples screening would be carried out with the Hodge test, modified with the addition of 140 μ g of zinc sulfate to the imipenem disk. The confirmation would be performed by using the disk approximation method, proposed by Arakawa *et al.* (2000) modified by improving the test perfor-

mance (Lee *et al.*, 2003). Walsh *et al.* (2002) used an E-test strip with imipenem on one of its ends and imipenem added to ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) on the other end, and another that follows the same principle, but only using sodium mercaptoacetic acid (MAA) as the quelating agent. In Brazil, Gales *et al.* have detected an MBL through the E-test, which presented a reduction of 64 times in the CMI of imipenem when it was associated with the EDTA. Another phenotypic test is the one proposed by Young *et al.* (2002), a test in which the result was considered positive for samples of *Acinetobacter* spp. producing MBL when the inhibition halo of the imipenem disk added by EDTA was higher than or equal to 17mm.

The determination of the clonal relationship among samples of *Acinetobacter* spp. bears a great importance in the preparation of a strategy for controlling infections caused by this pathogen, being the epidemiological investigation on the combination of several sorting methods for a proper differentiation among the strains needed. Among the already used techniques we have the antibiogram (Joshi *et al.*, 2003) and the Pulsed Field Gel Electrophoresis (PFGE) (Seifert *et al.*, 1994; Pimentel *et al.*, 2005). In Brazil, Dalla-Costa *et al.* (2003) reported an outbreak in two general hospitals in the city of Curitiba, in the state of Paraná, caused by polymyxin-sensitive only *A. baumannii*. The molecular characterization of the eight resistant samples revealed the same genotypic pattern, having the blaOXA-23 gene been detected, which is responsible for producing D-class β -lactamase, in these samples. The CMI found for the carbapenems was $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ in all of the eight samples. Among the eight patients infected and treated with polymyxin, five died.

At the Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD), as it occurs in all tertiary hospitals with a big number of beds, the transfer of a patient who is colonized or infected by multiresistant microorganisms to other hospital wards becomes a problem. An increase in the number of cases of infection caused by *Acinetobacter* spp. occurred at the Intensive Care Unit (ICU) of the HNMD and, adding up to this fact, the samples of *Acinetobacter* spp. presented a broader resistance pattern, having culminated with the isolation of samples resistant to carbapenems in the beginning of 2004. Therefore, a study involving the characterization of multiresistant *Acinetobacter* spp. samples isolated from patients hospitalized at the HNMD, mainly in relation to the carbapenem-resistance and the prevailing genotypes contributed for the understanding of the aspects leading to the increase in the number of cases caused by this pathogen at the hospital, helping to direct important and necessary control and prevention measures for holding the prevalence of the pathogen in acceptable levels.

OBJECTIVES

The overall objective of the study was to assess the prevalence of samples from different species of *Acinetobacter* spp. isolated from infection and/or colonization of patients hospitalized at the HNMD, correlating it with the susceptibility to the carbapenems and the genotypes found.

Specific objectives: (a) to identify the different species of isolated *Acinetobacter* spp. and to assess them with regards to their susceptibility to the routinely used antimicrobials, by using broth microdilution (BMD) and disk diffusion (DD), as well as to determine the minimum inhibitory concentration (MIC) for the antimicro-

bials imipenem (IMI), meropenem (MER) and ampicillin/sulbactam (A/S) through the E-test; (b) to verify the production of metallo- β -lactamases (MBL) by using double-disk (DD) and Hodge tests, and to detect the gene of the IMP-1 metallo- β -lactamases (blaIMP-1) through PCR; (c) to determine the clonal diversity among the samples of *Acinetobacter* spp. through PFGE.

METHODS

A retrospective study was carried out on infection cases or colonization cases by samples of *Acinetobacter* spp. from April 2004 to March 2005, at the HNMD, which is a major tertiary military institute, located in the city of Rio de Janeiro, which had at the time 532 beds, 35 of which served to general intensive care purposes, as well as for surgical, cardiac and infantile care. The infection and colonizing criteria defined by the SCIH were the ones set forth by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (Garner *et al.*, 1988). The study was approved by the Committee of Ethics in Research of the HNMD, under number 1392-CEP/University Hospital Pedro Ernesto.

One hundred and thirty six (136) samples of *Acinetobacter* spp. isolated during the period from April 2004 through March 2005 were analyzed, from different colonization or infection sites of patients hospitalized at the HNMD. The microorganisms were initially classified as belonging to the *Acinetobacter* gender through the morpho-tinctorial aspect and the evidences in MacConkey agar according to Bouvet and Grimont (1986). The catalase, oxidase and mobility tests were performed according to Chapin and Lauderdale (2003) and MacFaddin (1976). The complementary biochemical tests for confirming the *Acinetobacter* gender and the sensitivity to the antimicrobials by MAC were carried out by using chromogenic panels, conventional identification of the automated MicroScan WalkAway 96 automated system (DADE Behring, Sacramento, CA, EUA) in accordance with the technique manufacturer by its manufacturer. The quality control was carried out through monthly tests on the following strains: *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. coli* ATCC 25922 and *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, which were compared to the patterns set forth by the CLSI (2005) existing in the database of the equipment.

Then, the samples of *Acinetobacter* spp. were transferred to the Laboratory of Hospital Infections of the Professor Paulo Góes Microbiology Institute at the UFRJ and stored as dense suspensions in Molico low fat milk (Nestlé, Araçatuba, São Paulo, Brazil) at 10% (p/v) added by glycerol at 10% (v/v) at the temperature of -20°C . The DD tests were carried out in accordance with the procedure defined by the CLSI (2005). The same antimicrobials as the MAC were assessed: amikacin (30 μg), ampicillin/sulbactam (10/10 μg), cefepime (30 μg), ceftazidime (30 μg), ciprofloxacin (5 μg), imipenem (10 μg), meropenem (10 μg) and ticarcillin/clavulanate (75/10 μg).

For the concentration gradient diffusion test (E-test), celogel strips were used (AB Biodisk, Solna, Sweden) presenting concentration gradients of the antimicrobial as defined by the CLSI (2005), having as control the *P. aeruginosa* ATCC 27853 and *Acinetobacter* spp. ATCC 19606 strains. Only the antimicrobials imipenem, meropenem and ampicillin/sulbactam were analyzed.

For detecting the production of enzymes belonging to the class of the MBL ones, the samples of *Acinetobacter* spp. that showed resistance to the imipenem or meropenem by the MAC test or E-test were

used. The approximation-disk method was performed according to Arakawa et al. (2000), with modifications, by using ceftazidime (30 µg) and imipenem (10 µg). The samples presenting an increase in the inhibition halo of the imipenem or ceftazidime disk next to the EDTA disk as compared to the disk of the respective antimicrobial that was placed at a distance of 20mm were considered as producing MBL. The same procedure was carried out with the MAA as quelating agent. The *A. baumannii* ATCC 48695 strain producing MBL IMP-1 was used as positive control, gently given by Dr. Ana Gales (USP, São Paulo, SP). The *Acinetobacter* spp. ATCC 19606 strain was used as negative control.

The detection of the MBL enzymes by the Hodge method was performed according to Lee et al. (2001), with modifications. The detection of the MBLs was checked through the distortion in the inhibition halo of the *E. coli* ATCC 25922 strain in the area next to the striation of the sample to be tested. In order to assure the standardization of the method, the *A. baumannii* ATCC 48695 was used as control. The *Acinetobacter* spp. ATCC 19606 was used as negative control for the test.

For detecting the blaIMP-1 gene, which is codifier of the MBL IMP-1 enzyme, or of its variants IMP-3 and IMP-6, the release of the bacterial DNA was made in accordance with Nunes et al. (1999). The detection was performed through the PCR technique, as described by Senda et al. (1996). The oligonucleotides IMP-1 F (CTACCGCAGCAGAGTCTTTGC) and IMP-1 R (GAACAACCAGTTTGCCTTACC) (Gales et al., 2003) were used for detecting a fragment of 587 pb. The magnified products were submitted to electrophoresis in agarose gel at 1.5% in TBE, at 80 V for one hour and a half. The gel was further colored with an ethidium bromide solution (0.5 µg/ml) and photographed under ultraviolet light. As DNA standard for the electrophoretic race, 100 pb DNA ladder (Biotools) was used.

The analyzes of the fragmentation profiles of the chromosomal DNA of the samples of *Acinetobacter* spp. was performed through the electrophoresis technique in pulsed field gel electrophoresis (PFGE, Pulsed Field Gel Electrophoresis) by employing the standard protocol described by Seifert et al. (2005), with modifications. The restriction fragments were separated in a pulsed field gel electrophoresis system (CHEF DR III System; Bio Rad Laboratories, Richmond, CA, USA) and, in the end, the gel was photographed and its image was assessed. The differences were analyzed at first through visual comparison of the formed bands. The samples were considered related if differing in no more than three bands, possibly in four to six bands and were considered not related if differing in more than six bands (Tenover et al., 1995). Afterwards, they were analyzed through the automated method by using the Molecular Analyst Fingerprint Plus program (release 1.12, Image Analysis System – Bio Rad Laboratories).

RESULTS AND DISCUSSION

From the 112 patients admitted to the HNMD, between April 2004 and March, 2005, 136 samples of *Acinetobacter* spp. were isolated, being 124 of *A. baumannii*, 9 of *A. Iwoffii* and 3 of *A. haemolyticus*. All the 136 samples of *Acinetobacter* spp. included in the study were identified by the Walk Away 96 system (DADE Behring), generating 15 different bionumbers. The most frequent bionumber of the 124 samples of *A. baumannii* was the one with

the code 1, observed in 41 (33.2%) samples, followed by the bionumber having a code 2, with 25 (20.2%) samples, and then the one with the code 3, with 16 (12.9%) and the one with the code 4 with 11 (8.9%). Despite this apparent diversity, in a great percentage of samples (75.2%) we may observe four biotypes, demonstrating that samples of this pathogen present certain uniformity as regards phenotypic characteristics. The nine samples of *A. Iwoffii* presented 8 different biochemical profiles, with two of the samples belonging to profile 1. Among the 3 samples of *A. haemolyticus*, two biochemical profiles were found, with the two carbapenem-resistant samples having the same bionumber.

Among the 100 samples of *A. baumannii* analyzed, 60 (60%) came from patients admitted to the hospital infirmaries, 33 (33%) at the ICU and 7 (7%) at the SPU. These samples were obtained from different sites, with predominance of respiratory samples (43%), followed by urinary ones (31%), bacteremias (22%), cutaneous (3%) and from surgical site (1%).

All the 136 samples of *Acinetobacter* spp. included in the study were assessed as regards their susceptibility to 8 antimicrobials by the method of the automated broth microdilution (BMD) and diffusion from the disk (DD). However, for calculating the resistance rate to the antimicrobials, only one sample was included for each patient, if said patient presented samples with the same susceptibility profile, adding up to 100 samples of *A. baumannii*, three of *A. haemolyticus* and nine of *A. Iwoffii*. This procedure, adopted by the SCIH, has as purpose to avoid that samples having the same profile, isolated from a same patient, change the final calculation of the resistance frequencies.

The susceptibility results to the 8 antimicrobials obtained from the BMD and DD methods are shown in table 1. Considering the resistance profiles observed individually among the samples of *A. baumannii*, samples were detected with resistance to all of the antimicrobials (10.0%) to samples sensitive to all of the antimicrobials tested (5.0%). The multiresistance profile to the antimicrobials, except for the imipenem, meropenem and ampicillin/sulbactam, was predominating, being observed in 22 (22.0%) samples. Among the 112 samples of *Acinetobacter* spp. assessed as regards their susceptibility, 20 (17.9%) samples were resistant to the carbapenems by the BMD method or E-test, being two of the *A. haemolyticus* species and 18 of the *A. baumannii* species.

Table 1: Number of samples sensitive to eight antimicrobials in accordance with the automated microdilution test and diffusion from disk in 112 samples of *Acinetobacter* spp. isolated in the period from April 2004 through March 2005

Number of susceptible samples									
Species (number of samples)	Method	IMI	MER	A/S	T/C	AMI	CPE	CAZ	CIP
<i>A. haemolyticus</i> (3)	BMD	1	1	3	3	3	1	1	3
	DD	1	2	3	3	3	2	1	3
<i>A. Iwoffii</i> (9)	BMD	9	9	8	7	8	5	5	7
	DD	9	9	8	7	8	7	7	6
<i>A. baumannii</i> (100)	BMD	85	83	59	32	23	9	14	11
	DD	88	87	80	35	24	24	21	14

BMD: automated broth microdilution; DD: disk-diffusion; IMI: imipenem; MER: meropenem; A/S: ampicillin/sulbactam; T/C: ticarcillin/clavulanate; AMI: amikacin; CPE: cefepime; CAZ: ceftazidime and CIP: ciprofloxacin.

The first sample of *Acinetobacter* spp. resistant to a carbapenem at the HNMD, isolated from a hemoculture sample from a 2-year-old child hospitalized at the pediatric infirmary of the HNMD was observed in April 2004. This fact brought about more concerns on how to treat infections caused by a pathogen resistant to the class of antimicrobials having a broader spectrum and, normally, the last chance in the treatment of serious infections caused by multiresistant bacteria. During the following months, 22 other samples (being three excluded from the calculation for being repeated in the same patients), with full or intermediate resistance to one or two carbapenems, were isolated in different hospitalization units of this hospital. The resistance percentages found in this study for the antimicrobials, imipenem and meropenem, were 15% and 17% by the BMD.

A higher number of samples of *Acinetobacter* spp. is verified in table 2, with a discordance in the data interpretation of the results in the class of the β -lactamic antimicrobials, non-carbapenems, found through the BMD and DD methods.

Table 2: Variances found between the broth microdilution test and diffusion from disk in determining the susceptibility to eight microbial agents in 112 samples of *Acinetobacter* spp. isolated from April 2004 to March 2005.

Number of samples with dissonant interpretation								
Species (number of samples)	IMI	MER	A/S	T/C	CPE	CAZ	AMI	CIP
<i>A. haemolyticus</i> (3)	1	1	0	1	1	0	0	0
<i>A. Iwoffii</i> (9)	0	0	0	7	3	4	0	1
<i>A. baumannii</i> (100)	2	4	24	16	15	11	6	2

BMD: automated broth microdilution; DD: disk-diffusion;
IMI: imipenem; MER: meropenem;
A/S: ampicillin/sulbactam; T/C: ticarcillin/clavulanate;
AMI: amikacin; CPE: cefepime; CAZ: ceftazidime and
CIP: ciprofloxacin.

For a more detailed investigation of the results in discordance obtained by the BMD and DD methods, 80 samples of *A. baumannii*, whether resistant or sensitive, were assessed by the E-test regarding susceptibility to the antimicrobials ampicillin/sulbactam, imipenem and meropenem. Table 3 evidences the concordance percentages between the methods. For ampicillin/sulbactam, the concordance from the E-test with BMD was of 71.3%, and 87.5% with the DD. The BMD results for imipenem (100%) and meropenem (86.3%) showed more concordance with the E-test than those of the DD, 97.5% and 83.8%, respectively.

Table 3: Concordance between the interpretation of the results obtained by the broth microdilution and from the disk methods in relation to the E-test for the antimicrobials ampicillin/sulbactam, imipenem and meropenem in 80 samples of *Acinetobacter baumannii* analyzed

Number (%) of samples in accordance with the E-test					
A/S		IMI		MER	
BMD	DD	BMD	DD	BMD	DD
57 (71,3)	70 (87,5)	80 (100,0)	78 (97,5)	69 (86,3)	67 (83,8)

BMD: automated broth microdilution; DD: disk-diffusion;
A/S: ampicillin/sulbactam;
IMI: Imipenem and MER: Meropenem.

The E-test showed 100% of concordance with the BMD and DD methods for the three tested antimicrobials, in two samples of carbapenem-resistant *A. haemolyticus*. This concordance may be explained by the expression of the IMP-1 gene, characterizing full resistance to the carbapenems. The samples of *A. Iwoffii* were not tested through this method. This fact is more evident when observed among the 18 samples of carbapenem-resistant *A. baumannii*, in which the discordance in the interpretation as being sensitive, intermediate or resistant was observed in the five β -lactamic samples tested (table 4), reinforcing the importance of using more than one method for concluding for resistance or sensitiveness to these antimicrobials, aiming at helping to indicate the antimicrobial to be prescribed.

Table 4: Variations observed in the results of the automated broth microdilution method and diffusion from the disk in relation to the E-test for the 18 samples of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*

Method	Number of samples in each category														
	IMI			MER			A/S			CEF			CAZ		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
BMD	3	8	7	1	3	14	5	0	13	1	11	6	1	1	16
DD	6	3	9	5	1	12	8	3	7	4	9	5	1	2	15
E-Test	3	2	13	3	2	13	7	0	11	ND			ND		

IMI: Imipenem; MER: Meropenem; A/S: Ampicillin/sulbactam;
CPE: Cefepime; CAZ: Ceftazidime;
S: Sensitive; I: Intermediate; R: Resistant; ND: Not Determined.

The combined susceptibility to both imipenem and meropenem, assessed by the BMD method in the 100 samples of *A. baumannii*, evidenced the simultaneous resistance to both antimicrobials in 14 (14.0%) of the samples, rendering it impossible to be therapeutically used in these cases.

For performing the MBL enzyme production tests, the 20 samples of *Acinetobacter* spp. were used, presenting resistance to the carbapenems by the BMD method or the E-test, plus 14 samples sensitive to the carbapenems, but resistant to the ceftazidime, randomly chosen, adding up to a total of 32 samples of *A. baumannii* and 2 of *A. haemolyticus*. The test showing more positive results among the carbapenem-resistant samples was the Hodge one (70%), followed by the approximation-disk test combining ceftazidime with EDTA and imipenem with EDTA (60%). The single carbapenem-resistant sample presenting negative results for all of the phenotypic tests had CMI ≤ 4 μ g/mL for imipenem and 8 μ g/mL for the meropenem. All the sensitive samples were negative for the MBL tests.

Among the 20 samples analyzed, the production of metallo- β -lactamases was more easily evidenced in the two samples of *A. haemolyticus* presenting the blaIMP-1 gene, while the 18 samples of *A. baumannii* showed variable results in relation to the tests carried out. Figure 1 shows the Hodge test, indicating MBL production per two samples of *A. haemolyticus* isolated in this study, carbapenem-resistant and producing MBL of the IMP-1 complex (samples 1 and 6) and one sample of *A. baumannii* 48695, carbapenem-resistant and producing IMP-1, used as positive control (sample 2), two samples of *A. baumannii* carbapenem-resistant and positive in the phenotypic test, but negative regarding the IMP-1 complex (samples 3 and 4) and one carbapenem-sensitive resistant sample and negative in the phenotypic test (sample 5).

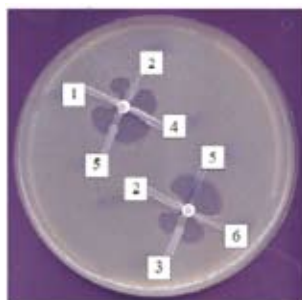


Figure 1: Hodge test using an imipenem disk at the center on an inoculate of *E. coli* ATCC 25922.

1: *A. haemolyticus* complex IMP-1 (135);
2: *A. baumannii* IMP-1 (SP);
3: *A. baumannii* sample 131 (IMI<4; MER=8);
4: *A. baumannii* sample 133 (IMI=8; MER>8);

5: *A. baumannii* sample 180 (IMI<4; MER<4);
6: *A. haemolyticus* complex IMP-1 (138)

The PCR test, using oligonucleotides for the *bla*IMP-1 gene or one of its variants, *bla*IMP-3 or *bla*IMP-6, evidenced the presence of a fragment of 587 pb, compatible with the *bla*IMP-1 gene, or one of its variants, in only two samples of *A. haemolyticus* (figure 2). No fragment compatible with the *bla*IMP-1 gene was magnified in the 18 samples of carbapenem-resistant *A. baumannii*, detected during the study.

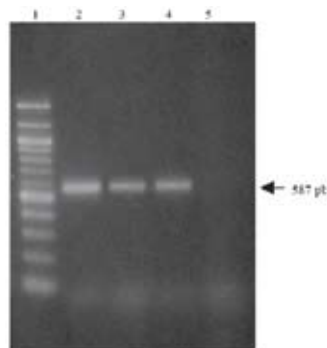


Figure 2: Agarose gel electrophoresis of the fragment of 587 pb, compatible with the *bla*IMP-1 gene magnified by the PCR technique in three samples of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp.
Line 1: molecular standard size (100 pb DNA ladder);
Line 2: control sample of positive *A. baumannii* IMP-1;
Line 3: sample 135 and line

4: sample 138 (carbapenem-resistant *A. haemolyticus* – positive IMP-1 complex); Line 5: Sample 161 (carbapenem-resistant *A. baumannii* – negative IMP-1);

The findings of samples producing metallo- β -lactamases carrying the resistance gene *bla*IMP-1 had not yet been reported in studies on the multiresistant *Acinetobacter* spp. in the state of Rio de Janeiro. The investigation of other genes codifying other β -lactamase enzymes, such as oxacilinases, might help to better characterize the samples of carbapenem-resistant *A. baumannii* isolated, since there are already reports in Brazil of resistance in this species mediated by these enzymes (Dalla-Costa et al., 2003).

For the analysis of the genomic diversity of 51 samples of *Acinetobacter* spp., carried out through the electrophoresis technique in pulsed field (PFGE), the 23 carbapenem-resistant samples were selected by the BMD method (the samples of the three patients presenting two samples each were included therein) and more 28 sensitive samples. When analyzing the resistance profiles to the antimicrobials in relation to the genomic diversity presented by the samples of *A. baumannii*, we verified that the genotype A was the only one associated to the samples presenting resistance to all of the antimicrobials tested, except for the polymyxin. The epidemiological relationship between these multiresistant samples demonstrates the crossed transmission of the pathogen, a result that is similar to that found by Dalla-Costa et al. (2003), who were observing the existence of predominating clones among samples of

A. baumannii associated to single multiresistance profiles to antimicrobials. Figure 3 shows the fragmentation profiles of the chromosomal DNA of samples of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp., being five samples of *A. baumannii* and two of *A. haemolyticus*. All the samples of carbapenem-resistant *A. baumannii* belonged to the genotype “A”, except for the sample 158, which belonged to the genotype “B”, subtype 3. The two samples of *A. haemolyticus* producing MBL enzymes of the IMP-1 complex presented the same genotype “A”.

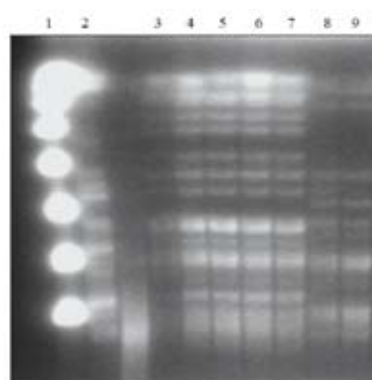


Figure 3: Fragmentation profiles of the chromosomal DNA obtained after digestion with *ApaI* and separation by PFGE of samples of *Acinetobacter* spp. isolated at the HNMD (April 2004 through March 2005).

Line 1: Molecular standard size;
Line 2: Control sample of

Acinetobacter baumannii IMP-1 (48695); Lines 3, 4, 5, 6 and 7: Samples representative of the genotype A of *Acinetobacter baumannii* (60, 82, 84, 99 and 133, respectively); Lines 8 and 9: Samples representative of the genotype a of *Acinetobacter baumannii* (135 and 138, respectively);

This study found that the samples having identical genotypic profiles, belonging to a predominating genotype A, obtained from April 2004 through March 2005, were detected by PFGE in the different hospitalization units. A factor reinforcing the relationship between the samples is the crossed transmission of these samples among the patients, who, on their turn, are transferred to other units within the hospital. In addition to this, the health care providers circulate in between these units, favoring the maintenance of the genotype at the hospital institution. No sample isolated from the environment was analyzed in this study. However, when analyzing these data, we may suggest that samples belonging to this genotype have characteristics that have allowed them to remain and be disseminated in the hospital environment. The three samples of *A. haemolyticus* were isolated from hemocultures, being the two carbapenem-resistant ones and producing MBL of the IMP-1 complex isolated from different infirmaries, while the third one was isolated from a patient undergoing treatment at the Hemodialysis Service Center of the HNMD.

Table 5 shows the overall characteristics related to the 18 samples of *A. baumannii* and the two samples of carbapenem-resistant samples of *A. haemolyticus*. All the samples of *A. baumannii* belonged to genotype “A”, except for one of the genotype “B”. Three patients presented two samples each (data not computed in the analyses), evidencing the same genotypic profile and susceptibility to the drugs among the samples from the same patient. Ten (50.0%) samples were isolated from the ICU or the SPU, while nine (45%) samples came from a respiratory site.

Table 5: General characteristics related to 23 samples of *Acinetobacter baumannii* and the carbapenem-resistant samples of *Acinetobacter baumannii*.

Sample#	Date of isolation	Hospitalization location	Isolation site	Resistance Profile ^s	Genotype
20	05/04/04	7th floor	SIS	IMI, MER, AMI, CEF, CAZ, TIM	A
45	31/05/04	ICU (5th floor)	RES	IMI, MER, AMI, TIM, CIP	A
66*	21/07/04	10th floor	URI	IMI, MER, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
75	05/08/04	ICU (th floor)	URI	IMI, MER, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
82 [@]	18/08/04	SPU (ground floor)	RES	IMI, MER, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
84	24/08/04	ICU (5th floor)	RES	IMI, MER, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
85*	26/08/04	10th floor	RES	IMI, MER, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
87	29/08/04	9th floor	URI	IMI, MER, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
88 [@]	01/09/04	SPU (ground floor)	SIS	IMI, MER, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
99	19/09/04	11th floor	URI	MER, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
123	02/11/04	ICU (5th floor)	RES	MER, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
131	06/12/04	ICU (5th floor)	RES	MER, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
133	09/12/04	10th floor	URI	IMI, MER, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
135 ^{&}	09/12/04	10th floor	SIS	IMI, MER, CEF, CAZ	a
138 ^{&}	13/12/04	9th floor	SIS	IMI, MER, CEF, CAZ	a
139	14/12/04	ICU (5th floor)	SIS	IMI, MER, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
152	25/01/05	ICU (5th floor)	RES	IMI, MER, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
158	03/02/05	10th floor	URI	IMI, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	B ₃
161 [#]	16/12/04	ICU (5th floor)	RES	IMI, MER, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
163 [#]	22/02/04	ICU (5th floor)	RES	IMI, MER, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
167	25/02/05	10th floor	SIS	IMI, MER, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
176	24/03/05	ICU (5th floor)	RES	IMI, MER, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A
179	28/03/05	8th floor	RES	IMI, MER, A/S, AMI, CEF, CAZ, TIM, CIP	A

*: same patient;
#: same patient;
@: same patient;
\$: assessed by BMD;
IUC: Intensive Care Unit;
SPU: Severe Patients Unit;
RES: Respiratory;
URI: Urinary;
SYS: Systemic;
IMI: Imipenem;
MER: Meropenem;
A/S: Ampicillin/sulbactam;
TIM: Ticarcillin/clavulanate;
AMI: Amikacin;
CEF: Cefepime;
CAZ: Ceftazidime and
CIP: Ciprofloxacin.

After the data analysis related to the 20 patients from whom 23 samples of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. were isolated, we observed that in 11 (55%) of them, the infection was considered as being a hospital infection and in nine of them (45%), it was considered as being colonization by *Acinetobacter* spp. From these 11, four (36.4%) resulted in death within the hospitalization period in which the multiresistant samples were isolated. In 100% of these patients, the presence of an invasive device was observed, whether venous, respiratory or urinary, as well as the previous use of antimicrobials. These aspects had already been mentioned by other authors as being related to infection by opportunist microorganisms (Weingarten *et al.*, 1999; Garcia-Garmendia *et al.*, 2001; Smolyakov *et al.*, 2003; Tomas *et al.*, 2005). The majority (81.8%) of these patients presented very severe pathologies or pathologies compromising their immunity. Said facts justify the difficulty in directly relating the infection by the multiresistant microorganism to the death. The presence of concomitant infection with another microorganism occurred in four (36.4%) of these 11 patients, and in three of them (27.3%) the microorganism was *P. aeruginosa*. Despite three patients had been submitted to previous surgery, none of them developed surgical site hospital infection, suggesting once more that the immunosuppression played a great role in contracting the infection by *Acinetobacter* spp.

CONCLUSION

1. The prevalence of the species *A. baumannii* (89.3%), followed by the species *A. Iwoffii* (8%) and *A. haemolyticus* (2.7%) was observed among the 112 samples of *Acinetobacter* spp.; the resistance rates observed for imipenem and meropenem in *A.*

baumannii were of 15 and 17%, respectively.

2. The disk diffusion (DD) presented a higher susceptibility profile for all of the studied antimicrobials, if compared to the automated broth microdilution (BMD), being higher the concordance between the BMD and the E-test for the carbapenems and between the DD and the E-test for ampicillin/sulbactam. The minimum inhibitory concentration for meropenem was very close to the cutting point set forth by the CLSI in 13 samples of *A. baumannii*, which might explain the discordance found among the three methods.

3. The tests employed for detecting the metallo- β -lactamases showed that 95% of the 20 samples of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. presented a positive result for at least one test. However, the two samples of *A. haemolyticus*, in addition to presenting a positive result in all of the tests, also carried the blaIMP-1 gene.

4. Among 51 samples assessed by the technique of pulsed field electrophoresis, 23 samples resistant and 28 samples sensitive to the carbapenems, 17 genotypic profiles were found in nine genotypes. Among the 20 samples of resistant *A. baumannii*, 95% belonged to genotype A.

5. The patients infected with samples of carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. presented as common characteristics the previous utilization of antimicrobials and the presence of an invasive device.

REFERENCES

1. ARAKAWA, Y.; SHIBATA, N.; SHIBAYAMA, K.; KUROKAWA, H.; YAGI, T.; FUJIWARA, H.; GOTO, M. Convenient tests for screening metallo- β -lactamase-producing gram-negative bacteria by using thiol com-

pounds. J Clin Microbiol, n. 38, p. 40-3, 2000.

2. ARNOW, P. M.; FLAHERTY, J. P. Nonfermentative gram-negative bacilli. In: Hospital epidemiology and infection control. 1. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. p. 366-87; 980-99.

3. BERGOGNE-BERENZIN, E.; JOLY-GUILLOU, M. L.; TOWNER, K. J. Resistance of *Acinetobacter* spp. to antimicrobials: Overview of clinical resistance patterns and therapeutic problems. In: *Acinetobacter: microbiology, epidemiology, infections, management*. 1. ed. Boca Raton: CRC Press, 1996. p. 133-84.

4. _____; TOWNER, K. J. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. Clin Microbiol Rev, n. 9, p. 148-65, 1996.

5. BORGMANN, S.; WOLZ, C.; GRÖBNER, S.; AUTENRIETH, I. B.; HEEG, P.; GOERKE, C.; MÜLLER, K.; KYME, P.; MARSCHAL, M. Metallo- β -lactamase expressing multi-resistant *Acinetobacter baumannii* transmitted in the operation area. J Hosp Infect, n. 57, p. 308-15, 2004.

6. BOUVET, P. J. M.; GRIMONT, P. A. D. Taxonomy of the genus *Acinetobacter* with the recognition of *Acinetobacter baumannii* sp. nov., *Acinetobacter haemolyticus* sp. nov., *Acinetobacter johnsonii* sp. nov. and *Acinetobacter junii* sp. nov. and emended descriptions of *Acinetobacter calcoaceticus* and *Acinetobacter lwoffii*. Int J Syst Bacteriol, n. 36, p. 228-40, 1986.

7. BUSH, K.; MEDEIROS, A. A. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother, n. 39, p. 1.211-33, 1995.

8. CHAPIN, K. C.; LAUDERDALE, T. *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Chryseobacterium*, *Moraxella*, and other nonfermentative gram-negative rods. In: Manual of clinical microbiology. 8. ed. Wahington: ASM Press, 2003. p. 354-83.

9. COSGROVE, S. E.; CARMELI, Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. Clin Infect Dis, n. 36, p. 1.433-7, 2003.

10. DALLA-COSTA, L. M.; COELHO, J. M.; SOUZA, A. P. H. M.; CASTRO, M. E. S.; STIER, C. J. N.; BRAGAGNOLO, K. L.; REA-NEO, A.; PENTEADO-FILHO S. R.; LIVERMORE, D. M.; WOODFORD, N. Outbreak of carbapenem-resistant *A. baumannii* producing the OXA-23 enzyme in Curitiba, Brazil. J Clin Microbiol, n. 41, p. 3.403-6, 2003.

11. EL SHAFIE, S. S.; ALISHAQ, M.; LENI GARCIA, M. Investigation of an outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in trauma intensive care unit. J Hosp Infect, n. 56, p. 101-5, 2004.

12. GALES, A. C.; JONES, R. N.; FORWARD, K. R.; LIÑARES, J.; SADER, H. S.; VERHOEF, J. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-1999). Clin Infect Dis, v. 32, n. 2, p. 104-13, 2001.

13. _____; TOGNIM, M. C. B.; REIS, A. O.; JONES, R. N.; SADER, H. S. Emergence of an IMP-like metallo-enzyme in an *Acinetobacter baumannii* clinical strain from a Brazilian teaching hospital. Diag Microbiol Infect Dis, n. 45, p. 77-9, 2003.

14. GARCIA-GARMENDIA, J.; ORTIZ-LEYBA, C.; GARNACHO-MONTERO, J.; JIMÉNEZ-JIMÉNEZ, F.; PÉREZ-PAREDES, C.; BARRERO-ALMODÓVAR, A. E.; GILI-MINER, M. Risk factors for *Acinetobacter baumannii* nosocomial bacteremia in critically ill patients: a

cohort study. Clin Infect Dis, n. 33, p. 939-46, 2001.

15. GARNER, J. S.; JARVIS, W. R.; EMORI, T. G.; HORAM, T. C.; HUGHES, J. M. CDC definition for nosocomial infections. Am J Infect Control, n. 16, p. 128-40, 1988.

16. GO, E. S.; URBAN, C.; BURNS, J.; KREISWIRTH, B.; EISNER, W.; MARIANO, N. Clinical and molecular epidemiology of *Acinetobacter* infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam. Lancet North Am Ed, n. 344, p. 1.329-32, 1994.

17. HSUESH, P.; CHEN, M.; SUN, C.; CHEN, W.; PAN, H.; YANG, L.; CHANG, S.; HO, S.; LEE, C.; HSIEH, W.; LUH, K. Antimicrobial drug resistance in pathogens causing nosocomial infections at a university hospital in Taiwan, 1981-1999. Emerg Infect Dis, n. 8, p. 63-8, 2002.

18. JOSHI, S. G.; LITAKE, G. M.; NIPHADKAR, K. B.; GHOLE, V. S. Multidrug resistant *A. baumannii* isolates from a teaching hospital. J Infect Chemother, n. 9, p. 187-90, 2003.

19. KIFFER, C. R. V.; MENDES, C.; KUTI, J. L.; NICOLAU, D. P. Pharmacodynamic comparisons of antimicrobials against nosocomial isolates of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* and *P. aeruginosa* from the MYSTIC surveillance program: the OPTAMA program, South America 2002. Diag Microbiol Infect Dis, n. 49, p. 109-16, 2004.

20. KNOTHE, H.; SHAH, P.; KREMERY, V. Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. Infection, n. 11, p. 315-17, 1983.

21. KUTI, J. L.; FLOREA, N. R.; NIGHTINGALE, C. H.; NICOLAU, D. P. Pharmacodynamics of meropenem and imipenem against enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa*. Pharmacotherapy, v. 24, n. 1, p. 8-15, 2004.

22. LEE, K.; CHONG, Y.; SHIN, H. B.; KIM, Y. A.; YONG, D.; YUM, J. H. Modified Hodge and EDTA-disk synergy tests to screen metallo- β -lactamase-producing strains of *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species. Clin Microbiol Infect, v. 7, n. 2, 88-91, 2001.

23. _____; LEE, W. G.; UH, Y.; HA, G. Y.; CHO, J.; CHONG, Y.; KOREAN NATIONWIDE SURVEILLANCE OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE GROUP. VIM- and IMP-type metallo- β -lactamase producing *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. in Korean hospitals. Emerg Infect Dis, n. 9, p. 868-71, 2003.

24. LEWIS, M. T.; GALES, A. C.; SADER, H. S.; PFALLER, M. A.; JONES, R. N. Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns for pathogens isolated from Latin American patients with a diagnosis of pneumonia: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998). Diag Microbiol Infect Dis, n. 37, p. 63-74, 2000.

25. MAC FADDIN, J. F. Biochemical tests for identification for medical bacteria. Baltimore: Williams & Wilkins, 1976.

26. NUNES E. L.; DOS SANTOS K. R.; MONDINO P. J.; BASTOS M. C.; GIAMBIAGI-DEMARVAL M. Detection of ileS-2 gene encoding mupirocin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by multiplex PCR. Diagn Microbiol Infect Dis, n. 34, p. 77-81, 1999.

27. PIMENTEL, J. D.; LOW, J.; STYLES, K.; HARRIS, O. C.; HUGHES, A.; ATHAN, E. Control of an outbreak of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit and a surgical ward. J Hosp Infect, n. 59, p. 249-53, 2005.

28. POIREL, L.; MENUTEAU, O.; AGOLI, N.; CATTOEN, C.; NORDMANN, P. Outbreak of extended-spectrum β -lactamase VEB-1 produc-

ing isolates of *A. baumannii* in a French hospital. J Clin Microbiol, n. 41, p. 3.542-7, 2003.

29. RUPP, M. E.; FEY, P. D. Extended Spectrum β -Lactamase (ESBL)-Producing Enterobacteriaceae: considerations for diagnosis, prevention and drug treatment. Drugs, n. 63, p. 353-65, 2003.

30. SCHRECKENBERGER, P. C.; DANESHVAR, M. I.; WEYANT, R. S.; HOLLIS, D. G. *Acinetobacter*, *Achromobacter*, *Chryseobacterium*, *Moraxella*, and other nonfermentative gram-negative rods. In: Manual of clinical microbiology. 8. ed. Washington: ASM Press, 2003. p. 749-79.

31. SEIFERT, H.; SCHULZE, R.; BAGINSKI, R.; PULVERER, G. Comparison of four different methods for epidemiologic typing of *Acinetobacter baumannii*. J Clin Microbiol, v. 32, n. 7, p. 1.816-9, 1994.

32. SMOLYAKOV, R.; BORER, A.; RIESENBERG, K.; SCHLAEFER, F.; ALKAN, M.; PORATH, A.; RIMAR, D.; ALMOG, Y.; GILAD, J. Nosocomial multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection: risk factor and outcome with ampicillin-sulbactam treatment. J Hosp Infect, n. 54, p. 32-8, 2003.

33. TENOVER, F. C.; ARBEIT, R. D.; GOERING, R. V.; MICKELSEN, P. A.; MURRAY, B. E.; PERSING, D. H.; SWAMINATHAN, B. Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulse-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. J Clin Microbiol, n. 33, p. 2.233-9, 1995.

34. TOMARAS, A. P.; DORSEY, C. W.; EDELMANN, R. E.; ACTIS, L. A. Attachment to and biofilm formation on abiotic surfaces by *A. bau-*

mannii: involvement of a novel chaperone-usher pili assembly system. Microbiology, n. 149, p. 3.473-84, 2003.

35. TOMAS, M. M.; CARTELLE, M.; PERTEGA, S.; BECEIRO, A.; LLINARES, P.; CANLE, D.; MOLINA, F.; VILLANUEVA, R.; CISNEROS, J. M.; BOU, G. Hospital outbreak caused by a carbapenem-resistant strain of *Acinetobacter baumannii*: patient prognosis and risk-factors for colonization and infection. Clin Microbiol Infect, n. 11, p. 540-46, 2005.

36. TOWNER, K. J.; GEE, T.; BOSWELL, T. An unwanted import to the UK: a carbapenem-resistant clinical isolate of *Acinetobacter baumannii* producing metallo- β -lactamase. J Antimicrob Chemother, n. 50, p. 1.092-3, 2002.

37. WALSH, T. R.; BOLMSTRÖM, A.; QWÄRNSTRÖM, A.; GALES, A. Evaluation of a new Etest for detecting metallo- β -lactamases in routine clinical testing. J Clin Microbiol, v. 40, n. 8, p. 2.755-9, 2002.

38. WEINGARTEN, C. M.; RYBAK, M.; JAHNS, B. E.; STEVENSON, J. G.; BROWN, J.; LEVINE, D. P. Evaluation of *Acinetobacter baumannii* infection and colonization, and antimicrobial treatment patterns in an urban teaching hospital. Pharmacotherapy, n. 19, p. 1.080-5, 1999.

39. WENDT, C.; DIETZ, B.; DIETZ, E.; RÜDEN, H. Survival of *A. baumannii* on dry surfaces. J Clin Microbiol, n. 35, p. 1.394-7, 1997.

40. YOUNG, D.; LEE, K.; YUM, J. H.; SHIM, H. B.; ROSSOLINI, G. M.; HONG, Y. Imipenem-EDTA disk method for differentiation of metallo- β -lactamase-producing clinical isolates of *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. J Clin Microbiol, v. 40, n. 10, p. 3.798-801, 2002.



sanofi aventis

O essencial é a saúde

DEPRESSÃO É UMA CO-MORBIDADE SUBDIAGNOSTICADA NOS PACIENTES IDOSOS INTERNADOS EM HOSPITAIS GERAIS?

AUTORES:

CC (MD) GISELE MENDES DE SOUZA E MELLO:

Médica CRM/RJ: 52.58270-4, Formada pela Universidade do Rio de Janeiro, pós-graduada em Geriatria e Gerontologia pela Universidade Estadual do Rio de Janeiro.

CT (MD) FABIANA FILIPPO DE SOUZA:

Médica CRM/RJ: 52.69750-8, Formada pela Universidade do Rio de Janeiro, pós-graduada em Geriatria e Gerontologia pela Universidade Cândido Mendes e aperfeiçoada em Geriatria pela Escola de Saúde do Hospital Naval Marcílio Dias.

CT (MD) RAPHAEL CORDEIRO DA CRUZ :

Médico CRM/RJ : 52.71353-8 , Formado pela Universidade Gama Filho, pós-graduado em Geriatria e Gerontologia pela Universidade Estadual do Rio de Janeiro, e aperfeiçoado em Geriatria pela Escola de Saúde do Hospital Naval Marcílio Dias.

RESUMO

Em algum momento da vida, 15 a 20% da população apresentará depressão, tornando-a um problema de saúde pública que merece muita atenção em todo o mundo. Segundo a literatura, somente uma minoria de idosos recebe diagnóstico de depressão, apesar de tratar-se de uma doença de forte prevalência, e que interfere de forma significativa na capacidade funcional dos indivíduos.

Em alguns estudos de idosos hospitalizados, a prevalência da doença alcança 25%; desse modo o estudo em questão visa identificar a magnitude do problema, depressão, nos pacientes idosos internados em diferentes clínicas de um hospital geral. O método do estudo consistiu na aplicação da Escala de Depressão Geriátrica (GDS-15) de forma aleatória em pacientes com idade igual ou superior a 60 anos, sendo excluídos os pacientes com diagnóstico de demência.

A análise dos dados evidenciou que 24 dos 100 pacientes estudados apresentavam critérios de depressão, tendo incidência maior nos pacientes internados por causas cardiovasculares e ortopédicas, talvez devido ao impacto das mesmas sobre a capacidade funcional. Do total de pacientes deprimidos encontrados no estudo, mais da metade desconhecia a doença, assim como não tinha tratamento instituído.

Deste modo, torna-se evidente o problema depressão, visto que a mesma foi negligenciada entre os pacientes internados envolvidos no estudo; e que a associação da mesma com outras enfermidades crônicas pode interferir no curso do tratamento, prolongando o tempo de internação e dificultando a reinserção social.

Palavras-chave: depressão; Escala de Depressão em Geriatria; GDS-15; idosos, hospitais gerais.

INTRODUÇÃO

Depressão é uma condição clínica muito frequente no idoso. Estudos epidemiológicos indicam taxas de prevalência de 1 a 16% entre indivíduos idosos vivendo na comunidade.^{2,3} Em indivíduos portadores de doenças crônicas essas taxas são ainda mais elevadas. Existem relatos, em pacientes com doença coronariana, em que até 45% destes apresentam sintomas depressivos graves;⁷ taxas semelhantes são descritas em associação a outras doenças clínicas típicas da velhice, como doença de Parkinson, doença cerebrovascular e doença de Alzheimer.

Em diferentes estudos envolvendo idosos hospitalizados a prevalência de depressão maior variou de 12 a 20%; tais sintomas estão relacionados diretamente à gravidade das co-morbidades e prejuízo cognitivo e funcional.⁶

Apesar dessa prevalência, os sintomas depressivos são negligenciados pelos profissionais de saúde.⁶ Dessa forma, as escalas de depressão podem auxiliar na detecção desses casos na prática clínica. Em função dessa casuística, o presente estudo objetivou identificar o problema depressão em um hospital geral, aplicando de forma aleatória a GDS-15 em pacientes hospitalizados em diferentes especialidades.

METODOLOGIA

Os pacientes que participaram deste estudo foram selecionados aleatoriamente nas unidades de internação de diferentes especialidades do Hospital Naval Marcílio Dias; no período compreendido entre janeiro e maio de 2005.

A GDS-15 foi aplicada aleatoriamente em 100 pacientes internados com idade igual ou superior a 60 anos, sendo excluídos os pacientes com diagnóstico prévio de síndrome demencial.

Todos os pacientes foram informados quanto ao objetivo do estudo; e o consentimento pós-informado foi obtido verbalmente diante de uma testemunha. Somente um paciente não concordou em participar do estudo. Esses pacientes responderam perguntas, cujo objetivo era obter informações quanto a idade, sexo, co-morbidades, medicações em uso, diagnóstico prévio de depressão e doença que motivou a internação. Os dados foram complementados por informações contidas em prontuário médico.

RESULTADOS

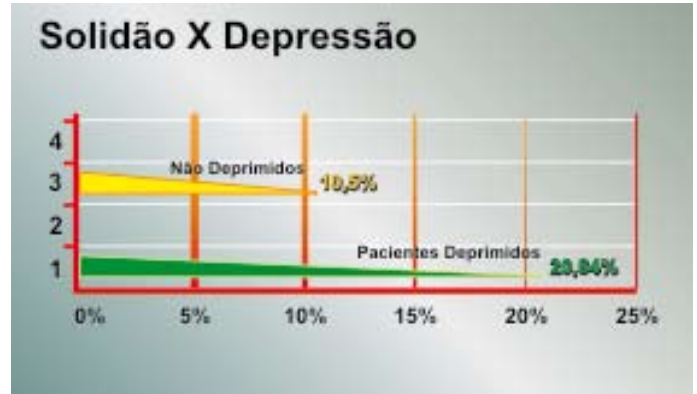
A idade média dos pacientes participantes do estudo foi de 70,4 anos, sendo 66,7% deles do sexo feminino (gráfico 1).

Gráfico 1: Distribuição por sexo.



Do total dos pacientes, 24% apresentou a GDS-15 com escore igual ou superior a 6 pontos; sendo confirmada a suspeita clínica por outros métodos diagnósticos. Entre outras variáveis presentes na análise do estudo, a solidão mostrou-se como fator de risco entre os pacientes com transtorno depressivo, estando presente em 20,84% dos pacientes deprimidos contra 10,50% entre os não-deprimidos (gráfico 2).

Gráfico 2: Taxa de solidão x depressão.



Entre os pacientes com critérios de depressão, 46% encontravam-se internada por doenças ortopédicas (29%) e cardiovasculares (17%); sendo os demais distribuídos pelas diversas especialidades (gráfico 3).

Gráfico 3: Distribuição dos pacientes deprimidos por clínicas.



DISCUSSÃO

De acordo com dados da literatura, somente a minoria dos pacientes idosos recebe diagnóstico de depressão apesar desse transtorno ser uma das enfermidades mais prevalentes em geriatria; e interferir de forma significativa na capacidade funcional do indivíduo. Em trabalhos realizados entre a população de idosos hospitalizados, a prevalência de depressão alcança 25%.¹

A GDS-15 é um dos instrumentos mais utilizados para detecção de depressão no idoso, oferecendo medidas válidas e confiáveis. O ponto de corte 5/6 (não caso/caso) para a GDS-15 produziu índices de sensibilidade de 85,4% e especificidade de 73,9% para o diagnóstico de episódio depressivo maior, de acordo com o Código Internacional de Doenças (CID-10).⁸ O escore total da GDS-15 é um indicador relativamente estável do humor do entrevistado, e pode ser utilizado clini-

camente para a detecção de casos de depressão no idoso e monitoramento da gravidade dos sintomas ao longo do tempo.⁸

No presente estudo, 24% dos pacientes apresentavam critérios de depressão, contudo desconheciam a doença e não havia suspeição clínica pela equipe de saúde envolvida na assistência prestada à causa básica de internação. Esses pacientes foram encaminhados no momento da alta para seguimento ambulatorial na clínica de Geriatria.

CONCLUSÃO

Os dados apresentados demonstraram que a depressão permanece um problema negligenciado pelos profissionais de saúde não envolvidos diretamente na assistência gerontológica. A associação desse transtorno com outras doenças crônicas pode interferir no tratamento e recuperação, prolongando o tempo de permanência e retardando a alta hospitalar.

REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA, O. P.; ALMEIDA, S. A. Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV.

2. _____. Confiabilidade da versão brasileira da esca-

la de depressão em geriatria (GDS) versão reduzida. *Arq Neuro-Psiquiatr*, v. 57, n. ii.2B, jun. 1999.

3. AROMAA, A.; RAITASALO, R.; REUNANEN, A. et al. Depression and cardiovascular diseases. *Acta Psychiatry Scand*, n. 377, p. 77-82, 1994.

4. COPELAND, J. R. M.; DEWEY, M. E.; WOOD, N. et al. Range of mental illnesses amongst the elderly in the community: prevalence in Liverpool using AGE-CAT. *Br J Psychiatry*, n. 105, p. 815-23, 1987.

5. FREITAS, E. V.; PY, L.; NERI, A. L.; CANÇADO, F. A. X.; GORZONI, M. I.; ROCHA, S. M. *Tratado de geriatria e gerontologia*. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2002. p. 204-15.

6. KOENIG, H. G.; O'CONNOR, C.; GUARISCO, S. et al. Depressive disorder in elderly inpatients admitted to general medicine cardiology services at a private hospital. *Am J Geriatric and Psychiatry*, n. 1, p. 197-210, 1993.

7. VERAS, R. P.; MURPHY, E. The mental health of older people in Rio de Janeiro. *Int J Geriatric and Psychiatry*, n. 9, p. 285-95, 1994.

8. YESAVAGE, J. A.; BRINK, T. L.; ROSE, T. L. et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatry Res*, n. 17, p. 37-49, 1983.

IS DEPRESSION AN UNDER-DIAGNOSED COMORBIDITY IN ELDERLY PATIENTS ADMITTED TO GENERAL HOSPITALS?

AUTHORS:

CC (MD) GISELE MENDES DE SOUZA E MELLO:

Physician, member (number 52.58270-4) of the Medicine Regional Council of the State of Rio de Janeiro (CRM/RJ), with a degree by the University of Rio de Janeiro, graduated in Geriatrics and Gerontology by the State University of Rio de Janeiro.

CT (MD) FABIANA FILIPPO DE SOUZA:

Physician, member (number 52.69750-8) of the Medicine Regional Council of the State of Rio de Janeiro (CRM/RJ), with a degree by the University of Rio de Janeiro, graduated in Geriatrics and Gerontology by the State University of Rio de Janeiro and with specialization in Geriatrics by the School of Health of the Hospital Naval Marcílio Dias.

CT (MD) RAPHAEL CORDEIRO DA CRUZ:

Physician, member (number 52.71353-8) of the Medicine Regional Council of the State of Rio de Janeiro (CRM/RJ), with a degree by the Gama Filho University, graduated in Geriatrics and Gerontology by the State University of Rio de Janeiro and with specialization in Geriatrics by the School of Health of the Hospital Naval Marcílio Dias.

ABSTRACT

Some time in their lives, 15 - 20% of population shall face depression, rendering it into a public health problem needing to be closely looked at all over the world. According to the literature, only a minority of the elderly is diagnosed with depression, despite its being a strongly prevailing disorder, and one significantly interfering with the functional ability of the individuals.

In some studies on hospitalized elderly patients, the disorder has a prevalence that reaches 25%; therefore, the study in reference aims to identify the magnitude of the problem, i.e., depression, in the elderly patients hospitalized in different clinics of a general hospital. The study method consisted of randomly applying the Geriatric Depression Scale (GDS-15) in patients at the age of 60 or older, being the patients diagnosed with dementia excluded from this study.

The data analysis showed that 24 of the 100 patients studied presented depression criteria, with a higher incidence rate in the patients hospitalized due to cardiovascular and orthopedic causes, perhaps it was because of the impact depression has on their functional capacity. From the total of depressed patients found in the study, more than a half were unaware of the disorder, as well as there was no treatment instituted for it either.

Therefore, the depression issue becomes evident, since it has been neglected among the hospitalized patients involved in the study. It is also evident that having other chronic illnesses treatment might be hindered, making the hospitalization period longer, as well as making it difficult for the patient to socially adjust after being discharged from hospital.

Keywords: *depression, Geriatric Depression Scale, GDS-15, elderly, general hospitals.*

INTRODUCTION

Depression is a very common clinical condition among the elderly. Epidemiologic studies indicate a prevalence rate from 1 to 16% among older people living in the community.^{2,3} These rates are even higher in individuals with chronic diseases. There are reports in patients with coronary disease stating that up to 45% of them show severe depressive symptoms;⁷ similar rates are described in association with other clinical diseases peculiar to the elderly, such as the Parkinson's disease, cerebral vascular disease and Alzheimer's disease.

In different studies involving hospitalized elderly patients, the prevalence of major depression varied from 12 through 20%; such symptoms are directly related to the seriousness of the co-morbidities, as well as the functional and cognitive damages.⁶

In spite of this prevalence, the depressive symptoms are neglected by health care professionals.⁶ Thus, the depression scales might help in the detection of these cases in clinical practice. With this group of patients, this study aimed at identifying the depression issue in a general hospital by randomly applying the GDS-15 in patients hospitalized in different specialties units.

METHODS

The patients taking part in this study were randomly selected in the hospitalization units from different specialties of the Hospital Naval Marçilio Dias; within the period between January and May 2005.

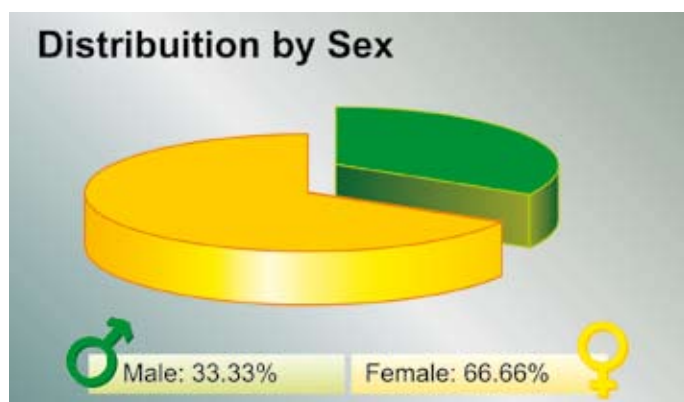
The GDS-15 was randomly applied to 100 hospitalized patients at the age of 60 or older, being the patients previously diagnosed with dementia excluded from this study.

All patients were informed with regards of the purpose of this study; and the post informed consent was verbally obtained in front of a witness. Only one patient did not agree to take part in the study. These patients answered to questions, the purpose of which was to obtain information regarding age, sex, co-morbidities, medications being used, previous diagnostic of depression and the disease that led to the hospitalization. Such data was complemented by information contained in a medical record.

RESULTS

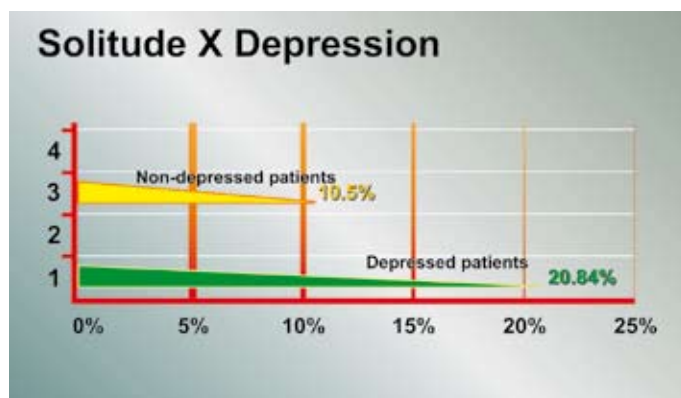
The average age of the patients taking part in the study was 70.4 years of age, with 66.7% of them being females (chart 1).

Chart 1: Distribution by sex:



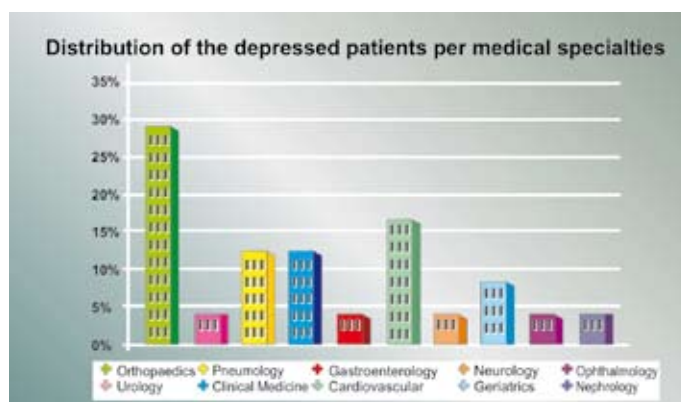
From the total patients, 24% presented a GDS-15 with score equal to or higher than 6 points, being the clinical suspicion confirmed by other diagnostic methods. Among other variables present in the study analysis, solitude was shown as a risk factor among the patients with depressive disorder, being present in 20.84% of the depressed patients against 10.50% among the non-depressed ones (chart 2).

Chart 2: Depression x solitude rate.



Among the patients meeting the depression criteria, 46% were hospitalized due to orthopedic conditions (29%) and cardiovascular conditions (17%); being the remaining ones distributed by the other several specialties (chart 3).

Chart 3: Distribution of the depressed patients per medical specialties



DISCUSSION

According to data from the literature, only the minority of the elderly patients is diagnosed with depression, despite this disorder being one of the most prevailing conditions in geriatrics and significantly interfering with the functional capacity of the individual. In studies carried out among the population of the hospitalized elderly, the prevalence of depression reaches 25%.¹

GDS-15 is one of the most used tools for detecting depression in the elderly, offering valid and reliable measurements. The cutting point of 5/6 (non-case/case) for the GDS-15 produced sensitivity indexes of 85.4% and specificity indexes of 73.9% for the diagnosis of a major depressive episode, according to the International Classification of Diseases (ICD-10) (8). The total score of the GDS-15 is a relatively stable

indicator of the interviewee's mood, and it may be clinically used for detecting depression cases in the elderly and monitoring the severity of the symptoms along a time curve.⁸

In this study, 24 % of the patients presented depression criteria; however, they were unaware of this disorder and there was no clinical suspicion on the part of the healthcare team involved in the assistance provided to the basic cause for the hospitalization. These patients were forwarded to clinical follow-up at the Geriatrics clinic at the moment of their discharge.

CONCLUSION

The data presented show that depression is still an issue neglected by health care professionals that are not directly involved in the gerontological care. This disorder associated with other chronic conditions might interfere with the treatment and recovery of patients, making the hospitalization period longer and postponing the discharge from hospital.

REFERENCES

1. ALMEIDA, O. P.; ALMEIDA, S. A. Short versions of the geriatric depression scale: a study of their validity for the diagnosis of a major

depressive episode according to ICD-10 and DSM-IV.

2. _____. Confiabilidade da versão brasileira da escala de depressão em geriatria (GDS) versão reduzida. *Arq Neuro-Psiquiatr*, v. 57, n. ii.2B, jun. 1999.

3. AROMAA, A.; RAITASALO, R.; REUNANEN, A. et al. Depression and cardiovascular diseases. *Acta Psychiatry Scand*, n. 377, p. 77-82, 1994.

4. COPELAND, J. R. M.; DEWEY, M. E.; WOOD, N. et al. Range of mental illnesses amongst the elderly in the community: prevalence in Liverpool using AGE-CAT. *Br J Psychiatry*, n. 105, p. 815-23, 1987.

5. FREITAS, E. V.; PY, L.; NERI, A. L.; CANÇADO, F. A. X.; GORIZONI, M. I.; ROCHA, S. M. *Tratado de geriatria e gerontologia*. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2002. p. 204-15.

6. KOENIG, H. G.; O'CONNOR, C.; GUARISCO, S. et al. Depressive disorder in elderly inpatients admitted to general medicine cardiology services at a private hospital. *Am J Geriatric and Psychiatry*, n. 1, p. 197-210, 1993.

7. VERAS, R. P.; MURPHY, E. The mental health of older people in Rio de Janeiro. *Int J Geriatric and Psychiatry*, n. 9, p. 285-95, 1994.

8. YESAVAGE, J. A.; BRINK, T. L.; ROSE, T. L. et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatry Res*, n. 17, p. 37-49, 1983.

BIÓPSIA DE PRÓSTATA GUIADA POR ULTRA-SONOGRAFIA TRANSRETAL: CONCLUSÃO SOBRE A MELHOR TÉCNICA ANESTÉSICA

AUTORES:

MICHAEL ANTUNES DE CERQUEIRA

Pós-graduação em Laparoscopia e Transplante Renal,
pela Faculdade de Medicina da Fundação do ABC – São Paulo.

DEMÓSTENES SANTANA APOSTOLIDES

Residente do 3º ano de Urologia do HNMD.

FREDERICO LUIZ BERTOLINO FERREIRA

Residente do 3º ano de Urologia do HNMD.

LESLIE CLIFFORD NORONHA ARAÚJO

Urologista do HNMD.

RAMON SILVA DE ARAÚJO

Urologista do HNMD.

CASSIO VILELA FARIA

Residente do 2º ano de Urologia do HNMD.

RESUMO

Introdução: Inicialmente, a biópsia de próstata guiada por ultra-sonografia transretal era realizada sem anestesia, o que levou alguns autores a pesquisar técnicas diferentes para aliviar a dor, relacionada à introdução do probe e à biópsia.

Objetivo: Determinar a melhor técnica anestésica para diminuir a dor durante a biópsia de próstata, e durante a introdução do probe do ultra-som.

Método: Realizamos um estudo prospectivo, em que 180 pacientes foram randomizados em três grupos: 1º – técnica clássica, sem anestesia; 2º – grupo com bloqueio periprostático; 3º – anestésico tópico + bloqueio periprostático. Depois, classificamos, através de escala visual analógica, a dor durante a biópsia e a introdução do probe.

Resultados: Em relação à dor durante a introdução do probe, o grupo 3 apresentou maior porcentagem de dor muito leve e leve, em relação aos grupos 1 e 2. Em relação à dor durante a biópsia os grupos 2 e 3 obtiveram maior porcentagem de dor muito leve e leve do que o grupo 1.

Conclusão: O grupo com anestesia local associado a bloqueio periprostático pode ser considerado a melhor técnica para realização de biópsia de próstata, visto que apresenta menos dor com a introdução do probe e durante a realização da biópsia.

Palavras-chave: biópsia por agulha; ultra-sonografia; anestesia e analgesia.

INTRODUÇÃO

A biópsia de próstata guiada por ultra-sonografia transretal, um passo essencial no diagnóstico de adenocarcinoma de próstata, foi introduzida por Hodge *et al.*¹ em 1989 e ainda hoje é realizada em vários centros médicos sem qualquer tipo de anestesia ou sedação, levando a óbvio desconforto do paciente. Alguns autores relatam diferentes índices de aceitação à dor durante a realização de biópsia sem anestesia, 11 a 90% dos pacientes apresentam determinado grau de dor durante esse procedimento.^{2,3} Na tentativa de evitar tal transtorno, Nash *et al.*² descreveu a técnica de anestesia periprostática em 1996, visando diminuir o desconforto à dor durante a biópsia.

O crescimento do uso e da aceitação do bloqueio periprostático na prática clínica, somente aconteceu com os relatos apresentados por Soloway.⁴

Em uma recente revisão das melhores evidências científicas, Autorino *et al.* concluíram que a infiltração periprostática poderia ser considerada o padrão ouro no presente momento.⁵

Alguns autores, como Stirling *et al.*,⁶ constataram que também havia dor durante a introdução do probe do ultra-som transretal para realização da biópsia prostática, que não era evitada com o bloqueio periprostático e que poderia ser aliviada com o uso de anestésico tópico.

Nosso objetivo é avaliar qual o melhor método para diminuição do desconforto do paciente durante a realização da biópsia transretal e durante a introdução do probe, para realização desta.

METODOLOGIA

Fora realizado um estudo prospectivo, em que 180 pacientes foram submetidos à biópsia de próstata no período de 1/7/2006 a 1/4/2007, no Hospital Naval Marcílio Dias, alocados em três grupos de estudo de forma randomizada, após assinarem termo de consentimento informado.

Todos os pacientes realizaram profilaxia com norfloxacina por três dias, iniciada na véspera do procedimento, conforme orientação da CCIH e preparo de cólon com fleet enema na manhã do procedimento.

- **Grupo I (controle):** aplicação de 15 mL de gel lubrificante hidrofílico intra-retal, 10 minutos antes do procedimento.
- **Grupo II (bloqueio periprostático):** aplicação transretal de gel lubrificante hidrofílico. Dez minutos após, anestesia fora administrada por duas injeções periprostáticas de 2,5 mL de lidocaína a 2%, guiada por USG/TR, usando agulha de 25 cm, 22 G. Aplicações foram feitas bilateralmente na região do plexo neurovascular e a biópsia 10 minutos após.
- **Grupo III (bloqueio periprostático após anestesia tópica):** aplicação de 20 mL de lidocaína gel hidrócloride intra-retal e após 10 minutos realização de bloqueio periprostático conforme descrito no grupo II, realizando a biópsia 10 minutos após.

Todas as biópsias foram guiadas por USG/TR, usando um Dornier 6.5 MHz probe end-fire, obtendo 12 fragmentos prostáticos com uma agulha 18 G.

Para análise objetiva da dor, utilizamos uma escala visual analógica graduada de 0 a 5, correlacionando número, cor e intensidade da

dor, anexo A. Após introdução do probe e realização do exame, essa escala foi apresentada aos pacientes por um médico diferente (que não sabia o tipo de anestesia utilizada) e o paciente questionado sobre a presença e intensidade da dor durante a introdução do probe e durante a realização da biópsia.

Para análise estatística da dor os pacientes foram reagrupados em três grupos: aqueles sem dor, dor muito leve e dor leve, foram considerados como indivíduos com boa aceitação à dor, os casos com moderada dor, como indivíduos com moderada aceitação, e os casos com forte e insuportável dor, como indivíduos com ruim aceitação da dor no exame. Análise estatística foi feita no software Epi info 2000 usando teste qui-quadrado e o exato teste Fischer, com um intervalo de confiança de 95% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Os pacientes avaliados quanto ao quadro algico do probe apresentaram resultados conforme representado no gráfico do apêndice A. Utilizando a técnica padrão ($n = 60$), 58,6% (36 pacientes) apresentaram dor leve, 13,8% (8 pacientes) dor moderada e 27,6% (16 pacientes) dor forte. Com a técnica do bloqueio ($n = 60$) evidenciamos que 58% (34 pacientes) apresentaram dor leve, 19,4% (12 pacientes) dor moderada e 27,6% (14 pacientes) dor forte. Já na técnica do bloqueio + tópico ($n = 60$) encontramos que 66,6% (40 pacientes) apresentavam dor leve, 20% (12 pacientes) dor moderada e 13,3% (8 pacientes) dor forte.

Os pacientes avaliados quanto ao quadro algico da biópsia de próstata apresentaram resultados conforme representado no gráfico do apêndice B. Utilizando a técnica padrão ($n = 60$), 41,4% (26 pacientes) apresentaram dor leve, 27,6% (16 pacientes) dor moderada e 31% (18 pacientes) dor forte. Com a técnica do bloqueio ($n = 60$) evidenciamos que 61,3% (36 pacientes) apresentaram dor leve, 25,8% (16 pacientes) dor moderada e 12,9% (8 pacientes) dor forte. Já na técnica do bloqueio + tópico ($n = 60$) encontramos que 60% (36 pacientes) apresentavam dor leve, 36,7% (22 pacientes) dor moderada e 3,3% (2 pacientes) dor forte.

DISCUSSÃO

Existiam suficientes evidências na literatura de que algumas formas de anestesia/analgesia durante a biópsia de próstata guiada por ultra-som transretal melhoravam a tolerância e o conforto desse procedimento, entretanto o melhor método para realização ambulatorial deste deveria ser melhor estabelecido.^{10,11}

Avanços no conhecimento da inervação prostática propiciaram o desenvolvimento de técnicas anestésicas úteis na biópsia de próstata guiada por ultra-som transretal.

A maioria da inervação ventral aferente é comandada pelos nervos sensoriais do segmento de L5-L6, e uma parte menor pelo T12-L2.12 Fibras autonômicas do plexo pélvico atingem a próstata através de seus ramos anteriores, contribuindo para a formação das duas bandas neurovasculares, observadas no aspecto póstero-lateral da próstata.¹³ Nervos cavernosos se originam entre a cápsula prostática e a fâscia endopélvica, com localização póstero-lateral entre a base e o ápex, 9 a 12 mm cranial ao diafragma urogenital. Tênuas fibras desses nervos suprem a próstata, reto e uretra.¹²

Nervos capsulares emergem principalmente de dois segmentos: o primeiro é localizado no aspecto anterior das vesículas seminais, e transversalmente atravessam a glândula em sentido caudal; o segundo origina na borda pósterio-lateral em direção ao aspecto posterior e ápex. Fibras maiores que 95 μ m são particularmente densas na cápsula na parede caudal final da próstata, e alguns nervos maiores que 30 μ m são encontrados na uretra prostática.

É óbvia a necessidade de reduzir o desconforto causado pela biópsia de próstata guiada por ultra-som transretal.

Nash *et al.* em 1996 descreveu a técnica de anestesia periprostática para realização de biópsia guiada por ultra-som. Eles obtiveram uma importante redução da dor comparada ao grupo placebo ($p < 0,0001$), sem complicações adicionais. Soloway *et al.*, em 2000, com a publicação de seu trabalho obtiveram grande impacto científico, em relação à diminuição da dor durante a biópsia, entretanto eles não usaram um grupo controle para analisar seus resultados.

A fim de se analisar a segurança do bloqueio periprostático, Öbek *et al.*, em 2002, realizaram um trabalho que avaliou a possibilidade de maiores complicações clínicas, com o uso do anestésico durante a biópsia e concluiu não haver um aumento dos riscos de sangramento uretral, além de apresentar uma diminuição da incidência de sangramento retal, presumivelmente devido à diminuição do desconforto do paciente. Em relação à febre e à hospitalização decorrentes de possíveis complicações infecciosas, não houve diferença estatística em relação à técnica padrão.

Marco Tobias *et al.* em 2002, relataram que o bloqueio periprostático foi capaz de melhorar a tolerância do paciente durante a biópsia e que realmente ocorreu desconforto durante a introdução do probe, entretanto não analisou o uso do anestésico tópico para melhora deste. Para Stirling *et al.*, o desconforto do procedimento também estaria relacionado à introdução do probe, e este poderia ser amenizado com uso de anestésico tópico.^{14,15}

Neste trabalho analisamos de forma comparativa essas variáveis e observamos que um grande número de pacientes submetidos à biópsia transretal de próstata apresentaram dor significativa, se nenhum procedimento analgésico fosse utilizado durante o exame. Esses dados obtidos de forma objetiva são mais confiáveis que alguns apresentados na literatura, mostrando que a dor poderia ter sido subestimada em algumas séries. Não existem dúvidas que nossos dados mostraram superioridade estatística do bloqueio periprostático em comparação com o grupo placebo, tornando o procedimento mais suave e tolerável ambulatorialmente. Também observamos que o probe é um importante instrumento de desconforto durante a biópsia, sendo este suavizado com o uso de anestesia tópica anterior à sua introdução e que esses resultados estão de acordo com os autores citados.

CONCLUSÃO

A anestesia local periprostática promove redução significativa da dor durante a realização da biópsia prostática, tornando o procedimento mais tolerável pelo paciente, assim como o uso de anestésico tópico anterior à introdução do probe diminuiu o desconforto deste.

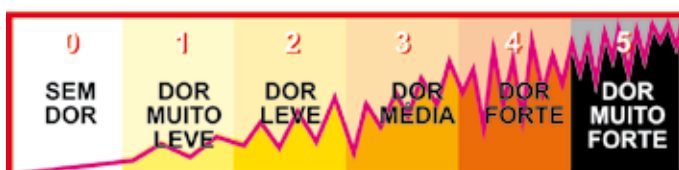
Evidenciamos que o grupo com anestesia tópica associado ao bloqueio periprostático pode ser considerado a melhor técnica para biópsia de próstata guiada por ultra-sonografia transretal, visto que apresenta menos dor com a introdução do probe e durante a realização da biópsia, sem causar morbidade adicional ao paciente.

REFERÊNCIAS

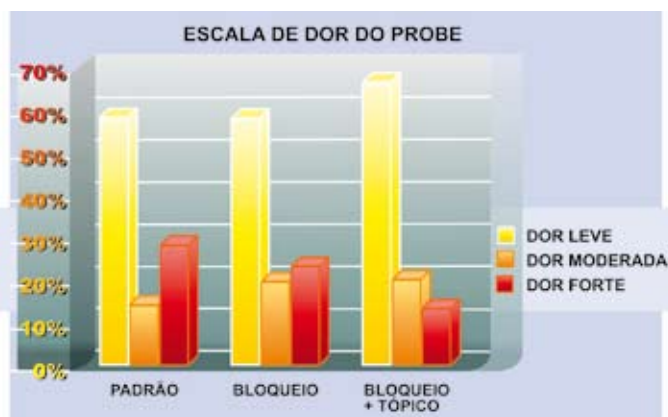
1. HODGE, K.K.; MCNEAL, J.E.; TERRIS, M.K. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*, n. 142, p. 71-6, 1989.
2. NASH, P.A.; BRUCE, J.E.; INDUDHARA, R.; SHINOHARA, K. Transrectal ultrasound guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate. *J Urol*, n. 155, p. 607-9, 1996.
3. TOBIAS MACHADO, M.; ARAGÃO, A.J.; RODRIGUES, A.O.; WROCLAWSKI, E.R. Periprostatic local anesthesia in transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: is it possible to improve pain tolerance? *International Braz J Urol*, v. 28, n. 4, p. 323-9, 2002.
4. SOLOWAY, M.S.; OBEK, C. Periprostatic local anesthesia before ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol*, n. 163, p. 172-3, 2000.
5. AUTORINO, R.; DE SIO, M.; DI LORENZO, G.; DAMIANO, R.; PERDONA, S.; CINDOLO, L.; D'ARMIENTO, M. How to decrease pain during transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a look at the literature. *J Urol*, n. 174, p. 2.091-107, 2005.
6. STIRLING, B.N.; SHOCKLEY, K.F.; CAROTHERS, G.G.; MAATMAN, T.J. Comparison of local anesthesia techniques during transrectal ultrasound-guided biopsies. *Urology*, n. 60, p. 89-92, 2002.
7. MANIKANDAN, R.; SRIRANGAM, S.J.; BROWN, S.C.; O'REILLY, P.H.; COLLINS, G.N. Nitrous oxide vs periprostatic nerve block with 1% lidocaine during transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a prospective, randomized, controlled trial. *J Urol*, n. 170, p. 1.881-3, discussion 1883, 2003.
8. PETERS, J.L.; THOMPSON, A.C.; MCNICHOLAS, T.A.; HINES, J.E.; HANBURY, D.C.; BOUSTEAD, G.B. Increased patient satisfaction from transrectal ultrasonography and biopsy under sedation. *BJU Int*, n. 87, p. 827-30, 2001.
9. TOBIAS MACHADO, M.; VEROTTI, M.J.; ARAGÃO, A.J.; RODRIGUES, A.O.; BORRELLI, M.; WROCLAWSKI, E.R. Prospective randomized controlled trial comparing three different ways of anesthesia in transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *International Braz J Urol*, v. 32, n. 2, p. 172-80, 2006.
10. ÖBEK, C.; ÖNAL, B.; ÖZKAN, B.; ÖNDER, A.U.; YALCIN, V.; SOLOK, V. Is periprostatic local anesthesia for transrectal ultrasound guided prostate biopsy associated with increased infectious or hemorrhagic complications? A prospective randomized trial. *J Urol*, v. 168, n. 2, p. 558-61, 2002.
11. _____; ÖZKAN, B.; TUNC, B.; CAN, G.; YALCIN, V.; SOLOK, V. Comparison of 3 different methods of anesthesia before transrectal prostate biopsy: A prospective randomized trial. *J Urol*, v. 172, n. 2, p. 502-5, 2004.
12. PAICK, J.S.; DONATUCCI, C.F.; LUE, T.F. Anatomy of cavernous nerves distal to prostate: microdissection study in adult male cadavers. *Urology*, n. 42, p. 154-9, 1993.
13. BENOIT, G.; MERLAUD, L.; MEDURI, G.; MOUKARZEL, N.M.; QUILLARD, J.; LEDROUX, M.; GIULIANO, F.; JARDIN, A. Anatomy of the prostatic nerves. *Surg Radiol Anat*, n. 16, p. 23-9, 1994.
14. JONES, J.S.; ZIPPE, C.D. Rectal sensation test helps avoid pain of apical prostate biopsy. *J Urol*, n. 170 (6 Part 1 of 2), p. 2.316-8, 2003.
15. MALLICK, S.; HUMBERT, M.; BRAUD, F.; FOFANA, M.; BLANCHET, P. Local anesthesia before transrectal ultrasound guided prostate biopsy: comparison of 2 methods in a prospective, randomized clinical trial. *J Urol*, v. 171, n. 2, p. 730-3, 2004.

ANEXO

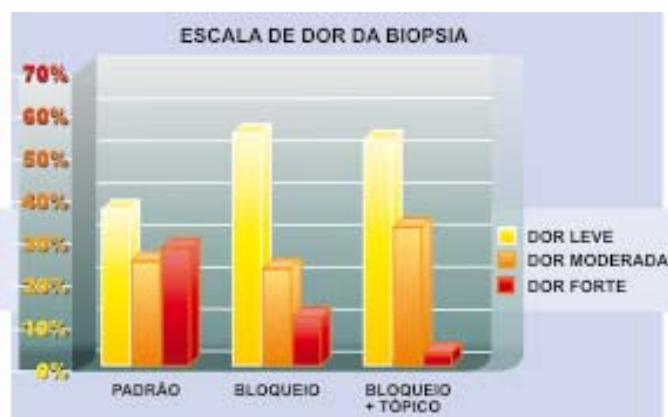
ANEXO A: ESCALA DA DOR



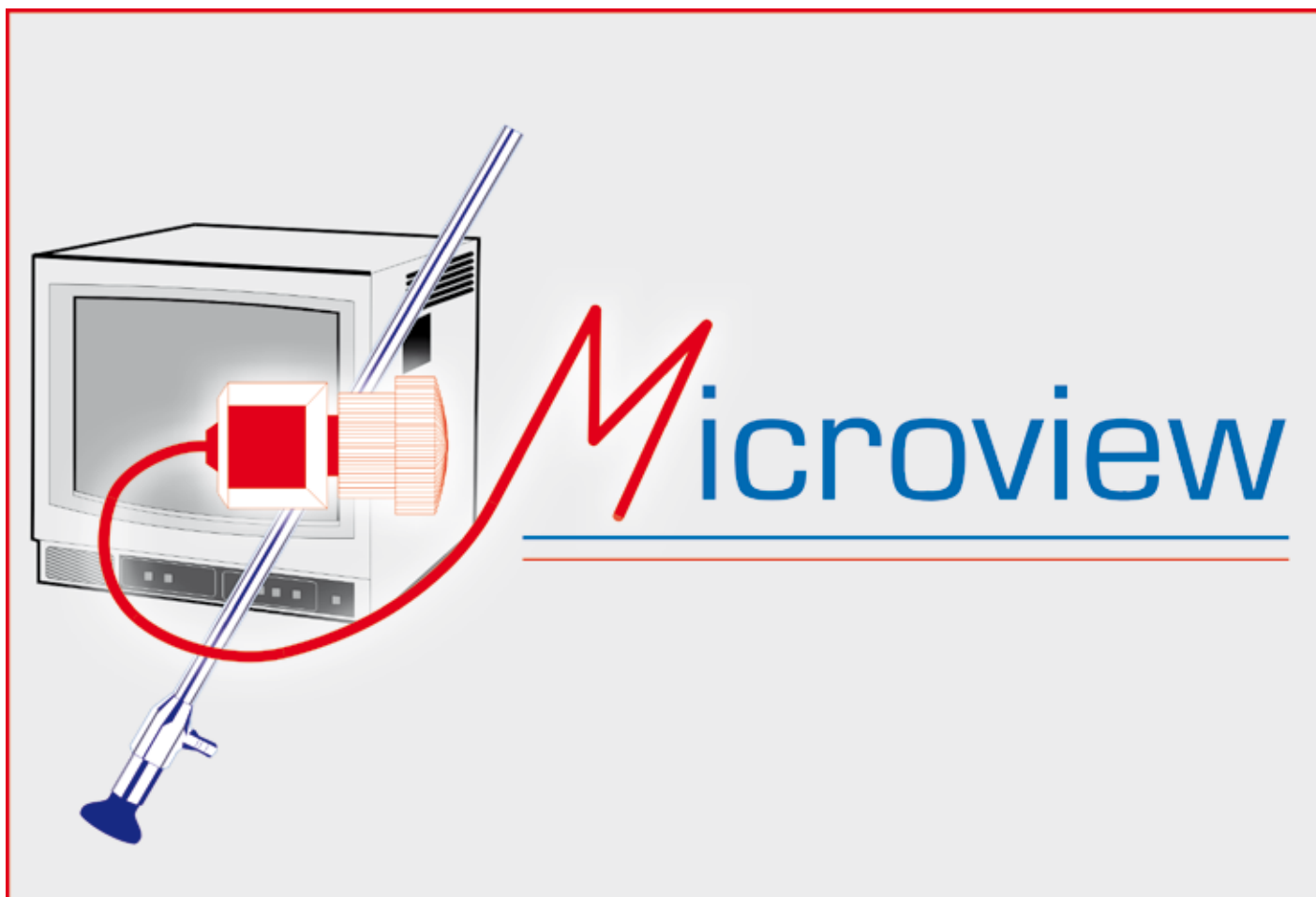
APÊNDICES



Apêndice A – Resultado dos bloqueios anestésicos relacionados com a dor do probe.



Apêndice B – Resultado dos bloqueios anestésicos relacionados com a dor da biópsia.



TRANSRECTAL ULTRASOUND-GUIDED PROSTATE BIOPSY: CONCLUSION ABOUT THE BEST ANESTHETIC TECHNIQUE

AUTHORS:

MICHAEL ANTUNES DE CERQUEIRA

Postgraduate degree in Laparoscopy and Renal Transplant from the School of Medicine of the Fundação do ABC (ABC Foundation) – São Paulo.

DEMÓSTENES SANTANA APOSTOLIDES

Third-year resident in Urology at HNMD.

FREDERICO LUIZ BERTOLINO FERREIRA

Third-year resident in Urology at HNMD.

LESLIE CLIFFORD NORONHA ARAÚJO

Urologist at HNMD.

RAMON SILVA DE ARAÚJO

Urologist at HNMD.

CASSIO VILELA FARIA

Second-year resident in Urology at HNMD.

ABSTRACT

Background: At first, the transrectal ultrasound-guided prostate biopsy was performed without anesthesia, leading several authors to research different techniques to relief pain associated with probe insertion and biopsy procedure.

Purpose: To establish the best anesthetic technique for reducing pain experienced by patients during prostate biopsy and during the insertion of the ultrasound probe.

Method: In a prospective study, 180 patients were randomized into three groups: Group 1 – Standard technique, without anesthesia; Group 2 – Periprostatic nerve block; Group 3 – Local anesthetic + Periprostatic nerve block. Then we classified pain associated with biopsy procedure and probe insertion by using an analog visual scale.

Results: Regarding pain experienced during probe insertion, group 3 showed higher percentage of very mild and mild pain in comparison to groups 1 and 2. Regarding pain experienced during the course of a biopsy procedure, groups 2 and 3 had higher percentage of very mild and mild pain than group 1.

Conclusion: The group with local anesthesia associated with periprostatic nerve block can be considered the best anesthetic technique for prostate biopsy, since it provides more pain relief during both probe insertion and biopsy procedure.

Keywords: *needle biopsy, ultrasonography, anesthesia and analgesia.*

INTRODUCTION

The transrectal ultrasonography (TRUS)-guided prostate biopsy, an important step in the diagnosis of prostate adenocarcinoma, was first introduced by Hodge *et al.*¹ in 1989, and even today it is routinely performed without anesthesia or sedation in several health centers, causing significant discomfort for the patient. Some authors report on different levels of pain during the biopsy procedure without anesthesia. Eleven to 90% of the patients complain of some level of pain during the procedure.^{2,3} In an attempt to avoid this discomfort, Nash *et al.*¹² described the periprostatic anesthetic technique in 1996, aiming to reduce pain during biopsy.

After the publication of Soloway⁴ findings, there was an increase in the use and acceptance of the periprostatic nerve block in clinical practice.

In a recent review of the best scientific evidences, Autorino *et al.* concluded that periprostatic infiltration could be considered the current "gold standard" technique.⁵

Some authors, like Stirling *et al.*⁶, found that patients also complained of pain when the TRUS probe is inserted during prostate biopsy, which was not avoided with periprostatic nerve block and could be relieved with local anesthetic.

Our purpose is to evaluate which is the best method for minimizing patient's discomfort associated with probe insertion and transrectal biopsy procedure.

METHODS

In a prospective study, 180 patients underwent prostate biopsy from 7/1/2006 to 4/1/2007 at the Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD). They were randomized into three groups, after signing an informed consent form.

All patients received antibiotic prophylaxis (norfloxacin) for three days. The first dose was given on the day before the procedure in accordance with the Hospital Infection Control Committee (CCIH) recommendation. A cleansing enema was administered the morning of the biopsy procedure.

- **Group 1 (control):** intrarectal application of water soluble lubricating gel (15 ml), 10 minutes before the procedure.
- **Group 2 (periprostatic nerve block):** intrarectal application of water soluble lubricating gel. Ten minutes later, patients received two periprostatic injections of 2.5 ml of 2% lidocaine, guided by TRUS, using a 25 cm, 22-gauge needle. Applications were made along each side in the area of the neurovascular bundle and biopsy was performed 10 minutes later.
- **Group 3 (periprostatic nerve block after local anesthesia):** intrarectal application of lidocaine hydrochloride gel (20 ml). Ten minutes later, the periprostatic nerve block was performed as described in group 2, and biopsy was carried out 10 minutes later.

All the biopsies were performed under transrectal ultrasound guidance, using a Dornier 6.5 MHz end-fire probe. A total of twelve prostate samples were collected with an 18-gauge needle.

For an objective analysis of pain, we used the analog visual scale graded from 0 to 5, correlating number, color and pain intensity⁹ (see Annex A). Following the procedure, the scale was shown to patients

by a different physician (who was not aware of the type of anesthesia used), and patients were asked to indicate how much pain they felt during both probe insertion and biopsy procedure.

For the statistic analysis of pain, patients were regrouped into the following three groups: first, those with no pain, with very mild or mild pain were considered individuals who tolerate pain better; second, the cases with moderate pain, as individuals who moderately tolerate pain and, finally, the cases with severe and unbearable pain were considered as individuals with low pain tolerance during the procedure. Statistical analysis was done in the software Epi info 2000 by using the chi-square test and the Fischer exact test, obtaining a 95-percent confidence interval ($p < 0.05$).

RESULTS

Pain rates reported by patients when probing are shown in the chart of appendix A. By using the standard technique ($n = 60$), 58.6% (36) patients reported mild pain, 13.8% (8) patients moderate pain and 27.6% (16) patients severe pain. The nerve block technique ($n = 60$) showed that 58% (34) patients had mild pain, 19.4% (12) patients moderate pain and 27.6% (14) patients severe pain. The nerve block technique + local anesthetic ($n = 60$) showed that 66.6% (40) patients had mild pain, 20% (12) patients moderate pain and 13.3% (8) patients severe pain.

Pain rates reported by patients during biopsy procedure are shown in the chart of appendix B. By using the standard technique ($n = 60$), 41.4% (26) patients expressed mild pain, 27.6% (16) patients moderate pain and 31% (18) patients strong pain. The nerve block technique ($n = 60$) showed that 61.3% (36) patients had mild pain, 25.8% (16) patients moderate pain and 12.9% (8) patients severe pain. The nerve block technique + local anesthetic ($n = 60$) showed that 60% (36) patients had mild pain, 36.7% (22) patients moderate pain and 3.3% (2) patients severe pain.

DISCUSSION

Reports in the scientific literature show sufficient evidences that some kinds of anesthesia/analgesia administered during the transrectal ultrasonography-guided biopsy improve the tolerance and comfort of the procedure. However, the best method for doing this ambulatory procedure has not been determined yet.^{10,11}

Advances in the knowledge of prostatic innervation helped the development of anesthetic techniques useful for the transrectal ultrasonography-guided biopsy.

Afferent ventral innervation is mostly commanded by the sensory nerves of L5-L6 segments, and to a less extent by T12-L2. Autonomic fibers from the pelvic plexus reach the prostate through their anterior branches, contributing to the formation of two neurovascular bundles, observed on the posterolateral aspect of the prostate.¹³ Cavernous nerves arise between the prostatic capsule and the endopelvic fascia, with posterolateral location between the base and the apex, 9 to 12 mm cranial to urogenital diaphragm. Tenuous fibers of these nerves supply the prostate gland, rectum and urethra.¹²

Capsular nerves emerge mainly from the following two segments: the first is located on the anterior aspect of the seminal vesicles and transversally cross the gland in a caudal direction; the second extends from the posterolateral edge toward the posterior aspect and

the apex. Fibers longer than 95 mm are particularly dense in the capsule at the end of the caudal wall of the prostate, and several nerves longer than 30 mm are located in the prostatic urethra.

The need to reduce discomfort caused by transrectal ultrasonography-guided biopsy of the prostate is unquestionable.

Nash *et al.* in 1996 described the periprostatic anesthetic technique in the ultrasound-guided biopsy procedure. They obtained a significant relief of pain in comparison with the placebo group ($p < 0.0001$), without additional complications. The work of Soloway *et al.* in 2000 had a major scientific impact regarding relief of pain during biopsy procedure. However, they did not use a control group in analyzing the results.

To evaluate the safety of periprostatic nerve block, Öbek *et al.* in 2002 conducted a study to assess the possibility of more clinical complications associated with the use of anesthetic during biopsy procedure. They found no risk increase of urethral bleeding. Lower incidence of rectal bleeding was observed, which may be linked to decreased patient discomfort. In relation to the standard technique, no statistical difference was found for fever and hospitalization due to infection complications.

Marco Tobias *et al.* in 2002 found that periprostatic nerve block can improve patient's tolerance during the biopsy procedure and that patient really experiences discomfort when the TRUS probe is inserted. However, they did not evaluate the possibility of using local anesthetic to lower the discomfort. For Stirling *et al.*, the discomfort felt by patients during the procedure may be also related to the insertion of the probe, and it could be minimized by using local anesthetic.^{14,15}

In this study we analyzed, in a comparative way, these variables and found that a substantial number of patients during prostate transrectal biopsy reported significant pain when it is done without any analgesic intervention. These objectively collected data are more reliable than others described in the literature, showing that pain could have been underestimated in some series. Our data showed that periprostatic nerve block is statistically superior to the placebo group. We also found that biopsy procedures done at ambulatory units are better tolerated by patients. We also observed that probe is a significant cause of discomfort during the biopsy procedure, and that this discomfort could be reduced by using local anesthesia before probe insertion. Our findings are in agreement with other authors' studies.

CONCLUSION

Periprostatic local anesthesia provides significant pain relief during prostate biopsy, resulting in a highly tolerate procedure for the patient. The use of local anesthetic prior to probe insertion also reduces discomfort during the procedure.

We concluded that the local anesthesia group associated with the periprostatic nerve block group can be considered the best technique for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy, since patients feel less pain during both probe insertion and biopsy procedure, and no additional morbidity has been observed.

REFERENCES

1. HODGE, K.K.; MCNEAL, J.E.; TERRIS, M.K. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the pros-

tate. *J Urol*, n. 142, p. 71-6, 1989.

2. NASH, P.A.; BRUCE, J.E.; INDUDHARA, R.; SHINOHARA, K. Transrectal ultrasound guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate. *J Urol*, n. 155, p. 607-9, 1996.

3. TOBIAS MACHADO, M.; ARAGÃO, A.J.; RODRIGUES, A.O.; WROCLAWSKI, E.R. Periprostatic local anesthesia in transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: is it possible to improve pain tolerance? *International Braz J Urol*, v. 28, n. 4, p. 323-9, 2002.

4. SOLOWAY, M.S.; OBEK, C. Periprostatic local anesthesia before ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol*, n. 163, p. 172-3, 2000.

5. AUTORINO, R.; DE SIO, M.; DI LORENZO, G.; DAMIANO, R.; PERDONA, S.; CINDOLO, L.; D'ARMIENTO, M. How to decrease pain during transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a look at the literature. *J Urol*, n. 174, p. 2.091-107, 2005.

6. STIRLING, B.N.; SHOCKLEY, K.F.; CAROTHERS, G.G.; MAATMAN, T.J. Comparison of local anesthesia techniques during transrectal ultrasound-guided biopsies. *Urology*, n. 60, p. 89-92, 2002.

7. MANIKANDAN, R.; SRIRANGAM, S.J.; BROWN, S.C.; O'REILLY, P.H.; COLLINS, G.N. Nitrous oxide vs periprostatic nerve block with 1% lidocaine during transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a prospective, randomized, controlled trial. *J Urol*, n. 170, p. 1.881-3, discussion 1883, 2003.

8. PETERS, J.L.; THOMPSON, A.C.; MCNICHOLAS, T.A.; HINES, J.E.; HANBURY, D.C.; BOUSTEAD, G.B. Increased patient satisfaction from transrectal ultrasonography and biopsy under sedation. *BJU Int*, n. 87, p. 827-30, 2001.

9. TOBIAS MACHADO, M.; VEROTTI, M.J.; ARAGÃO, A.J.; RODRIGUES, A.O.; BORRELLI, M.; WROCLAWSKI, E.R. Prospective randomized controlled trial comparing three different ways of anesthesia in transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *International Braz J Urol*, v. 32, n. 2, p. 172-80, 2006.

10. ÖBEK, C.; ÖNAL, B.; ÖZKAN, B.; ÖNDER, A.U.; YALCIN, V. SOLOK, V. Is periprostatic local anesthesia for transrectal ultrasound guided prostate biopsy associated with increased infectious or hemorrhagic complications? A prospective randomized trial. *J Urol*, v. 168, n. 2, p. 558-61, 2002.

11. _____; ÖZKAN, B.; TUNC, B.; CAN, G.; YALCIN, V.; SOLOK, V. Comparison of 3 different methods of anesthesia before transrectal prostate biopsy: A prospective randomized trial. *J Urol*, v. 172, n. 2, p. 502-5, 2004.

12. PAICK, J.S.; DONATUCCI, C.F.; LUE, T.F. Anatomy of cavernous nerves distal to prostate: microdissection study in adult male cadavers. *Urology*, n. 42, p. 154-9, 1993.

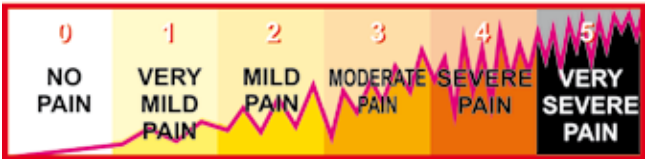
13. BENOIT, G.; MERLAUD, L.; MEDURI, G.; MOUKARZEL, N.M.; QUILLARD, J.; LEDROUX, M.; GIULIANO, F.; JARDIN, A. Anatomy of the prostatic nerves. *Surg Radiol Anat*, n. 16, p. 23-9, 1994.

14. JONES, J.S.; ZIPPE, C.D. Rectal sensation test helps avoid pain of apical prostate biopsy. *J Urol*, n. 170 (6 Part 1 of 2), p. 2.316-8, 2003.

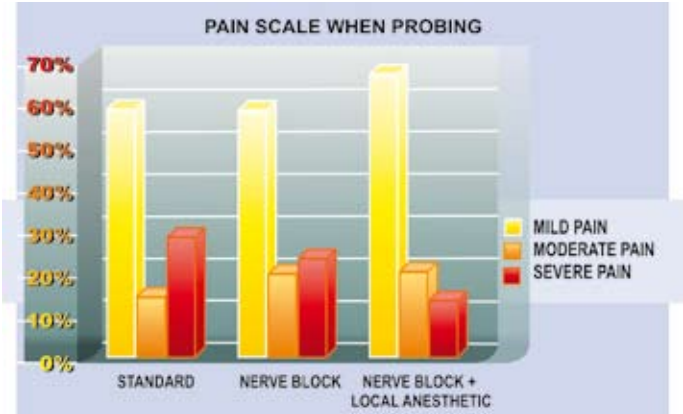
15. MALLICK, S.; HUMBERT, M.; BRAUD, F.; FOFANA, M.; BLANCHET, P. Local anesthesia before transrectal ultrasound guided prostate biopsy: comparison of 2 methods in a prospective, randomized clinical trial. *J Urol*, v. 171, n. 2, p. 730-3, 2004.

ANNEX

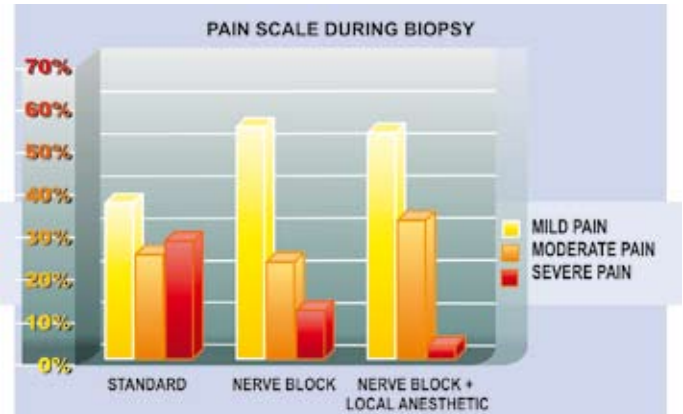
ANNEX A – NUMERIC PAIN SCALE



APPENDICES



Appendix A – Results showing pain rate when anesthetic block was used during probing.



Appendix B – Results showing pain rate when anesthetic block was used during the biopsy procedure.

INFLUÊNCIA DA TÉCNICA DE APLICAÇÃO DO SILANO SOBRE A ADESÃO DA CERÂMICA A UM CIMENTO RESINOSO DE DUPLA CURA

AUTORES:

RICARDO GAUDIE LEY LAGOEIRO DE MAGALHÃES

Cirurgião-dentista, especialista em Dentística pelo curso de especialista em Dentística da OCM.

CF (CD) MÁRCIO ANTÔNIO PARAIZO BORGES

Doutor em Odontologia pela FOUFRJ; Coordenador do curso de Dentística da OCM.

RESUMO

Um dos fatores que interfere na longevidade das restaurações em cerâmica é a qualidade da união na interface cimento resinoso/material restaurador. O silano tem sido uma das opções utilizadas para promover a interação química entre a porção orgânica do cimento e os grupamentos de sílica das cerâmicas. No entanto, o maior problema da silanização das peças protéticas é eliminar o excesso de água adsorvida na superfície. O objetivo deste estudo foi avaliar a influência do tratamento térmico do silano sobre a resistência de união entre a cerâmica IPS Empress® (Ivoclar) e um cimento resinoso, por meio de um ensaio mecânico. Trinta pastilhas de cerâmica foram condicionadas com ácido hidrófluorídrico a 10% (Dentsply) por 1 min e divididas em três grupos, conforme o padrão de aplicação e evaporação do silano Monobond-S (Ivoclar): Grupo 1 - controle negativo, sem silanização; Grupo 2 - silano deixado secar a temperatura ambiente por 3 min; Grupo 3 - o silano secado com ar quente (50°C) por 30 segundos. Cada amostra foi cimentada com cimento resinoso dual (RelyX™ ARC, 3M) sobre uma superfície de dentina humana de 3mm de diâmetro, preconditionada com ácido fosfórico a 35% por 15 s e tratada com sistema adesivo Scotchbond Multi-Use Plus (3M ESPE). Os corpos-de-prova permaneceram armazenados a 37°C, numa umidade relativa de 100% por sete dias antes do ensaio de cisalhamento. As médias e desvios padrão foram submetidos à Análise de Variância (ANOVA), não havendo diferença estatística entre os grupos ($p > 0,05$), sendo: G1: $8,72 \pm 6,027$ MPa; G2: $6,76 \pm 4,367$ MPa e G3: $8,20 \pm 7,213$ MPa. Conclui-se que as diferentes formas de evaporação do silano não proporcionaram um aumento nos valores de resistência ao cisalhamento.

Palavras-chave: cerâmica; adesão; cisalhamento.

INTRODUÇÃO

As restaurações cerâmicas adesivas dependem do sucesso da adesão entre porcelana, agente cimentante e substrato dentário, para produzir uma maior força de resistência (Rasetto *et al.*, 2004).

A adesão ao esmalte dentário advém das retenções micromecânicas da resina aos cristais de hidroxiapatita do esmalte condicionado. Já a adesão à dentina é mais complexa, envolvendo a penetração de monômeros hidrofílicos através da rede de colágeno parcialmente desmineralizada, para formar uma camada híbrida acidorresistente. Apesar dessa complexidade, seguindo-se o protocolo predeterminado para cada sistema adesivo, o emprego destes sobre a estrutura dentária para a união de materiais resinosos já está bem descrito na literatura (Sano *et al.*, 1994; Nakabayashi e Pashley, 2000).

Um dos problemas da cimentação adesiva refere-se à interface de união entre cimento resinoso/superfície interna da restauração cerâmica. A indicação de um tratamento superficial do substrato cerâmico está condicionada à sua composição química e estrutural (Bona, Anusavice e Mecholsky, 2003).

Além disso, não está bem fundamentado o real papel da silanização da superfície tratada. Para um compósito oferecer boas propriedades, ele necessita formar uma boa adesão entre as partículas inorgânicas e orgânicas, e o silano tem sido a opção intermediária para promover interação química entre os compósitos e a cerâmica, resultando numa adesão forte entre os dois materiais. Sua ação seria tanto física, por aumentar o molhamento da superfície da cerâmica tornando-a mais receptiva ao adesivo, quanto química, unindo-a ao cimento (Pereira, 2006).

O maior problema da silanização na clínica é eliminar o excesso de água adsorvida na superfície. Vários métodos têm sido desenvolvidos, como: secagem intensiva de ar quente, aplicação de agentes voláteis previamente à silanização, ou lavagem da cerâmica condicionada com silano pré-ativado, sem lavagem com água na fase intermediária. O tempo de cura e a temperatura também podem influenciar (Matinlinna e Vallittu, 2007).

O objetivo deste trabalho foi avaliar a influência do tratamento térmico do silano sobre a união entre a cerâmica IPS Empress® (Ivoclar Vivadent) e um cimento resinoso de dupla presa, por meio de um ensaio mecânico de resistência ao cisalhamento.

METODOLOGIA

Trinta discos cerâmicos foram obtidos a partir de sprues compostos por vidro cerâmico reforçados com leucita provenientes do sistema K²O, Al²O₃ e SiO₂ do tipo IPS Empress (Ivoclar). Utilizando um paquímetro digital foram selecionados sprues de diâmetro de $3.1 \pm 0,1$ mm e, posteriormente, foram cortados com uma altura de $2 \pm 0,5$ mm, com um disco flexível diamantado dupla face, de corte interno e externo, número 7020 (Kg Sorensen). As amostras foram lixadas em uma politriz com lixas de granulação # 600 e # 1.200 a 130 rpm, por 10 s cada uma, com o objetivo de obter superfícies planas.

Foram utilizados 30 molares permanentes superiores ou inferiores, apresentando a superfície coronária hígida, doados, voluntariamente, por pacientes da OCM, após assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, previamente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Naval Marcílio Dias. Esses dentes tiveram sua superfície oclusal lixada até a exposição de uma camada superficial de

dentina. O desgaste foi realizado perpendicularmente ao longo do eixo do dente, utilizando discos diamantados com refrigeração abundante. A área plana dos dentes foi posicionada sobre a placa de vidro vaselinada. Um anel de PVC (Tigre) de 2,0 cm de altura por 2,5 cm de diâmetro, vaselinado internamente, foi posicionado sobre a coroa do dente de modo que esta se localizasse no centro do mesmo, para que uma resina Epoxi fosse inserida no seu interior, formando um cilindro.

Após polimerização da resina, os corpos-de-prova (CPs) foram levados a uma politriz para serem submetidos a um aplainamento regular com lixas d'água de granulação # 400 por 60 s e # 600 por 120 s, a uma rotação de 130 rpm, com refrigeração constante, até que uma área de aproximadamente 3 mm de dentina ficasse exposta (Figura 1). Para padronizar o grau de umidade dentinária após a lavagem, todas as superfícies foram secas com papel absorvente.

O sistema adesivo Adper™ Scotchbond Multi-Use Plus (3M_ESPE) foi aplicado no modo de fotoativação, seguindo as instruções do fabricante. Cada superfície dentinária foi condicionada com ácido fosfórico a 35% por 15 s e lavada com água por 30 s, e seca com disco de papel absorvente. Aplicou-se o primer, e após 5 s um leve jato de ar, e em seguida, o adesivo, aguardando mais 5 s para acionar um leve jato de ar. A fotoativação foi padronizada em 10 s com um aparelho fotopolimerizador Demetron Opitlux modelo 501 (Kerr) a uma potência 600 mW/cm², monitorada por um radiômetro de cura (Demetron, Kerr).

Os discos cerâmicos foram condicionados com ácido hidrofúorídrico (HF) a 10% por 60 s (Condicionador de Porcelanas, Dentsply), lavados e secos com jato de ar. O silano (Monobond-S) foi utilizado de acordo com um dos seguintes grupos: G1: controle negativo, sem silanização; G2: ácido hidrofúorídrico aplicado por 1 minuto, seguido do silano, deixado secar a temperatura ambiente por 3 minutos; G3: ácido hidrofúorídrico aplicado por 1 minuto seguido do silano seco com ar quente por 30 segundos.

Para secar o silano a temperatura de $50 \pm 5^\circ\text{C}$ foi utilizado um secador de cabelo (TAIF RS 3 – PROFESSIONAL n° 0218315) a uma distância de 8 centímetros.

O cimento resinoso dual RelyX™ ARC (3M ESPE) foi dispensado sobre um bloco de papel impermeável, misturado por 10 s, e aplicado numa fina camada sobre o disco cerâmico, que foi assentado, cuidadosamente, sobre o dente, com pressão digital por 10 s. Após remoção imediata do excesso do cimento, as margens foram fotoativadas por 40 s. Para assentamento da peça cerâmica, aguardou-se 10 min para presa autopolimerizável contados a partir do início da mistura, conforme recomendado pelo fabricante.

Após essa etapa, os espécimes foram armazenados em água destilada a 37°C por 7 dias e, posteriormente, submetidos ao ensaio de resistência adesiva por cisalhamento com velocidade de 1,0 mm/min em uma máquina para ensaios Pantec (Versat 500), com carga máxima de 150 N, utilizando um cinzel facetado com uma ponta reta (Figura 2).

Os dados foram tratados estatisticamente utilizando-se Análise de Variância (ANOVA).

RESULTADOS

Na tabela 1 encontram-se os valores relativos às médias e ao desvio padrão. Utilizou-se a Análise de Variância (ANOVA) para verificar se houve diferença entre os grupos. Segundo o teste, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. O nível de significância

foi $p = 0,749$, portanto maior que 0,05, o que mostrou não haver diferença entre os grupos.

Tabela 1: Médias e Desvio Padrão em MPa dos grupos.

Grupos	Médias da Força de Resistência (MPa)	Desvio Padrão
G1	8,728	6,027
G2	6,768	4,367
G3	8,205	7,213

$p = 0,749$

DISCUSSÃO

A falha adesiva entre o cimento resinoso e a restauração cerâmica pode resultar em falha clínica. Por essa razão, o estudo sobre este tema deve ser investigado, assim como o tratamento sobre a superfície cerâmica com ácido fosfórico, ácido hidrofluorídrico e silano, antes do procedimento restaurador.¹⁴

No presente estudo, observou-se que a resistência adesiva ao cisalhamento do G1 (sem silano) obteve, em média, $8,728 \pm 6,027$ MPa. O estudo realizado por Barghi, Berry e Chung,¹ utilizando cerâmica Vita VMK, obteve resultados de $3,0 \pm 2,0$ MPa para o grupo controle (sem silano), após uma semana de armazenamento, quando submetidos ao teste de cisalhamento. A resistência do grupo sem silano foi diminuindo de acordo com a seguinte ordem dos procedimentos: condicionamento, jateamento e polimento.

Uma das formas de superar os problemas da cimentação adesiva na interface cimento resinoso/superfície interna da restauração cerâmica é a aplicação de um silano, capaz de unir as partículas inorgânicas e orgânicas, atuando como um agente intermediário para promover interação química entre os compósitos e a cerâmica, resultando numa adesão forte entre os dois materiais.⁸

É importante lembrar, segundo Matinlinna e Vallittu,⁶ que o molhamento da superfície é uma importante pré-condição para adesão. A baixa viscosidade da solução de silano irá auxiliar no molhamento e aproximar as superfícies pelas forças de van der Waals, devido à polarização das moléculas.

Entretanto, não existe um consenso na literatura sobre a forma e o tempo de aplicação do silano, assim como sobre os tipos de tratamento, aos quais este seria passível, de forma a otimizar os resultados após sua utilização.

A forma de aplicação do silano recomendada pelos fabricantes é aquela em que se aplica este agente, e após um período de 3 minutos, faz-se uma leve secagem, antes de concluir o procedimento de cimentação. Nesta pesquisa, a média de resistência adesiva observada no grupo 2 foi semelhante ao grupo 1 ($6,678 \pm 4,367$ MPa). Esse resultado entra em conflito com a literatura, uma vez que se esperava que as restaurações cerâmicas que receberam tratamento com o silano teriam maior resistência adesiva ao serem fixadas com cimentos resinosos. Em diversos estudos disponíveis na literatura, a combinação de condicionamento com ácido hidrofluorídrico somada à aplicação do silano, resultou em um aumento da resistência adesiva, em relação aos espécimes sem silano, como citado por Barghi, Berry e Chung.¹ Esses mesmos autores,¹ em 2000, alcançaram valores

de $13,7 \pm 4,4$ MPa, enquanto Shen, Oh e Williams¹³ observaram $17,1 \pm 3,7$ MPa. Isso se deve à formação das ligações siloxanas como importante fator de adesão entre a resina composta e a porcelana. Diante dessas observações, esperava-se que as restaurações cerâmicas silanizadas tivessem um comportamento clínico mais favorável ao longo do tempo do que as não-silanizadas, uma vez que a união química não estaria comprometida por um possível processo de hidrólise. É interessante notar que a estabilidade dessa união seria independente do condicionamento com ácidos ou da microabrasão prévia da superfície interna da cerâmica.⁸

A aplicação de calor na silanização pode eliminar água, álcool e outros subprodutos, ajudando na reação de condensação de silano-silica completa, promovendo a formação de siloxano. O tratamento com calor a 100°C apontou a consolidação dessas três camadas de silano numa única camada, aumentando, assim, a força de retenção do compósito à cerâmica. O tratamento com calor pode, ainda, evaporar o solvente e os produtos de reação da volatilização formados durante a condensação do grupo de silano. A evaporação do álcool ou do ácido acético pode aumentar o vínculo com a solução de silano para reagir com a cerâmica.⁸ Diversos ciclos de tratamento reportados na literatura incluem jatos de ar a $100 \pm 5^\circ\text{C}$ por 60 s,⁹ em forno a 100°C por 2 min,¹¹ forno de porcelana calibrado a 60°C sob pressão por 60 min,⁵ e secagem com ar quente a 50°C por 15 s.¹ O último estudo concluiu que a secagem com ar a 50°C produziu uma maior força de resistência adesiva do que secagem a 100°C .⁵ A temperatura variando entre $45 \pm 5^\circ\text{C}$ é capaz de produzir resultados semelhantes a temperaturas mais altas.¹³

Shen, Oh e Williams¹³ obtiveram $22,7 \pm 5,0$ MPa na associação de ácido hidrofluorídrico com silano, porém a aplicação desse agente à superfície polida propiciou um aumento desses valores ($28,7 \pm 4,4$ MPa). Bona, Shen e Anusavice³ afirmaram que as diferenças na microestrutura e composição das cerâmicas avaliadas foram determinantes no desenvolvimento da retenção micromecânica produzida pelos ácidos, mas não foram críticas para a melhoria da adesão promovida pelo silano, uma vez que a aplicação deste na superfície das cerâmicas feldspáticas, reforçadas por leucita ou por dissilicato de lítio aumentou a resistência adesiva independentemente do condicionamento ácido da superfície. A aplicação do silano levou à dissociação desses sais por hidrólise e adsorção à superfície da cerâmica, além de aumentar o molhamento e melhorar a penetração da resina. Após sua condensação, observou-se que o silano formou uma massa de oligômeros de alto peso molecular sobre as superfícies condicionadas, mascarando as microrretenções provocadas pelo ácido. Bona, Shen e Anusavice³ também observaram que a aplicação do silano produziu uma fina camada que ocluiu os poros da cerâmica condicionada, anulando o efeito do condicionamento ácido. Porém, neste trabalho a força de resistência adesiva foi de $8,205 \pm 7,213$ MPa, não havendo diferença estatística entre os grupos 1 e 2.

Os testes de resistência de união utilizados para restaurações cerâmicas/cimentos resinosos apresentam uma grande variabilidade nos padrões de fratura. Os ensaios de cisalhamento comumente geram fraturas coesivas, levando a conclusões equivocadas sobre a qualidade da união. Então, sugere-se que os ensaios de resistência à tração sejam mais apropriados para avaliar a união na interface adesiva, devido à maior uniformidade do estresse nessa

interface. Têm sido observados problemas associados aos ensaios de cisalhamento, os mais populares na odontologia, questionando-se a viabilidade de tais medidas proverem informações relevantes. O ensaio de cisalhamento, com a força aplicada paralelamente à interface adesiva, pode induzir ao rompimento em um plano determinado pelo teste e não pelas características da interface adesiva. Além disso, a diversidade de pontas aplicadoras de força, a variação na distância da mesma em relação à interface avaliada e a dificuldade de padronização tornam esse ensaio crítico, apesar de ser o mais freqüentemente empregado para avaliação da resistência de união entre materiais e a estrutura dentária.⁸

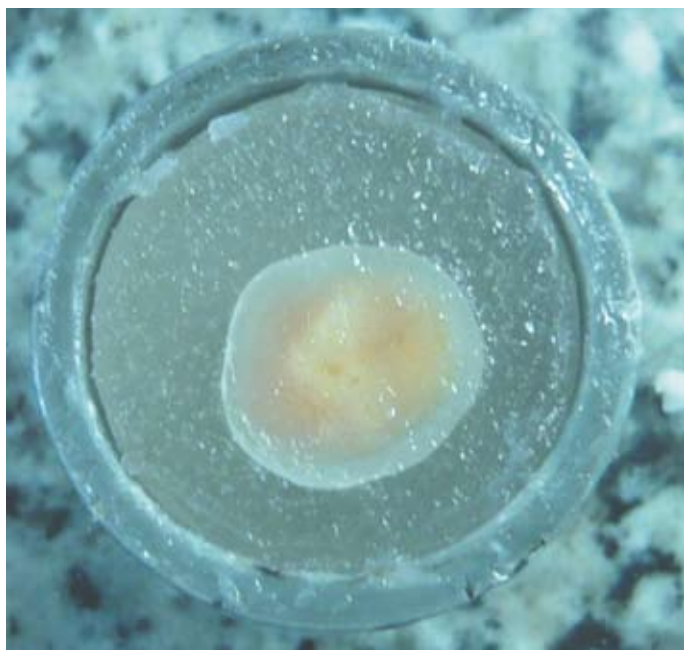


Figura 1: Imagem da superfície usada para o experimento.

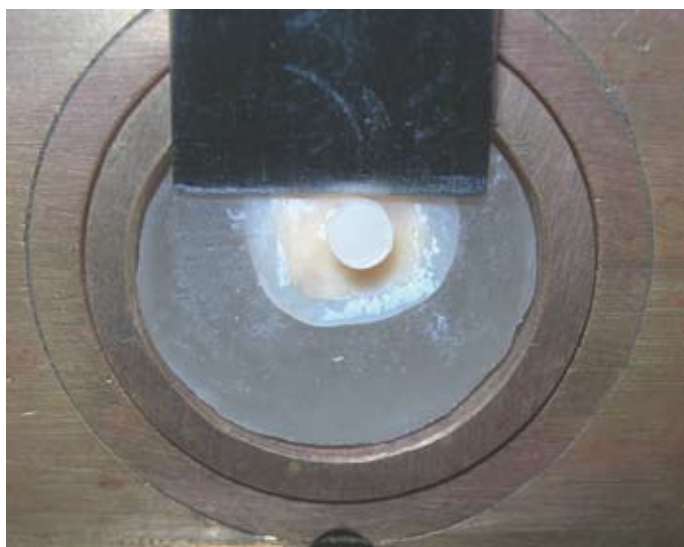


Figura 2: Fotografia do ensaio de resistência ao cisalhamento.

CONCLUSÃO

De acordo com os resultados observados, segundo a metodologia proposta e considerando-se as limitações do presente estudo, conclui-se que as diferentes formas de evaporação do silano não proporcionaram um aumento nos valores de resistência ao cisalhamento.

REFERÊNCIAS

1. BARGHI, N.; BERRY, T.; CHUNG, K. Effects of timing and heat treatment of silanated porcelain on the bond strength. *J Oral Rehabil*, v. 27, p. 407-12, 2000.
2. _____. Effects of water storage on the silanization in porcelain repair strength. *J Oral Rehabil*, v. 26, p. 459-63, 1999.
3. BONA, A. D.; SHEN, C.; ANUSAVICE, K. J. Work of adhesion of resin on treated Lithia disilicate-based ceramic. *Dent Mater*, v. 20, n. 4, p. 338-44, 2004.
4. _____. ANUSAVICE, K. J.; MECHOLSKY, J. J. R. Failure analysis of resin composite bonded to ceramic. *Dent Mater*, v. 19, p. 693-99, 2003.
5. HOOSHMAND, T.; VAN NOORT, R.; KESHVAD, A. Bond durability of the resin-bonded and silane treated ceramic surface. *Dent Mater*, v. 18, n. 2, p. 179-88, 2001.
6. MATINLINNA, J. P.; VALLITTU, P. K. Bonding of resin composites to etchable ceramic surfaces – an insight review of the chemical aspects on surface conditioning. *J Oral Rehabil*, v. 34, p. 622-30, 2007.
7. NAKABAYASHI, N.; PASHLEY, D. H. *Hibridização dos tecidos dentais duros*. São Paulo: Quintessence, 2000.
8. PEREIRA, C. N. B. Influência do padrão de evaporação do silano sobre a resistência de união entre uma cerâmica a base de dissilicato de lítio e um cimento resinoso quimicamente ativado: avaliação in vitro através de um ensaio mecânico de microtração. 2006. Tese (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
9. PLUEDDEMANN, E. P. *Silane coupling agent*. New York: Plenum, 1991.
10. RASETTO, F. H. et al. Light transmission through all-ceramic dental materials: a pilot study. *J Prosthet Dent*, v. 91, n. 5, p. 441-6, 2004.
11. ROULET, J. F.; SÖDERHOLM, K. J.; LONGMATE, J. Effects of treatment and storage conditions on ceramic/composite bond strength. *J Dent Res*, v. 74, p. 381-7, 1995.
12. SANO, H. et al. Relationship between surface area for adhesion and tensile bond strength evaluation of a micro-tensile bond test. *Dent Mater*, v. 10, n. 4, p. 236-40, 1994.
13. SHEN, C.; OH, W.; WILLIAMS, J. R. Effect of post-silanization drying on the bond strength of composite to ceramic. *J Prosthet Dent*, v. 91, n. 5, p. 453-8, 2004.
14. SHIMADA, Y.; YAMAGUCHI, S.; TAGAMI, J. Micro-shear Bond of dual-cured cement to glass ceramics. *Dent Mater*, v. 18, p. 380-8, 2002.

INFLUENCE OF SILANE APPLICATION TECHNIQUE ON CERAMIC ADHESION TO DUAL-CURED RESIN CEMENT

AUTHORS:

RICARDO GAUDIE LEY LAGOEIRO DE MAGALHÃES

Dental surgeon, specialized in Dentistry by the Advanced Course in Dentistry of the Navy Central Dental Clinic-OMC.

CF (CD) MÁRCIO ANTÔNIO PARAIZO BORGES

Doctor's degree in Odontology by FOUFRJ; Coordinator of the Dentistry course of OCM.

ABSTRACT

One of the factors interfering with the longevity of ceramic reconstructions is the quality of the bond in the resin cement / restoration material interface. Silane has been one of the options used for promoting the chemical interaction between the organic part of the cement and the silica groupings found in the ceramics. However, the major problem with the silanization of the prosthetic parts is removing the excess of water adsorbed in their surfaces. The objective of this study was that of assessing the influence of the thermal treatment of silane on the bond strength between the IPS Empress® ceramics (Ivoclar) and the resin cement, through a mechanical essay. Thirty ceramic tablets were conditioned with 10% hydrofluoric acid (Dentsply) for 1 minute and divided into three groups, according to the application and evaporation standard of Monobond-S silane (Ivoclar): Group 1 – negative control, without silanization; Group 2 – silane left to dry at ambient temperature for 3 minutes; Group 3 – the silane was dried with hot air (50°C) for 30 seconds. Each sample was cemented with a dual resin cement (RelyX™ ARC, 3M) on a human dentin surface having a 3mm diameter, preconditioned with 35% phosphoric acid for 15 seconds and treated with the Scotchbond Multi-Purpose Plus adhesive system (3M ESPE). The specimens remained stored at 37°C, at a relative humidity of 100% for seven days before the shear bond test. The averages and standard deviations were submitted to Analysis of Variance (ANOVA), and no statistic difference was shown among the groups ($p > 0.05$), being: G1: 8.72 ± 6.027 MPa; G2: 6.76 ± 4.367 MPa and G3: 8.20 ± 7.213 MPa. The conclusion is that the different forms of silane evaporation did not cause an increase in the shear bond strength values.

Keywords: *ceramics, adhesion, shearing*

INTRODUCTION

The adhesive ceramic reconstructions depend upon the success of the adhesion between porcelain, cementing agent and dental substrate so as to achieve higher bond strength (Rasetto *et al.*, 2004).

The adhesion to the tooth enamel arises out of the micromechanical retentions of the resin to the hydroxyapatite crystals of the conditioned enamel. On its hand, the adhesion to the dentin is more complex, involving the penetration of hydrophilic monomers through the collagen network partially demineralized, in order to form a hybrid acid-resistant layer. Despite this complexity, by following the predetermined protocol for each adhesive system, their use on the dental structure for bonding resin materials is already well described in the literature (Sano *et al.*, 1994; Nakabayashi and Pashley, 2000).

One of the problems of the adhesive cementation refers to the bonding interface between resin cement / internal surface of the ceramic reconstruction. The indication of a superficial treatment for the ceramic substrate is conditioned to its chemical and structural composition (Bona, Annusavice and Mecholsky, 2003).

Besides, the real role played by the silanization of the treated surface is not well-founded. For a composite to offer good properties, it needs to form good adhesion between the inorganic and organic particles, and silane has been the intermediate option for promoting the chemical interaction between the composites and ceramics, resulting in a strong adhesion between these two materials. Its action would be both a physical one, for increasing the immersion of the ceramic surface, thus rendering it more receptive to the adhesive, and a chemical one, bonding it to the cement (Pereira, 2006).

However, at the clinic the major problem with the silanization is removing the excess of water adsorbed in the surface. Several methods have been developed, such as: intensive drying of hot air, application of volatile agents before silanization or washing the conditioned ceramics with pre-activated silane, without water wash in its intermediate stage. The curing time and temperature might also influence that (Matinlinna and Vallittu, 2007).

The objective of this study was that of assessing the influence of the thermal treatment of silane on the bonding between the IPS Empress® ceramics (Ivoclar Vivadent) and a dual-cure resin cement, through a shear bond strength mechanical essay.

METHODS

Thirty ceramic disks were obtained from sprues made of glass-ceramic reinforced with leucite from the K2O, Al2O and SiO2 system of the IPS Empress type (Ivoclar). Using a digital pachymeter, sprues were selected having a diameter of 3.1 ± 0.1 mm and, after that, they were cut at a height of 2 ± 0.5 mm, with a diamond double faced flexible disk, having both an internal and an external cut, number 7020 (Kg Sorensen). The samples were polished with sandpaper in a polishing machine with sandpapers having granulation # 600 and # 1,200 at 130 rpm, for 10 seconds each, with the purpose of obtaining flat surfaces.

Thirty (30) permanent molar teeth, upper or lower ones, presenting healthy coronary surfaces were used. They were voluntarily given by patients of OCM after signing a Consent Form which was previously approved by the Committee of Ethics in Research of the Hospital Naval Marcilio Dias. These teeth had their occlusal surface polished until a superficial layer of dentin was exposed. The wear was

perpendicularly made along the tooth axis, by using diamond disks with abundant refrigeration. The flat area of the teeth was positioned on the vaseline glass plate. An internally vaselined 2 cm high PVC ring (Tigre) having a diameter of 2.5 cm, was positioned on the tooth's crown so as to be located on its center, so that an epoxy resin would be inserted inside it, forming a cylinder.

After the resin was polymerized, the specimens (S) were taken to a polishing machine in order to be submitted to a regular planning with a 400-grit water sandpaper for 60 seconds and a 600-grit water sandpaper for 120 seconds, at a rotation of 130 rpm, with constant refrigeration, until an area of approximately 3 mm of dentin would be exposed (Figure 1). So as to standardize the degree of dentin humidity after washing, all surfaces were dried with absorbing paper.

The Adper™ Scotchbond Multi-Purpose Plus adhesive system (3M_ESPE) was applied in the photoactivation mode, by following the manufacturer's instructions. Each dentin surface was conditioned with 35% phosphoric acid for 15 seconds and washed with water for 30 seconds, and then dried with absorbing paper. After 5 seconds of the primer application a slight air jet was applied and soon after that the adhesive was applied. Five seconds later, another slight air jet was applied. The photoactivation was standardized at 10 seconds with a polymerizing device Optilux 501 (Kerr) at a power of 600 mW/cm² monitored by a curing radiometer (Demetron, Kerr).

The ceramic disks were conditioned with 10% hydrofluoric acid (HF) for 60 seconds (Porcelain Conditioner, Dentsply), washed and dried with an air jet. The silane (Monobond-S) was used in accordance with one of the following groups: G1: negative control, no silanization; G2: hydrofluoric acid applied for 1 minute, followed by silane, left to dry at ambient temperature for 3 minutes; G3: hydrofluoric acid applied for 1 minute, followed by silane dried with hot air for 30 seconds.

A hairdryer (TAIF RS 3 – PROFESSIONAL # 0218315) was used to dry the silane at the temperature of $50 \pm 5^\circ\text{C}$ at a distance of 8 centimeters.

The dual resin cement RelyX™ ARC (3M ESPE) was dispensed on a waterproof paper block, mixed for 10 seconds, and then it was applied to a thin layer on the ceramic disk, which was carefully fixed to the tooth by means of digital pressure for 10 seconds. After immediate removing the excess of cement, the margins were photoactivated for 40 seconds. For fixing the ceramic part, a waiting period of 10 minutes was elapsed for fixing the autopolymerizable fixture, counted as of the beginning of the mixture, as recommended by the manufacturer.

After this stage, the specimens were stored in distilled water at 37°C for 7 days and, afterwards, they were submitted to the shear adhesive strength test at a speed of 1.0 mm/min in a Pantec testing machine (Versat 500), with maximum load of 150 N, using a chisel with a straight edge (Figure 2).

The data was statistically analyzed using ANOVA (Analysis of Variance).

RESULTS

Table 1 shows the average and the standard deviation estimates. In order to verify if there was any difference among the groups the Analysis of Variance (ANOVA) was used. According to the test, there was no statistically significant difference among the groups. The significance level was $p = 0.749$, therefore, higher than 0.05, which showed that there was no difference among the groups.

Table 1: Averages and Standard Deviation in megapascals (MPa).

Groups	Averages of the resistance force(MPa)	Standard Desviation
G1	8.728	6.027
G2	6.768	4.367
G3	8.205	7.213

p = 0.749

DISCUSSION

The adhesive failure between the resin cement and the ceramic reconstruction may result in clinical failure. For this reason, the study on this theme must be investigated, as well as the treatment on the ceramic surface with phosphoric acid, hydrofluoric acid and silane, before the reconstruction procedure is carried out.¹⁴

In the present study, it was observed that the adhesive shear bond strength of G1 (without silane) reached an average of 8.728 ± 6.027 MPa. The study carried out by Barghi, Berry and Chung,¹ using Vita VMK ceramics, reached results of 3.0 ± 2.0 MPa for the control group (without silane), after a week of storage, when submitted to the shear bond test. The strength of the group without silane was diminished according to the following order of the procedures: conditioning, jetting and polishing.

One of the manners for overcoming the problems found in the adhesive cementation in the resin cement / internal surface interface of the ceramic reconstruction is the application of a silane capable of joining the inorganic and organic particles, acting as an intermediate agent for promoting the chemical interaction between the composites and ceramics, resulting in a strong adhesion between these two materials.⁸

It is important to remember that, according to Matinlinna and Vallittu,⁶ the immersion of the surface is an important precondition for adhesion. The low viscosity of the silane solution shall help in the immersion and shall approximate the surfaces by the van der Waals' forces, due to the molecules polarization.

However, there is no consensus in the literature on the manner and time period for the application of the silane, as well as there is no consensus on the types of treatment either, to which it would respond, in order to optimize the results after its use.

The manner of applying silane recommended by the manufacturers is the one in which this agent is applied and, a slight wash is performed after a period of 3 minutes, before completing the cementation procedure. In this research, the average of the adhesive strength observed in group 2 was similar to the one found in group 1 (6.678 ± 4.367 MPa). This result conflicts with the literature, since it was expected that the ceramic reconstructions having received treatment with silane would present more adhesive strength when fixed with resin cements. In several studies available in the literature, the combination of conditioning with fluoric acid plus the application of silane resulted in an increase of the adhesive strength, in relation to the specimens without silane, as cited by Barghi, Berry and Chung.¹ These same authors¹, in 2000, reached values of 13.7 ± 4.4 MPa, while Shen, Oh and Williams¹³ observed values of 17.1 ± 3.7 MPa. This is due to the formation of the siloxane bonds as an important adhesion factor between the composite resin and porcelain. In face of these observations, it was expected

that the silanized ceramic reconstructions would have a clinical behavior more favorable along time as compared to the non-silanized ones, since a possible hydrolysis process would not compromise the chemical bonding. It is interesting to observe that this bonding would be independent from the conditioning with acids or the previous microabrasion of the ceramic internal surface.⁸

The application of heat in silanization might remove water, alcohol and other subproducts, helping in the complete silica-silane condensation reaction, promoting the formation of siloxane. The treatment with heat at 100°C indicated the consolidation of these three layers of silane in a single layer, thus increasing the retention strength of the composite to the ceramics. The treatment with heat may even evaporate the solvent and the reaction products from volatilization formed during the condensation of the silane group. The alcohol or acetic acid evaporation may increase the bond with the silane solution for its reacting with the ceramics.⁸ Several cycles of treatment reported in the literature include air jets at $100 \pm 5^\circ\text{C}$ for 60 seconds, 9 in an oven at 100°C for 2 minutes, 11 in a porcelain calibrated oven at 60°C under pressure for 60 minutes, 5 and hot air drying at 50°C for 15 seconds.¹ The last study concluded that the hot air drying at 50°C produced a higher adhesive bond strength as compared to the drying at 100°C.⁵ The temperature varying between $45 \pm 5^\circ\text{C}$ is capable of producing results similar to those found at higher temperatures.¹³

Shen, Oh and Williams¹³ obtained 22.7 ± 5.0 MPa in the association of hydrofluoric acid with silane; however, the application of this agent to the polished surface caused an increase in these values (28.7 ± 4.4 MPa). Bona, Shen and Anusavice³ stated that the differences in the microstructure and composition of the ceramics assessed were determining factors in the development of the micromechanics retention produced by the acids, but were not critical for the improvement in the adhesion promoted by the silane, once its application on the surface of the feldspathic ceramics, which is reinforced by leucite or lithium disilicate, increased the adhesive strength regardless of the surface's acid conditioning. The application of the silane led to the dissociation of these salts through hydrolysis and the adsorption to the surface of the ceramics, in addition to increasing the immersion and improving the resin's penetration. After its condensation, it was observed that the silane formed a mass of oligomers having a high molecular weight over the conditioned surfaces, masking the microretentions provoked by the acid. Bona, Shen and Anusavice³ also observed that the application of the silane produced a thin layer that occluded the pores of the conditioned ceramics, nullifying the effect of the acid conditioning. However, in this work, the adhesive strength was 8.205 ± 7.213 MPa, with no statistic difference between groups 1 and 2.

The bond strength tests used for ceramic reconstructions / resin cements presented a great variability in the fracture standards. The shear bond tests commonly generate cohesive fractures, leading to misleading conclusions on the bonding quality. Thus, the suggestion is that the tension strength tests must be more appropriate to assess the bonding in the adhesive interface, due to the higher level of stress uniformity in this interface. Problems have been associated with the shear bond tests, which are the most popular in Odontology, by questioning the feasibility that said measures might provide relevant information. The shear bond test, with the force parallelly applied to the adhesive interface, might induce to the rupture in a plane determined by the test and not by the characteristics of the adhesive interface. Besides that, the diversity of force applying points, the distance variance in relation to the

assessed interface and the difficulty for reaching standards make this essay critical, despite its being the most frequently used for assessing the bond strength between materials and the dental structure.⁸

CONCLUSION

According to the results observed, in conformity with the proposed methodology and considering the limitations of the present study, the conclusion is that the different forms of silane evaporation did not provide an increase in the shear bond strength values.

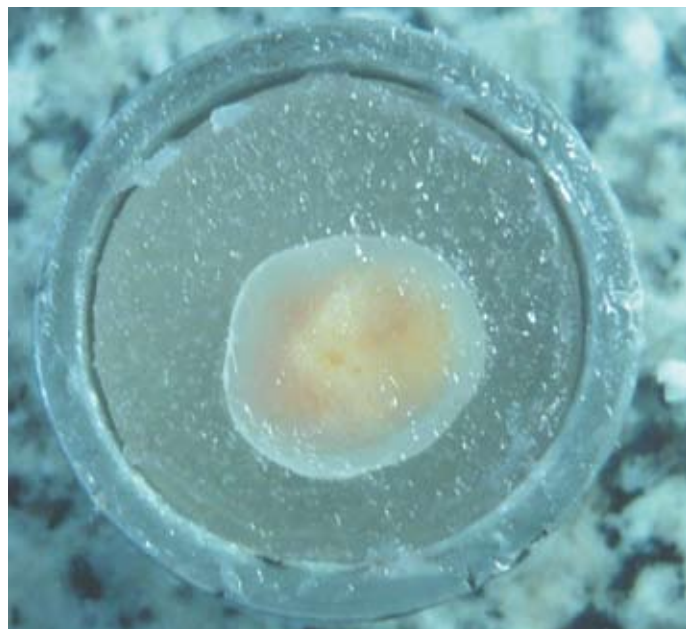


Figure 1: Image of the surface used for the experiment.

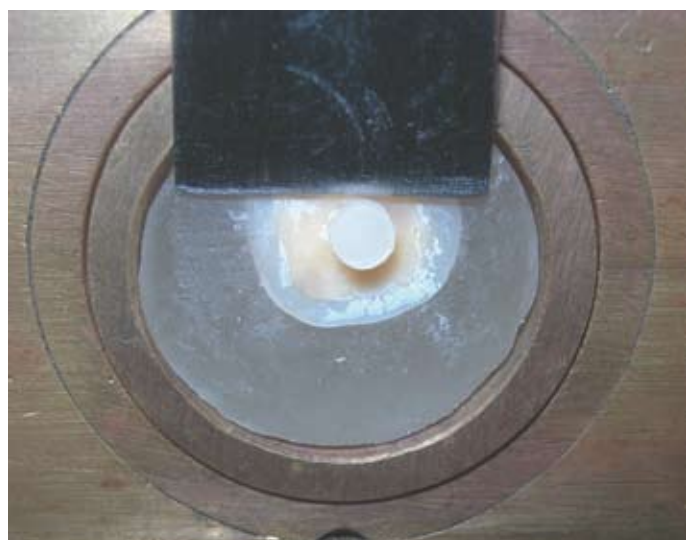


Figure 2: Photography of the shear bond strength test.

REFERENCES

1. BARGHI, N.; BERRY, T.; CHUNG, K. Effects of timing and heat treatment of silanated porcelain on the bond strength. *J Oral Rehabil*, v. 27, p. 407-12, 2000.
2. _____; _____. Effects of water storage on the silanization in porcelain repair strength. *J Oral Rehabil*, v. 26, p. 459-63, 1999.
3. BONA, A. D.; SHEN, C.; ANUSAVICE, K. J. Work of adhesion of resin on treated Lithia disilicate-based ceramic. *Dent Mater*, v. 20, n. 4, p. 338-44, 2004.
4. _____; ANUSAVICE, K. J.; MECHOLSKY, J. J. R. Failure analysis of resin composite bonded to ceramic. *Dent Mater*, v. 19, p. 693-99, 2003.
5. HOOSHMAND, T.; VAN NOORT, R.; KESHVAD, A. Bond durability of the resin-bonded and silane treated ceramic surface. *Dent Mater*, v. 18, n. 2, p. 179-88, 2001.
6. MATINLINNA, J. P.; VALLITTU, P. K. Bonding of resin composites to etchable ceramic surfaces – an insight review of the chemical aspects on surface conditioning. *J Oral Rehabil*, v. 34, p. 622-30, 2007.
7. NAKABAYASHI, N.; PASHLEY, D. H. *Hibridização dos tecidos dentais duros*. São Paulo: Quintessence, 2000.
8. PEREIRA, C. N. B. Influência do padrão de evaporação do silano sobre a resistência de união entre uma cerâmica a base de dissilicato de lítio e um cimento resinoso quimicamente ativado: avaliação in vitro através de um ensaio mecânico de microtração. 2006. Tese (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
9. PLUEDDEMANN, E. P. *Silane coupling agent*. New York: Plenum, 1991.
10. RASETTO, F. H. et al. Light transmission through all-ceramic dental materials: a pilot study. *J Prosthet Dent*, v. 91, n. 5, p. 441-6, 2004.
11. ROULET, J. F.; SÖDERHOLM, K. J.; LONGMATE, J. Effects of treatment and storage conditions on ceramic/composite bond strength. *J Dent Res*, v. 74, p. 381-7, 1995.
12. SANO, H. et al. Relationship between surface area for adhesion and tensile bond strength evaluation of a micro-tensile bond test. *Dent Mater*, v. 10, n. 4, p. 236-40, 1994.
13. SHEN, C.; OH, W.; WILLIAMS, J. R. Effect of post-silanization drying on the bond strength of composite to ceramic. *J Prosthet Dent*, v. 91, n. 5, p. 453-8, 2004.
14. SHIMADA, Y.; YAMAGUCHI, S.; TAGAMI, J. Micro-shear Bond of dual-cured cement to glass ceramics. *Dent Mater*, v. 18, p. 380-8, 2002.

ADENOCARCINOMA SEBÁCEO DE MARGEM ANAL

RELATO DE CASO

AUTORES:

ANDREA DA COSTA VELOSO

Chefe do Serviço de Coloproctologia do HNMD.

ANA LUISA DE ARÊA LEÃO ALVES

Médico assistente do Serviço de Coloproctologia.

BRUNO LEITE PEREIRA

Médico residente do Serviço de Coloproctologia.

ROSANA CRISTINA NUNES MACHADO

Médico residente do Serviço de Coloproctologia.

ANA BARBARA DELFINO

Médico assistente do Serviço de Coloproctologia.

JAIME COELHO CARLOS MAGNO

Médico Proctologista do HEGV.

RESUMO

O carcinoma sebáceo é um tumor maligno, raro, de comportamento agressivo, derivado do epitélio anexial de glândulas sebáceas. Possui disseminação precoce e altas taxas de recidiva, com diversas apresentações clínicas, o que dificulta e retarda o diagnóstico, piorando o prognóstico.

O objetivo deste trabalho é apresentar o caso de um paciente atendido no HNMD portador de adenocarcinoma sebáceo de margem anal e operado pelo Serviço de Coloproctologia em conjunto com a Cirurgia Plástica.

Palavras-chave: carcinoma; glândulas sebáceas; margem anal.

INTRODUÇÃO

O carcinoma sebáceo é um tumor maligno, raro, derivado do epitélio anexial de glândulas sebáceas. Possui comportamento agressivo, com disseminação precoce e altas taxas de recidiva, com diversas apresentações clínicas, o que dificulta e retarda o diagnóstico, contribuindo assim para a piora do prognóstico.¹ Corresponde a menos de 1% das neoplasias de pele.

Os fatores predisponentes ao surgimento do carcinoma sebáceo são desconhecidos, porém alguns casos estão associados à Síndrome de Muir-Torre.⁵

É tradicionalmente classificado em ocular e extra-ocular, sendo que a maioria dos casos (75%) atinge a região ocular,^{1,2,3,4} principalmente nas glândulas de Meiboniu e glândulas de Zeiss.

Seu prognóstico é reservado e, na forma ocular, o tamanho da lesão tumoral se relaciona diretamente com os índices de mortalidade, podendo a sobrevida chegar a 50% em cinco anos na presença de metástases.¹

O objetivo deste relato de caso é apresentar o caso de um paciente atendido no HNMD portador de adenocarcinoma sebáceo de margem anal e operado pelo Serviço de Coloproctologia em conjunto com a Cirurgia Plástica.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 71 anos, branco, procurou o Hospital Naval Marcílio Dias, Rio de Janeiro, RJ, com queixa de prurido anal e lesão em períneo com seis meses de evolução. Ao exame proctológico, constatou-se a presença de lesão extensa, de aspecto granulomatoso, bordas irregulares, friável, não infiltrando o aparelho esfinteriano nem as fossas ísquio-retais. Reto anatômico e sem alterações. Essa lesão foi biopsiada cujo resultado anatomopatológico evidenciou células atípicas com diferenciação sebácea e citoplasma vacuolado, negativo para pesquisa de BAAR.



Figura 1: Lesão verrucosa com aspecto vegetante e granulomatoso.

Realizou tomografia de abdome e pelve que não evidenciou alterações. Colonoscopia até o ângulo hepático sem alterações significativas.

O paciente, então, foi submetido à ressecção completa da lesão com margens cirúrgicas livres, com preservação da musculatura esfinteriana e do canal anal e rotação de retalho pela equipe de Cirurgia Plástica.

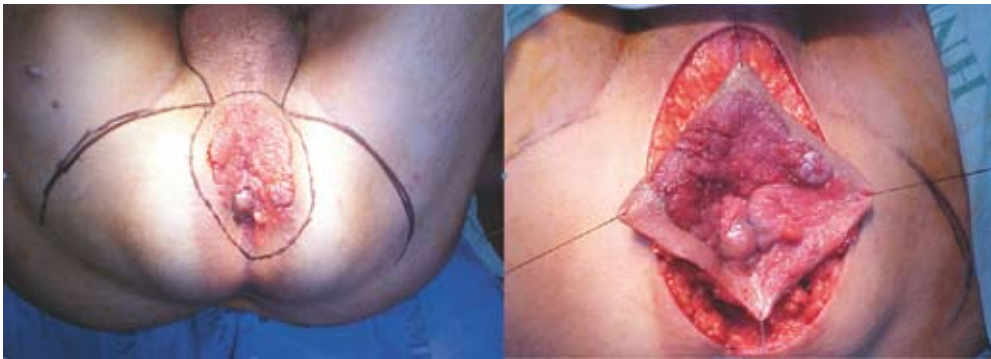


Figura 2 e 3: Ressecção de toda a área comprometida, com margens cirúrgicas livres, com preservação esfinteriana.

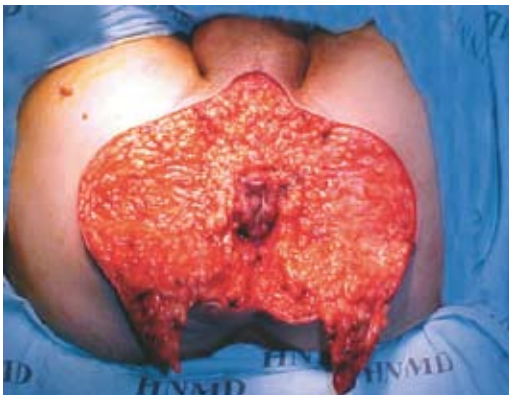


Figura 4: Preservação esfinteriana e do canal anal.



Figura 5: Rotação de retalho.



Figura 6: Peça cirúrgica.

No 9º DPO foi observada deiscência da ferida quando, então, foi realizada sigmoidostomia em alça. A evolução tardia mostrou retração e estenose cicatricial. Seria programada uma nova intervenção cirúrgica, porém esta não foi possível em razão do óbito do paciente no 8º mês pós-operatório por complicações respiratórias (DPOC).

DISCUSSÃO

O carcinoma sebáceo é um tumor maligno, raro e extremamente agressivo.¹ As glândulas sebáceas estão presentes em todo o organismo, tendo sua maior concentração na face e pescoço.

Os fatores predisponentes do carcinoma sebáceo não são conhecidos; alguns trabalhos relatam a relação do tumor com o uso de diuréticos tiazídicos.¹ A Síndrome de Muir-Torre.⁵ deve ser considerada em todos os pacientes com

carcinoma sebáceo. Os critérios de diagnóstico da SMT incluem: adenoma sebáceo, epitelioma sebáceo ou adenocarcinoma sebáceo e, no mínimo, neoplasia em uma víscera. Entre as neoplasias viscerais dessa síndrome destacam-se as que se originam do trato digestivo (principalmente o cólon) e trato genitourinário.

A grande maioria, 75% dos casos, localizam-se em região ocular, o restante atinge as mais diversas localizações, principalmente face, pescoço, conduto auditivo externo, parótidas, couro cabeludo, genitália externa, cistos ovarianos, colo uterino, mama, pulmão, entre outros.^{1,2,3,4,9-13,15} Foram encontrados apenas dois casos de carcinoma sebáceo de margem anal na literatura estudada.

O prognóstico é reservado, visto que o adenocarcinoma sebáceo é um tumor agressivo, que pode ser multicêntrico e com grande tendência

à recidiva. As metástases podem variar de 14 a 25% dos casos, podendo ser hematogênicas, linfáticas ou via sistema lacrimal, nos casos oculares, sendo mais acometidos fígado, pulmões, cérebro e ossos. Um dos fatores prognósticos mais significativos é o tempo transcorrido do surgimento da lesão até o tratamento. Períodos de um a seis meses implicam mortalidade de 14%, aumentando para 38% nos casos com evolução superior a seis meses. Os carcinomas sebáceos extra-oculares apresentam melhor prognóstico, com menor risco de recidiva e metástases.

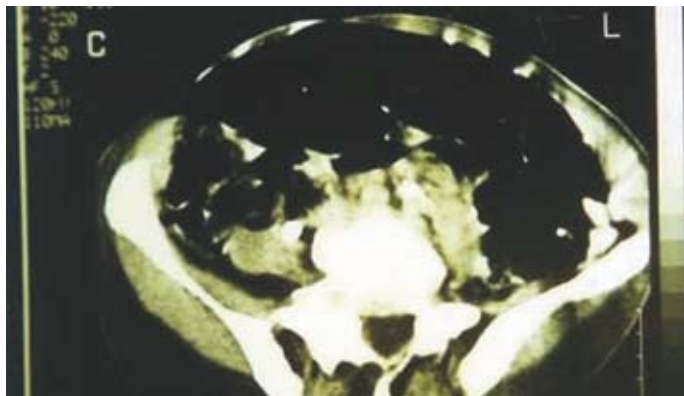


Figura 7: Tomografia computadorizada de abdome mostrando metástases em coluna vertebral e em cadeia ganglionar para-aórtica.

A incidência é maior em pacientes na 7ª década de vida, assim como no sexo feminino.

A apresentação clínica não é específica. Em geral, o tumor extra-ocular é descrito como lesões nodulares pequenas, de coloração rosada ou amarelo avermelhada, podendo medir de 6 mm a 20 cm.^{1,3}

O rastreamento para o diagnóstico é feito através de exames laboratoriais, raio X de tórax, RNM, TC, exame oftalmológico rigoroso, RTS e colonoscopia. O diagnóstico anatomopatológico de carcinoma sebáceo não é fácil. Em casos duvidosos, a imunoistoquímica pode ser útil para definir o diagnóstico.^{1,7} À microscopia, observam-se pleomorfismo glandular, núcleos hiper cromáticos e anaplasia (vide figuras 8 e 9).

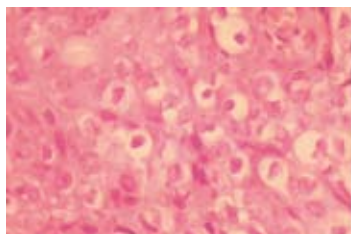


Figura 8

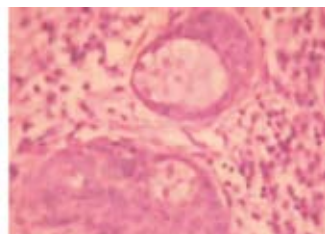


Figura 9

O tratamento do carcinoma sebáceo requer ressecção completa da lesão, com margens cirúrgicas livres e linfonodos regionais.¹⁻¹⁴ Diversos trabalhos afirmam que o uso, no pós-operatório de radioterapia e/ou quimioterapia melhoram os resultados.⁸ No entanto, a escassez de casos descritos na literatura, inviabiliza uma conduta uniforme. A radio e quimioterapia podem também ser usadas no tratamento paliativo de pacientes com doença disseminada.^{1,7,8}

A crioterapia vem sendo utilizada nos casos de comprometimento ocular, contudo, são necessários estudos complementares para avaliar sua eficácia, assim como sua utilização nas formas extra-oculares da doença.¹

Concluindo, ressalta-se a necessidade do diagnóstico dermatológico

precoce, visto que o prognóstico da doença está intimamente relacionado ao tempo de sua evolução. É importante lembrar a necessidade de investigação para excluir neoplasias sistêmicas, devido à associação com a Síndrome de Muir-Torre e, ainda, controle oncológico por se tratar de um tumor agressivo e recidivante.

REFERÊNCIAS

1. NELSON, B. R.; HAMLET, K. R.; GILLARD, M.; RAILAN, D.; JOHNSON, T. M. Sebaceous carcinoma (review). *J Am Acad Dermatology*, v. 33, n. 1, p. 1-15, 1995.
2. RAY, J.; WORLEY, G. A.; SCHOFIELD, J. B.; SHOTTON, J. C.; AL-AYOUBI, A. Rapidly invading sebaceous carcinoma of the external auditory canal. *J Laryngol Otol*, v. 113, n. 6, p. 578-80, 1999.
3. KAWAMOTO, M.; FUKUDA, Y.; KAMOI, S.; SUGISAKI, Y.; YAMANAKA, N. Sebaceous carcinoma of the vulva. *Pathol Int*, v. 45, n. 10, p. 767-73, 1995.
4. CHANGCHEN, C. C.; CHEN, L.; ENG, H. L. Sebaceous carcinoma arising in a benign dermoid cyst of the ovary. *Acta Obstet Gynecol Scand*, v. 73, n. 4, p. 335-58, 1994.
5. SANTOS, B. M. R.; CONCEIÇÃO, A. S.; FONTES, D.; ANDRADE JÚNIOR, J. C. C. G.; ANDRADE, D. C.; LACERDA FILHO, A. Síndrome de Muir-Torre: relato de caso. *Rev Bras Coloproct*, v. 22, n. 4, p. 260-3, 2002.
6. LIU, C. J.; CHANG, K. W.; CHANG, R. C. Sebaceous carcinoma of the bucal mucosa. Report of a case. *Int J Oral Maxillofac Surg*, v. 26, n. 4, p. 293-4, 1997.
7. MONTEIRO, C. M.; MARTINS, C. J.; SOBRAL, M. M.; SOUZA, P. M.; SOUB, C. R. W.; PAVÃO, F. M.; AZEVEDO, S. L. Carcinoma sebáceo. *An Bras Dermatol*, v. 72, n. 6, p. 565-7, 1997.
8. CONILL, C.; TOSCAS, I.; MORILLA, I.; MASCARO JR, J. M. Radiation therapy as a curative treatment in extraocular sebaceous carcinoma. *Br J Dermatol*, v. 149, n. 2, p. 441-2, 2003.
9. SIRIWARDENA, B. S.; TILAKARATNE, W. M.; RAJAPAKSHE, R. M. A case of sebaceous carcinoma of parotid gland. *J Oral Pathol Med*, v. 32, n. 2, p. 121-3, 2003.
10. YAMAZAWA, K.; ISHIKURA, H.; MATSUI, H.; SEKI, SEKIYA, S. Sebaceous carcinoma of the uterine cervix: a case report. *Int J Gynecol Pathol*, v. 22, n. 1, p. 92-4, 2003.
11. VARGA, Z.; KOLB, A. S.; FLURY, R.; BURKHARD, R.; CADUFF, R. Sebaceous carcinoma of the breast. *Pathol Int*, v. 50, n. 1, p. 63-6, 2000.
12. ANSAI, S.; MIHARA, I. Sebaceous carcinoma arising on actinic keratosis. *Eur J Dermatol*, v. 10, n. 5, p. 385-8, 2000.
13. KUWAHARA, R. T.; RUDOLPH, T. M.; SKINNER JR, R. B.; RASBERRY, R. D. A large ulcerated tumor on the back. Diagnosis: solitary giant sebaceous carcinoma in a human immunodeficiency virus-positive patient. *Arch Dermatol*, v. 137, n. 10, p. 1.367-72, 2001.
14. AKHTAR, S.; OZA, K. K.; ROULIER, R. G. Multiple sebaceous adenomas and extraocular sebaceous carcinoma in a patient with multiple sclerosis: case report and review of literature. *J Cutan Med Surg*, v. 5, n. 6, p. 490-5, 2001.
15. BORCZUK, A. C.; SHA, K. K.; HISLER, S. E.; MANN, J. M.; HADJU, S. L. Sebaceous carcinoma of the lung: histologic and immunohistochemical characterization of an usual pulmonary neoplasm: report of a case and review of the literature. *Am J Surg Pathol*, v. 26, n. 6, p. 795-8, 2002.
16. DEREGIBUS, P.; BATTEZZATI, G. Su due casi di carcinoma sebaceo osservati Iresso Iospedale di casale monferrato nell anno 1980. *Minerva Med*, v. 73, n. 5, p. 213-7, 1982.

SEBACEOUS CARCINOMA OF THE ANAL MARGIN

A CASE REPORT

AUTHORS:

ANDREA DA COSTA VELOSO

Chief, Coloproctology Service, HNMD (Hospital Naval Marcllio Dias).

ANA LUISA DE ARÊA LEÃO ALVES

Assistant Physician, Coloproctology Service.

BRUNO LEITE PEREIRA

Resident Physician, Coloproctology Service.

ROSANA CRISTINA NUNES MACHADO

Resident Physician, Coloproctology Service.

ANA BARBARA DELFINO

Assistant Physician, Coloproctology Service.

JAIME COELHO CARLOS MAGNO

Proctologist at the Getúlio Vargas State Hospital - HEGV

ABSTRACT

Sebaceous carcinoma is a rare and aggressive malignant tumor that arises from the adnexal epithelium of the sebaceous glands. This tumor shows precocious metastasis and high recurrence rates, and its varied clinical presentations usually delay the diagnosis, resulting in a guarded prognosis.

This work aims at presenting the case of a patient seen at HNMD with a sebaceous carcinoma of the anal margin and operated at the Coloproctology Department, in conjunction with the Plastic Surgery Department.

Keywords: *carcinoma, sebaceous glands, anal margin.*

INTRODUCTION

Sebaceous carcinoma is a rare malignant tumor arising from the adnexal epithelium of the sebaceous glands. This aggressive tumor has precocious metastasis and high recurrence, with its varied clinical presentations usually delaying the diagnosis and bringing a guarded prognosis.¹ Less than 1% of all skin neoplasms are sebaceous carcinoma.

At this time, the predisposing factors to sebaceous carcinoma are unknown; however, some cases have been associated with Muir-Torre Syndrome.⁵

This tumor is traditionally classified as ocular and extraocular,^{1,2,3,4} with most cases (75%) arising in the periocular area, mainly in Meibomian glands and the glands of Zeiss.

The prognosis is guarded and when the tumor affects the ocular region the size of the tumor lesion is directly related to mortality rates, with a survival rate of 50% in five years with metastasis.¹

This work reports on a case of a patient seen at HNMD, diagnosed with a sebaceous carcinoma of the anal margin and operated at the Coloproctology Department, in conjunction with the Plastic Surgery Department of that Hospital.

CASE REPORT

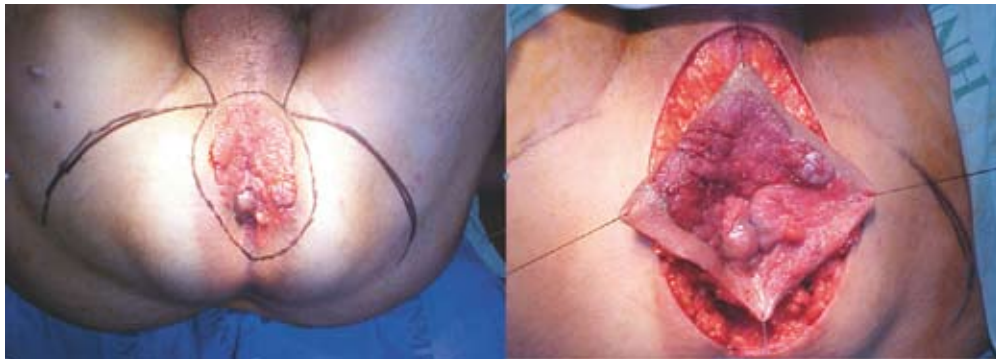
This male patient, age 71, came to Hospital Naval Marcílio Dias, in the city Rio de Janeiro, State of Rio de Janeiro, with complaints of anal pruritus and a lesion in the perineum, which had been evolving for six months. The proctological exam showed an extensive granular and friable lesion with irregular margins, with no invasion either of the sphincter or ischiorectal fossa. The rectum showed no changes and had a normal appearance on examination. The anatomical-pathological biopsy results showed atypical cells with sebaceous differentiation and vacuolated cytoplasm, with a negative BAAR research.



Figure 1: Granular warty lesion with vegetation.

Abdominal and pelvic tomography showed no alterations. Colonoscopy to a point near the hepatic flexure showed no significant alterations.

A complete resection of the lesion with free surgical margins was performed with preservation of the sphincter and anal canal muscles, with a rotation flap performed by the Plastic Surgery team.



Figures 2 and 3: Resection of the tumor area with free surgical margins and sphincter preservation.

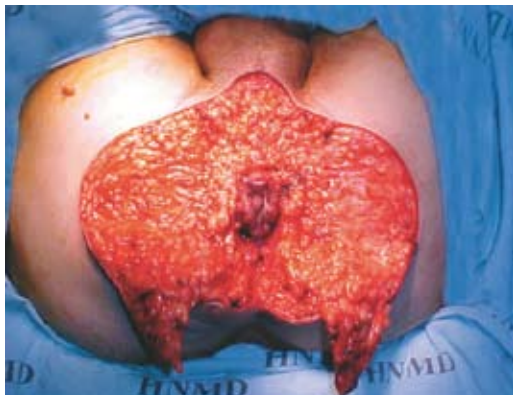


Figure 4: Preservation of the sphincter and anal canal.



Figure 5: Rotation flap.



Figure 6: Surgical piece.

At Day 9 after the surgery, we observed dehiscence of the operative wound and a loop sigmoidostomy was performed. Subsequently, the surgical wound showed retraction and cicatricial stenosis. A new surgery would be scheduled, but the patient died eight months after the surgery from respiratory complications (COPD).

DISCUSSION

Sebaceous carcinoma is a rare and extremely aggressive malignant tumor.¹ The sebaceous glands are everywhere in human body, with a denser concentration in the face and the neck.

Predisposing factors for sebaceous carcinoma are unknown at this time; some studies show a greater incidence of this tumor with the use of thiazide diuretics.¹ Muir-Torre Syndrome⁵ should

be taken into consideration when diagnosing patients with sebaceous carcinoma. Muir-Torre Syndrome (MTS) diagnostic criteria include: sebaceous adenoma, sebaceous epithelioma or sebaceous adenocarcinoma and at least one internal malignancy. Among the visceral neoplasms seen in this syndrome, those arising from the digestive tract (mainly in the colon) and urogenital system are the most relevant.

The vast majority of these cases (75%) occur in the ocular region and the remaining 25% appear at various sites, mainly in the face, neck, external auditory canal, parotids, scalp, external genitals, ovarian cysts, cervical area, breasts, lungs and others.^{1,2,3,4,9-13,15} Only two cases of sebaceous carcinoma of the anal margin were found in our review of the literature.

This tumor has a guarded prognosis, since the sebaceous carcinoma is an aggressive tumor arising from multiple areas in the body and shows

a high recurrence rate. Fourteen to 25% of these cases can develop hematogenous, lymphatic or lachrymal system metastasis when the eyes are affected, with greater involvement of the liver, lungs, brain and bones. One of the most significant prognosis factors is the time from the appearance of the lesion to the diagnosis. A patient's survival chances increase from 14% to 38% if the lesion is treated before a six month period. Extraocular sebaceous carcinomas have a better prognosis, with lower risks of recurrence and metastasis.

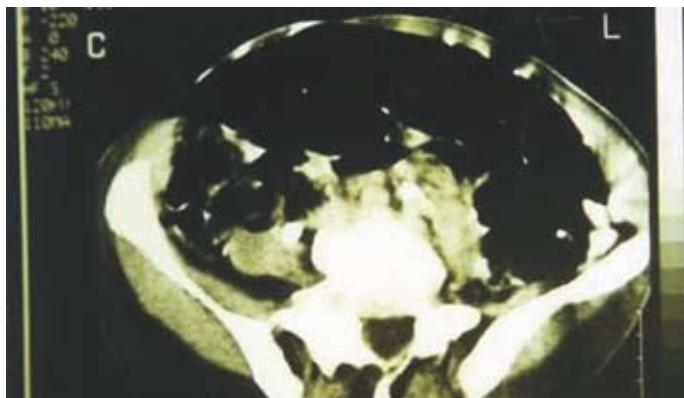


Figure 7: Abdominal computed tomography showing metastatic areas in the spinal column and in paraaortic lymph nodes.

Patients age 70 or older and females are at greater risk of developing this tumor.

The clinical presentation is non-specific. In general, the extraocular tumor appears as a series of small nodular lesions of a rosy or red-yellow tint ranging from 6mm to 20cm in size.^{1,3}

Diagnostic screening is done through lab tests, thoracic X-rays, MRI, TC, a thorough ophthalmologic examination, RTS and colonoscopy. The anatomical-pathological diagnosis for sebaceous carcinoma is not easy. In complex cases, the immunohistochemical analysis can help the diagnosis process.^{1,7} On microscopic examination, gland polymorphism, hyperchromatic nuclei and anaplasia can be seen (see Figures 8 and 9).

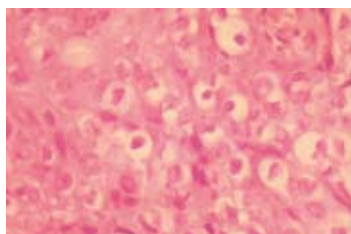


Figure 8

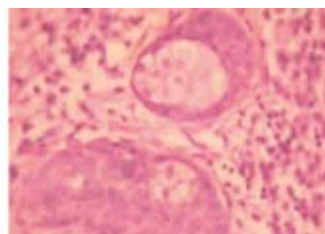


Figure 9

Treating sebaceous carcinoma requires the complete resection of the lesion, with free surgical margins and regional lymph nodes.¹⁻¹⁴ Several studies claim that post-surgery radiotherapy and/or chemotherapy may help the outcome.⁸ However, given the scarcity of cases in the literature, a standard treatment is not established at this time. Radiotherapy and chemotherapy can also be used as a palliative treatment for patients with widespread metastasis.^{1,7,8}

Cryotherapy has been used for ocular involvement; however, additional studies are in need to assess its efficiency and its use for extraocular forms of this disease.¹

In conclusion, we highlight the need for an early dermatological diag-

nosis, since the prognosis for this disease is closely related to the time of its evolution. It is worth mentioning the need for a complete diagnostic workup to rule out systemic neoplasia due to the association with Muir-Torre Syndrome and for oncological control of this aggressive and recurring tumor.

REFERENCES

1. NELSON, B. R.; HAMLET, K. R.; GILLARD, M.; RAILAN, D.; JOHNSON, T. M. Sebaceous carcinoma (review). *J Am Acad Dermatol*, v. 33, n. 1, p. 1-15, 1995.
2. RAY, J.; WORLEY, G. A.; SCHOEFIELD, J. B.; SHOTTON, J. C.; AL-AYOUBI, A. Rapidly invading sebaceous carcinoma of the external auditory canal. *J Laryngol Otol*, v. 113, n. 6, p. 578-80, 1999.
3. KAWAMOTO, M.; FUKUDA, Y.; KAMOI, S.; SUGISAKI, Y.; YAMANAKA, N. Sebaceous carcinoma of the vulva. *Pathol Int*, v. 45, n. 10, p. 767-73, 1995.
4. CHANGCHIEN, C. C.; CHEN, L.; ENG, H. L. Sebaceous carcinoma arising in a benign dermoid cyst of the ovary. *Acta Obstet Gynecol Scand*, v. 73, n. 4, p. 335-58, 1994.
5. SANTOS, B. M. R.; CONCEIÇÃO, A. S.; FONTES, D.; ANDRADE JÚNIOR, J. C. C. G.; ANDRADE, D. C.; LACERDA FILHO, A. Síndrome de Muir-Torre: relato de caso. *Rev Bras Coloproct*, v. 22, n. 4, p. 260-3, 2002.
6. LIU, C. J.; CHANG, K. W.; CHANG, R. C. Sebaceous carcinoma of the buccal mucosa. Report of a case. *Int J Oral Maxillofac Surg*, v. 26, n. 4, p. 293-4, 1997.
7. MONTEIRO, C. M.; MARTINS, C. J.; SOBRAL, M. M.; SOUZA, P. M.; SOUB, C. R. W.; PAVÃO, F. M.; AZEVEDO, S. L. Carcinoma sebáceo. *An Bras Dermatol*, v. 72, n. 6, p. 565-7, 1997.
8. CONILL, C.; TOSCAS, I.; MORILLA, I.; MASCARO JR, J. M. Radiation therapy as a curative treatment in extraocular sebaceous carcinoma. *Br J Dermatol*, v. 149, n. 2, p. 441-2, 2003.
9. SIRIWARDENA, B. S.; TILAKARATNE, W. M.; RAJAPAKSHE, R. M. A case of sebaceous carcinoma of parotid gland. *J Oral Pathol Med*, v. 32, n. 2, p. 121-3, 2003.
10. YAMAZAWA, K.; ISHIKURA, H.; MATSUI, H.; SEKI, SEKIYA, S. Sebaceous carcinoma of the uterine cervix: a case report. *Int J Gynecol Pathol*, v. 22, n. 1, p. 92-4, 2003.
11. VARGA, Z.; KOLB, A. S.; FLURY, R.; BURKHARD, R.; CADUFF, R. Sebaceous carcinoma of the breast. *Pathol Int*, v. 50, n. 1, p. 63-6, 2000.
12. ANSAI, S.; MIHARA, I. Sebaceous carcinoma arising on actinic keratosis. *Eur J Dermatol*, v. 10, n. 5, p. 385-8, 2000.
13. KUWAHARA, R. T.; RUDOLPH, T. M.; SKINNER JR, R. B.; RASBERRY, R. D. A large ulcerated tumor on the back. Diagnosis: solitary giant sebaceous carcinoma in a human immunodeficiency virus-positive patient. *Arch Dermatol*, v. 137, n. 10, p. 1367-72, 2001.
14. AKHTAR, S.; OZA, K. K.; ROULIER, R. G. Multiple sebaceous adenomas and extraocular sebaceous carcinoma in a patient with multiple sclerosis: case report and review of literature. *J Cutan Med Surg*, v. 5, n. 6, p. 490-5, 2001.
15. BORCZUK, A. C.; SHA, K. K.; HISLER, S. E.; MANN, J. M.; HADJU, S. L. Sebaceous carcinoma of the lung: histologic and immunohistochemical characterization of an usual pulmonary neoplasm: report of a case and review of the literature. *Am J Surg Pathol*, v. 26, n. 6, p. 795-8, 2002.
16. DEREGIBUS, P.; BATTEZZATI, G. Su due casi di carcinoma sebaceo osservati l'resso l'ospedale di casale monferrato nell'anno 1980. *Minerva Med*, v. 73, n. 5, p. 213-7, 1982.

Normas para Publicação

Os artigos científicos deverão ser inéditos e os autores devem encaminhá-lo para: abmn@hnmd.mar.mil.br.

Sugerimos que os autores sigam as seguintes regras para envio:

a) folha de rosto, com:

- o título do artigo;

- identificação e qualificação dos autores (todos terão a denominação “autores”, sendo descritos em ordem de participação/importância) constando: nome completo, número de registro profissional, formação e qualificação profissional e/ou acadêmica (currículo resumido incluindo a entidade que titulou);

- endereço: e-mail dos autores para possível contato;

b) a estrutura de apresentação do artigo deverá conter: título do artigo, resumo e palavras-chave em português e inglês (title, abstract, key words), introdução, desenvolvimento, conclusão e referências;

c) a bibliografia completa deverá ser apresentada em ordem alfabética no fim do texto, de acordo com as normas de Vancouver (tipo: SOUZA *et al.*, 2003 / SOUZA, MEDEIROS e BOTELHO, 2008);

d) o artigo deverá ser digitado no sistema Word, formato A4, fonte Times New Roman, corpo 12 para o texto e menor para citações de mais de três linhas, notas de rodapé, paginação e legendas dos gráficos, tabelas e/ou ilustrações. As folhas devem apresentar margens esquerda e superior de 3 cm; direita e inferior de 2 cm; entrelinhas simples; alinhamento justificado;

e) cada artigo deverá ter no mínimo oito páginas e no máximo 12 páginas, sendo considerada cada página de 72 toques x 30 linhas;

f) cada artigo deverá estar perfeitamente revisado;

g) encaminhar as referências bibliográficas para o e-mail da revista (abmn@hnmd.mar.mil.br) com o prazo mínimo de 30 dias para normalização.

Guidelines for Publication

The scientific articles shall be unpublished and the author(s) shall send them to: abmn@hnmd.mar.mil.br

We suggest that the authors observe the following guidelines for sending articles:

a) cover sheet containing:

- the title of the article.*

- the name and title of the author(s) (all of them shall be referred to as ‘authors’, being described in their order of participation/importance), containing the following: full name, number of the professional registration, educational and professional and/or academic qualification (that would be the summarized curriculum vitae, including the name of the academic institution where the author earned his/her degree).*

- the mailing address: e-mail of the author(s) for possible contact;*

b) the presentation structure of the article shall contain the following: title of the article, abstract and keywords in Portuguese and English (title, abstract, keywords), introduction, development, conclusion and references;

*c) the complete bibliography should be presented in alphabetical order at the end of the text, in accordance with the Vancouver guidelines (such as, for instance: SOUZA *et al.*, 2003 / SOUZA, MEDEIROS and BOTELHO, 2008);*

d) the article should be typed in a MS Word document, A4 format size, in Times New Roman typeface, 12-point font size for the text and a smaller font size for quotations with more than three lines, as well as for footnotes, pagination and legends for the charts, tables and/or illustrations. The page setup should be the following: indentation – left and upper edges = 3 cm, right and lower edges = 2 cm; line spacing = single; alignment = justified;

e) each article should be at least eight pages long and should have the maximum of 12 pages, considering that each page has 72 strokes x 30 lines;

f) each article should be carefully reviewed;

g) send the bibliographical references to the e-mail of the magazine (abmn@hnmd.mar.mil.br) within at least thirty days for normalization.

DIRETORIA DE SAÚDE DA MARINH

