

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

Boletim Epidemiológico Paulista

BEPA 110

Volume 10 Número 110 fevereiro/2013

BEPA

Boletim Epidemiológico Paulista

ISSN 1806-423-X

Volume 10 Nº 110

fevereiro de 2013

Nesta edição

Ocorrência de *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga (STEC) no Brasil e sua importância em saúde pública
Occurrence of Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC) in Brazil and its public health importance 4

Sobrecarga ao sistema imunológico: existe isso?
Is there overcharge on the immune system? 21

Avaliação da condição higiênico-sanitária de Centros Educacionais Infantis de São Paulo e estado nutricional de crianças
Children nutritional status, microbiological conditions of food, handler and water of kids educational center in São Paulo municipality 25

Febre maculosa
Spotted Fever 27

Instruções aos Autores
Author's Instructions 30

Expediente



Av. Dr Arnaldo, 351
1º andar – sala 131
CEP: 01246-000 – Cerqueira
César
São Paulo/SP – Brasil
Tel.: 55 11 3066-8823/8824/8825
E-mail: bepa@saude.sp.gov.br
<http://www.saude.sp.gov.br>

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

Editor Geral: Marcos Boulos

Editor Executivo: Clelia Maria Sarmento Souza Aranda

Editores Associados:

Aglae Neri Gambirasio – ICF/CCD/SES-SP
Alberto José da Silva Duarte – IAL/CCD/SES-SP
Ana Freitas Ribeiro – CVE/CCD/SES-SP
Lilian Nunes Schiavon – CTD/CCD/SES-SP
Marcos da Cunha Lopes Virmond – ILSL/CCD/SES-SP
Maria Clara Gianna – CRT/DST/Aids/CCD/SES-SP
Maria Cristina Megid – CVS/CCD/SES-SP
Neide Yumie Takaoka – IP/CCD/SES-SP

Comitê Editorial:

Adriana Bugno – IAL/CCD/SES-SP
Angela Tayra – CRT/AIDS/CCD/SES-SP
Cristiano Corrêa de Azevedo Marques – IB/SES-SP
Dalma da Silveira – CVS/CCD/SES-SP
Dalva Marli Valério Wanderley – SUCEN/SES-SP
Ivanete Kotait – IP/CCD/SES-SP
Maria Bernadete de Paula Eduardo – CVE/CCD/SES-SP
Maria de Fátima Costa Pires – PPG/CCD/SES-SP
Patricia Sanmarco Rosa – ILSL/SES-SP

Coordenação Editorial:

Cecília S. S. Abdalla
Letícia Maria de Campos
Lilian Nunes Schiavon
Maria de Fátima Costa Pires
Sylia Rehder

Centro de Produção e Divulgação Científica – CCD/SES-SP:

Marcos Rosado – Projeto gráfico/editoração eletrônica
Kátia Rocini – Revisão

Consultores Científicos:

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

Centro de Documentação – CCD/SES-SP Portal de Revistas - SES/Projeto Metodologia SciELO:

Lilian Nunes Schiavon
Eliete Candida de Lima Cortez
Sandra Alves de Moraes

CTP, Impressão e Acabamento: Imprensa Oficial do Estado de São Paulo

Disponível em:
Portal de Revistas Saúde SP - <http://periodicos.ses.sp.bvs.br>

Ocorrência de *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga (STEC) no Brasil e sua importância em saúde pública

Occurrence of Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC) in Brazil and its public health importance

Marielle Caldorin; Ivete Aparecida Zago Castanheira de Almeida; Jacqueline Tanury Macruz Peresi
Elisabete Cardiga Alves
Instituto Adolfo Lutz – Centro de Laboratório Regional de São José do Rio Preto

RESUMO

Escherichia coli produtora de toxina Shiga (STEC) é uma bactéria patogênica envolvida em surtos de doenças transmitidas por alimentos. O objetivo deste estudo foi revisar a literatura sobre a ocorrência de STEC no Brasil e sua importância em saúde pública, por meio de investigação retrospectiva dos achados laboratoriais desse patógeno em relatos envolvendo animais, alimentos e humanos. A positividade de STEC em bovinos variou de 1,4 a 71%. Cepas não O157 foram predominantes em todos os estados, sendo O157:H7 isolada de animais nos estados do Rio de Janeiro, São Paulo e Paraná. No estado de São Paulo houve isolamento de 16 sorotipos não encontrados nos demais. A positividade de STEC em diferentes fontes alimentares de origem animal, além de água para o consumo humano, variou de 0 a 18,1%, observando-se sete diferentes sorotipos. STEC O157:H7 foi isolada de carne moída no município de São Paulo-SP. A positividade de STEC a partir dos escassos estudos em humanos, restritos aos estados de São Paulo e do Rio Grande do Sul, revelou índices de isolamento entre 0,6 e 6,3%, sendo isolados 10 diferentes sorotipos, com predominância do O111:NM. Embora a incidência de infecção em humanos por STEC no Brasil seja relativamente baixa, foi observada alta prevalência nos rebanhos bovinos e ovinos, bem como a correlação dos sorotipos isolados de animais com os isolados de alimentos e humanos. Por isso, a importância das boas práticas de manipulação do produtor e do consumidor para evitar possível contaminação dos alimentos.

PALAVRAS-CHAVE: *Escherichia coli*. STEC. Toxina shiga. Animais. Alimentos. Humanos.

ABSTRACT

Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) is a pathogenic bacterium involved in outbreaks of foodborne illness, becoming a major public health challenge. This study aimed to report the occurrence of STEC in Brazil and its importance in public health, through a retrospective study that tried this pathogen laboratory findings in reports involving animals, foods and humans. The positivity of STEC in cattle assessed in studies ranged from 1.4 to 71%. Non-O157 strains were predominant in all states, and the O157:H7 isolated from animals in the states of Rio de Janeiro, São Paulo and Paraná. In the state of São Paulo was isolated from 16 serotypes not found in other states. The positivity of STEC in different animal food sources, and water for human consumption from the state of São Paulo, Tocantins and Rio Grande do Sul ranged from 0 to 18.1%, observing 7 different serotypes. STEC O157: H7 was isolated from ground beef in São Paulo-SP. The positivity of STEC from the few studies in humans in Brazil, restricted to the states of São Paulo and Rio Grande do Sul, demonstrated levels of isolation between 0.6 and 6.3%, 10 different serotypes were isolated, predominantly O111:NM. Although the incidence of human infection with STEC in Brazil is relatively low, we observed a high prevalence of these bacteria in cattle and sheep, and the correlation of serotypes isolated from animals with food and human isolates. Therefore the importance of good handling practices of the producer and the consumer to prevent possible food contamination.

KEYWORDS: *Escherichia coli*. STEC. Shiga toxin. Animals. Foods. Human.

INTRODUÇÃO

A espécie *Escherichia coli* constitui um grupo heterogêneo de bactérias tipicamente não patogênicas que habitam a microbiota intestinal dos seres humanos e animais de sangue quente. Entretanto, certos subgrupos de *E.coli* apresentam fatores de virulência que os tornam capazes de causar doenças intestinais e extraintestinais, como infecções no trato geniturinário, meningites e septicemias.¹

Baseado nos sintomas das doenças, fatores de virulência e nas características sorológicas, os

subgrupos de *Escherichia coli* associados a infecções intestinais são classificados em seis patotipos: *E. coli* enteropatogênica (EPEC); *E. coli* enterotoxigênica (ETEC); *E. coli* enteroinvásica (EIEC); *E. coli* produtora de toxina shiga ou verotoxigênica (STEC ou VTEC), da qual *E. coli* entero-hemorrágica (EHEC) constitui um subtipo; *E. coli* enteroagregativa (EAEC) e *E. coli* difusamente aderente (DAEC).²

Dentre as distintas categorias de *E. coli* diarreioagênicas, as STEC merecem destaque

como bactérias emergentes relacionadas com a ingestão de alimentos, uma vez que está ligada a um amplo espectro de doenças humanas, que varia desde uma diarreia leve até severas diarreias sanguinolentas (colites hemorrágicas – CH) que podem evoluir para complicações extraintestinais graves como a Síndrome Hemolítica Urêmica (SHU), cuja mais grave possível sequela é a falência renal, e a Púrpura Trombocitopênica (PTT), que acomete principalmente idosos.³

As STEC constituem um amplo grupo e sua principal característica é a produção de um ou mais tipos de potentes citotoxinas, as toxinas Shiga 1 e 2 (stx1 e stx2), assim denominadas por serem semelhantes à toxina produzida pela *Shigella dysenteriae* do tipo 1.⁴ São reconhecidas como um importante grupo de bactérias patogênicas emergentes e tornaram-se um grande desafio à saúde pública por estarem envolvidas em surtos de doenças transmitidas por alimentos – DTA e possuírem um alto grau de infectividade para os seres humanos, pois mesmo em baixo número no alimento ingerido (10 UFC) são capazes de provocar infecção.⁵

As STEC são encontradas em várias espécies de animais domésticos e selvagens, possíveis portadores assintomáticos; no entanto, os ruminantes, em especial os gados bovinos, ovinos e caprinos são considerados os principais reservatórios de STEC, incluindo a O157:H7.⁶ A bactéria pode ser excretada pelas fezes que, por sua vez, tendem a contaminar águas de superfícies ou subterrâneas, bem como culturas de hortifrutigranjeiros, o solo e produtos de origem animal, como os produtos lácteos (queijos e leite cru). Além disso, *E. coli* O157:H7 também pode ser transmitida pelo contato direto com animais infectados e pessoa

a pessoa, por meio da transmissão fecal-oral e contaminação cruzada no preparo de alimentos.⁷

O período de incubação de enfermidade provocada por STEC é de três a quatro dias, com duração média de oito dias. O início da enfermidade é caracterizado por intensas cólicas abdominais, diarreia abundante e febre de curta duração, podendo ocorrer vômitos. Após dois dias, as fezes apresentam-se sanguinolentas, com presença de coágulos e intensificação de dor abdominal.⁸

Este estágio costuma durar em torno de quatro a dez dias e, na maioria dos pacientes, não há sequelas, mas em aproximadamente 10% dos casos a doença progride para SHU e complicações subseqüentes. Os sorotipos mais virulentos estão associados a surtos epidêmicos e a enfermidades severas que consistem em uma microangiopatia trombótica. Sua severidade varia de doença moderada, caracterizada por anemia hemolítica e trombocitopenia até insuficiência renal, podendo levar à morte. A SHU é mais frequentemente associada a crianças menores de 5 anos de idade.⁹

A emergência deste patógeno gerou grande preocupação mundial, por estar associada a vários surtos de doenças gastrointestinais e por distintos veículos de transmissão identificados (ressaltando produtos de origem animal), o que levou a Organização Mundial de Saúde (OMS) a promover medidas de controle e prevenção.¹⁰

Nos Estados Unidos, o panorama entre 1982 e 2002 mostrava que a maioria dos surtos por STEC era relacionada a carnes, leites não pasteurizados e derivados de origem animal contaminados com fezes de bovinos por cepas de STEC O157:H7.¹¹ Atualmente, os surtos envolvem alimentos não cárneos, como espinafre e alface.¹² No Brasil, poucas cepas STEC O157:H7 foram isoladas de humanos no estado de São Paulo, sempre na ausência de diarreia

sanguinolenta.¹³ Estudos relacionados ao reservatório apontam uma predominância de STEC não O157 no rebanho bovino.¹⁴

Descrição do agente

Escherichia coli pertence à família *Enterobacteriaceae* e, dentre suas principais características, destacam-se: bacilos gram-negativos, não esporulados, capazes de fermentar glicose com produção de ácido e gás. A maioria fermenta também a lactose, com produção de ácido e de gás, embora alguns sejam anaeróbicos.¹⁵

O principal *habitat* de *E. coli* é o trato intestinal dos humanos e de outros animais de sangue quente. A maioria dos sorogrupos de *E. coli* faz parte da microbiota comensal do intestino dos mamíferos, no entanto, certos sorotipos patogênicos para o homem e para outros animais não são considerados como parte da microbiota intestinal. A transmissão das infecções causadas por *E. coli* seguem principalmente três vias: o contato direto com animais, o contato com humanos e o consumo de alimentos contaminados.¹⁶

A presença de *E. coli* em um alimento é um dado muito importante, pois é um indicador de contaminação fecal do produto e deve ser analisada com cautela, pois além de indicador, a espécie pode compreender cepas patogênicas, comumente envolvidas em surtos de DTA.¹⁷

A identificação das cepas patogênicas de *E. coli* baseia-se, sobretudo, na presença de genes de virulência associados a cada categoria do enteropatógeno utilizando, para tanto, métodos moleculares.⁸

STEC é similar a outras *E. coli* em termos de propriedades bioquímicas, gerando dificuldades no diagnóstico em laboratórios de rotina. Somente fatores de virulência, como a produção de toxina

Shiga, permitem distinguir essa toxina dos demais isolados de *E. coli*.¹⁸

Vários fatores de virulência da cepa e de características do hospedeiro estão envolvidos na patogênese da infecção causada por STEC em humanos.¹⁹ STEC necessita vencer, no início do processo, os mecanismos de defesa do organismo hospedeiro para se estabelecer no intestino, além de apresentar resistência a ambientes ácidos, uma vez que tais micro-organismos conseguem atravessar o estômago e sobreviver à sua acidez.²⁰

Embora infecções causadas por STEC não sejam tratadas com antimicrobianos, algumas cepas já apresentam resistência, como pode ser observado no estudo de Conceição et al.²¹ (2006) que analisando 12 cepas de STEC isoladas de fezes de bovinos observaram que 100% dos isolados foram resistentes à cefalotina e 83,3% à ampicilina.

Fatores de virulência

As toxinas Shiga, principais marcadores de virulência de cepas de STEC, podem ser divididas em dois grupos antigênicos, segundo demonstrado por ensaios imunológicos de neutralização. O grupo um, stx1, é neutralizado por antissoro da citotoxina de *S. dysenteriae* 1, pois são consideradas idênticas.²² O grupo 2, stx2, é neutralizável apenas por anti-stx2.²³

O gene stx, que codifica a toxina, está localizado no genoma de um bacteriófago que se integra ao cromossomo das STEC.²⁴ A presença desses genes em bacteriófagos propicia não somente a capacidade de disseminação entre diferentes cepas, como também a presença das duas toxinas em uma mesma bactéria. Portanto, STEC pode apresentar um ou mais genes stx simultaneamente.²⁵

Estudos epidemiológicos têm revelado que, independentemente do sorogrupo, é a presença dos genes que codificam a toxina Shiga 2 (stx2) e intimina (eae) que está associada à doença severa.²⁶

Quando as células intestinais entram em contato com as STEC, as toxinas stx1 e stx2 são produzidas no intestino grosso e translocadas pelo epitélio intestinal para a circulação sanguínea. Essa toxina, quando se liga ao seu receptor, é endocitada e transportada para o Complexo de Golgi e, posteriormente, para o retículo endoplasmático, bloqueando a síntese proteica, o que resulta em lesão e perda de integridade das células endoteliais vasculares pela necrose ou apoptose,^{1,8} cujo efeito pode ser local ou sistêmico.²⁷ Essas toxinas, em contato com os rins, via corrente sanguínea, causam danos ao endotélio vascular e oclusão dos microvasos, por meio de uma combinação de toxicidade direta e indução da inflamação local, os quais podem levar à SHU.²⁸

As consequências de uma infecção por STEC são claramente distintas entre os seres humanos e os bovinos, por falta de patogenicidade neste último. Assim, sugere-se que os bovinos são insensíveis à ação da toxina Shiga ou que estas toxinas têm atividade diferenciada entre estes dois hospedeiros.²⁹

Embora o principal fator de virulência das STEC seja a produção de um ou mais tipos de stx (stx1, stx2 ou variantes), outros fatores associados à doença humana já foram descritos³⁰ e são frequentemente utilizados para caracterizar um subgrupo de STEC, formado pelas *E. coli* entero-hemorrágicas (EHEC).³¹

As cepas dos grupos de EHEC e EPEC possuem um gene *eaeA* responsável pela produção de uma proteína externa da membrana, a adesina intimina (eae) causadora da lesão

intestinal A/E (*attaching and effacing*). Esse gene está localizado no cromossomo em uma ilha de patogenicidade denominada *locus of enterocyte effacement* (LEE).⁸ Em humanos, STEC *eae* positivo está relacionada a quadros severos de diarreia, principalmente CH e SHU.^{10,32}

Evidências recentes demonstram que cepas de STEC *eae* negativas também têm sido isoladas de casos esporádicos e surtos de CH e SHU em diferentes países. Isso indica que outros fatores de colonização podem estar presentes, e que apesar da importância da lesão A/E, ela não é essencial para a patogênese da doença.³³

Outro fator de virulência em cepas de STEC é a produção de uma entero-hemolisina (ehx), considerada um marcador de alta virulência, uma vez que em grande parte dos casos de CH e SHU existe a produção concomitante de stx e ehx. Os genes para a produção de ehx estão contidos em um plasmídio de alto peso molecular, presente tanto em amostras O157 (pO157) como em cepas do sorotipo O26:H11 e na maioria de STEC isoladas de humanos.³³

Apesar de haver uma forte associação entre a produção de entero-hemolisina e de stx com a colite hemorrágica e a SHU,³⁴ sua contribuição na patogenicidade de EHEC/STEC ainda não foi esclarecida.³⁵ Acredita-se que a contribuição da entero-hemolisina na patogênese das doenças causadas por STEC seja semelhante à de outras hemolisinas: o acesso ao elemento químico ferro, originário da lise dos eritrócitos, necessário ao metabolismo bacteriano e ao estímulo do crescimento de STEC.³³

Epidemiologia

O primeiro relato sobre *E. coli* produtora de toxina Shiga foi feito por Konowalchuck et al.,³⁶ em análise de cepas isoladas de pacientes com

diarreia. Estes autores verificaram o efeito citotóxico distinto e irreversível da toxina Shiga em células *vero* (linhagem celular de rim de macaco verde africano). A toxina identificada foi denominada de verotoxina, nomenclatura utilizada até hoje por alguns pesquisadores (VTEC).³⁷

Na América do Sul, o Uruguai, o Chile e, especialmente, a Argentina apresentam incidências de infecções humanas por STEC e de casos de SHU relativamente altas quando comparadas às dos países do hemisfério norte, fato que é atribuído aos hábitos alimentares e à alta prevalência de STEC em bovinos e em carne bovina.³⁸ Na Argentina, país que faz divisa com o Estado do Rio Grande do Sul, Brasil, *E. coli* O157:H7 tem sido responsável por muitos casos de SHU, tornando essa síndrome uma doença endêmica. Nesse país, há um dos índices mais altos do mundo dessa doença, atingindo 12,2 casos a cada 100.000 crianças menores de 5 anos de idade, em 2002.³⁹ *E. coli* O157:H7 é o sorotipo predominante de STEC nos Estados Unidos, no Canadá, no Reino Unido e no Japão, ao contrário do que ocorre na Europa Continental, na Austrália e na América do Sul, onde outros sorotipos estão mais frequentemente envolvidos nos casos de infecções humanas.³⁸

Dentre as STEC, o sorotipo O157:H7 é o que apresenta maior expressão epidemiológica, reconhecido como patógeno em 1982, quando associado a dois surtos de colite hemorrágica de origem alimentar nos Estados Unidos.⁴⁰ Os surtos foram relacionados à ingestão de hambúrguer de carne bovina mal cozido e, desde então, a STEC O157:H7 vem sendo apontada como causa de surtos que ocorreram primariamente no Canadá, Japão, Reino Unido e Estados Unidos.³

Em 1999, somente nos Estados Unidos, foram estimados aproximadamente 100.000 casos de

doenças, 3.000 hospitalizações e 90 mortes causadas pelas STEC. Muitos casos de infecções ocasionadas pelas STEC, nos Estados Unidos, são causados pela *E. coli* O157:H7, com uma estimativa de 73.000 casos ocorridos a cada ano. As STEC não O157 também são importantes causas de doenças diarreicas nos Estados Unidos.⁴¹

No Brasil, até o momento, foram caracterizadas três cepas de *E. coli* O157:H7 isoladas de fezes de pacientes no Estado de São Paulo, pelo Instituto Adolfo Lutz (IAL). A primeira cepa foi isolada em 1990, de um paciente com 18 anos de idade, com diarreia, e que apresentava Aids. As outras duas cepas foram isoladas de uma paciente com 4 anos de idade, com diarreia sanguinolenta, e de um adulto, com diarreia severa, ambos hospitalizados no município de Campinas, São Paulo, em 2001.¹³

O aumento gradativo de surtos de DTA causados por STEC em todo o mundo mostra a importância da obtenção de informações sobre a epidemiologia dessa bactéria e de seus reservatórios.⁵

Este estudo tem como objetivo a revisão dos relatos sobre a ocorrência de *Escherichia coli* produtora de toxina shiga (STEC) no Brasil e sua importância em saúde pública, abordando os dados epidemiológicos em animais, alimentos e humanos.

MATERIALE MÉTODO

Este trabalho de revisão foi elaborado com base em livros, manuais, artigos, teses de doutorado, revistas científicas e portais eletrônicos. Utilizaram-se as seguintes bases de dados: MEDLINE, LILACS, SciELO, Biblioteca Virtual de Saúde e Google Acadêmico, nos quais foram pesquisadas informações recentes sobre

Escherichia coli produtora de toxina shiga e sua ocorrência em animais, alimentos e humanos. Os unitermos pesquisados foram: *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga, STEC, Toxina Shiga e *Escherichia coli*.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ocorrências em animais

O bovino é o principal reservatório de STEC, eliminando-as pelas fezes, as quais, de maneira direta ou indireta, atingem os seres humanos, podendo causar doença.⁶ STEC estão presentes no intestino, tanto do gado de corte como do gado leiteiro, e a excreção é mais comum em períodos quentes. A prevalência é maior em animais jovens e o agente pode permanecer viável nas fezes bovinas, no pasto e na água, por até dois anos.⁴²

Na América do Norte, bovinos representam os maiores reservatórios de STEC, mas em países como Austrália, os ovinos têm maior importância como reservatório.⁴³ Mais de 100 sorotipos de STEC foram isolados de ovinos em diversos países.⁴⁴ Amostras de STEC já foram isoladas de animais como cabras, cavalos, cachorros, pássaros e cervos.⁴³

De acordo com o Quadro 1, a positividade de STEC em bovinos nos estudos relatados variou de 1,4 a 71%.

Em quatro estados brasileiros e na região centro-oeste do país, 78 diferentes cepas de STEC foram isoladas de espécies animais distintas, sendo que em 50 delas foi possível a identificação dos antígenos somáticos e flagelares, além de outros cinco sorogrupos. STEC sorotipo O157:H7 foi isolada de animais nos estados do Rio de Janeiro, São Paulo e Paraná.

No estudo de Cerqueira et al.,⁴⁵ a prevalência de STEC em bovinos no Estado do Rio de Janeiro (71%) está entre os valores mais altos relatados, sendo que os de maior proximidade foram descritos no Estado do Paraná (57%),⁵¹ seguido do estado de São Paulo (54%)⁵⁶ e no gado leiteiro do Rio Grande do Sul (49%).⁴⁷ Esses valores foram muito superiores aos encontrados no estado de Santa Catarina (2,5%).⁵⁸ Cepas não O157 STEC foram predominantes em todos os estados, conforme o Quadro 1.

O sorotipo O118:H16 foi isolado apenas no estado de São Paulo e na região Centro-Oeste. Já os sorotipos O113:H21; O178:H19; O79:H14; O88:H25; O22:H16 e O174:H21 foram encontrados nos estados de São Paulo e Paraná.

Apesar do maior número de estudos analisados serem referentes ao estado de São Paulo (10), o estado do Paraná foi o que apresentou maior número e diversidade de sorotipos (24), descritos a seguir: O15:H27; O22:H8; O74:H42; O82:H8; O91:H21; O110:H2; O116:H21; O139:H19; O152:H8; O156:H21; O163:H19; O175:H21; O176:H18; O10:H42; O17:H41; O41:H2; O98:H41; O113:H12; O117:H8; O124:H11; O159:H21; O179:H8; O181:H4; O6:H34.

No estudo de Pigatto et al.⁶⁰ STEC foram classificadas em 34 sorotipos distintos, destacando os seguintes: O22:H8 e O22:H16 (7%), sendo que o sorotipo O22:H8 foi predominante em outros estudos realizados no Paraná,⁵¹ porém não em outros estados.

Em São Paulo houve isolamento de 16 sorotipos não encontrados em outros estados (sorotipos O111:H8; O77:H18; O98:H17; O7:H10; O174:H8; O8:H21; O55:H19; O175:H49; O7:H7; O119:H2; O75:H8; O87:H16; O146:H21; O128:H2; O5:H19; O16:H10).

Quadro 1. Distribuição de isolamento de STEC, por sorotipo, município e amostras biológicas de animais analisadas, Brasil, 1999 a 2012

Município/ Estado (Referência)	Ano	Produto analisado	Isolamento de STEC		Sorotipo(s)/Sorogrupo(s) isolado(s)
			Nº	%	
Rio de Janeiro – RJ Cerqueira et al. ⁴⁵	1999	Fezes de gado saudável	139/197	71%	O157:H7 e outros sorotipos
Estado de São Paulo Leomil et al. ⁴⁶	SI	Fezes de bezerros	44/344	12,7%	O111:NM, O111:H8 e O118:H16
Estado do Rio Grande do Sul Moreira et al. ⁴⁷	SI	Fezes de bovinos	119/243	49%	NS
Região centro-oeste do Brasil Salvadori et al. ⁴⁸	SI	Fezes de bezerros com diarreia	102/205	49,8%	O26:NM; O111:NM; O118:H14; O118:H16
Estado de São Paulo Irino et al. ¹⁴	SI	Fezes de bovinos	39/153	25,5%	O113:H21, O178:H19, O79:H14, O77:H18, O88:H25, O98:H17
Região Noroeste do Estado de São Paulo Rigobelo et al. ⁴⁹	agosto 2001 a maio 2002	Cepas isoladas de fezes de bezerros com diarreia	9/173	5,2%	O114, O119, O125, O126, O55, O128
Região de Pelotas – RS Sandrini et al. ⁵⁰	dezembro de 1999 a dezembro de 2000	Fezes de bovinos saudios	119/243	48,9%	O157:HNT, O157:NM, O91:NM e O112:NM
Estado do Paraná Farah et al. ⁵¹	maio a agosto de 2001	Fezes de bovinos	61/107	57%	O15:H27, O22:H8, O74:H42, O79:H14, O82:H8, O88:H25, O91:H21, O110:H2, O113:H21, O116:H21, O139:H19, 152:H8, O156:H21, O157:H7, O163:H19, O163:H, O174:H21, O175:H21, O176:H18, O177:H-, O178:H19, ONT:HNT, ONT:H-, ONT:H2, ONT:H7, ONT:H8, ONT:H16, ONT:H18, ONT:H19, ONT:H21, ONT:H25
Estado de São Paulo Aidar-Ugrinovich et al. ⁵²	SI	264 amostras de fezes de bezerros com diarreia e 282 amostras de fezes de bezerros saudáveis	55/546	10%	O7:H10, O22:H16, O111:H (-), O119:H(-), O174:H21
Ituverava – SP De Paula e Marin ⁵³	janeiro e dezembro de 2006	Fezes de cachorro	12/92 isolados/25 amostras	13%	Não O157
Estado de São Paulo Rigobelo et al. ⁵⁴	fevereiro de 2006 e junho de 2007	Carcaças de bovinos	3/216	1,4%	Não O157
Estado de São Paulo Vettorato ³⁷	SI	Fezes de ovinos	56/100	56%	ONT:H8, ONT:H-, O75:H-, O174:H8, O5:H-
Estado do Paraná Pigatto ⁵⁵	dezembro de 2002 a novembro de 2003	Fezes de bovinos	70/190	37%	ONT:H7, O22:H8, O22:H16, ONT:H21, O10:H42, O17:H41, O41:H2, O98:H41, O113:H12, O117:H8, O124:H11, O159:H21, O175:H21, O179:H8, O181:H4, ONT:H8, O113:H21, O174:H21, ONT:H-, OR:H10, O6:H34, O74:H42, O79:H-, O82:H8, O110:H2, O178:H19, ONT:H2, ONT:H10, ONT:H12, ONT:H16, ONT:H25, ONT:H38, ONT:H41, OR:H18
		Isolados de bovinos	14/24	54%	O8:H21, O55:H19, O175:H49, O7:H7, O119:H2, O111:H8
São Paulo – SP Ayala ⁵⁶	SI	Isolados de ovinos Isolados de coelho Isolados de macaco Isolados de cães	15/22 0/24 0/20 0/22	68% 0% 0% 0%	ONT:H8, O174:H8, O75:H8, O87:H16, ONT:H16, O146:H21, O128:H2, ONT:H14, ONT:H19, O5:H19, O16:H10 - - -
Região de Ribeirão Preto – SP Stella ⁵⁷	SI	Fezes de bovinos	86/466	18,45%	O114, O142, O125, O55, O126, O158, O157:H7
Santa Catarina – PR Costa et al. ⁵⁸	SI	Conteúdo intestinal e fragmentos de órgãos de leitões diarreicos	2/80	2,5%	NS
São Paulo-SP Carvalho et al. ⁵⁹	SI	Swab retal de bovinos Swab de carcaças de bovinos	42/100 27/100	42% 27%	Não O157:H7 Não O157:H7

Esses dados sugerem uma distribuição heterogênea dos sorotipos de STEC nas diferentes regiões do país.

No estudo realizado por Sandrini et al.⁵⁰ em amostras de fezes de bovinos oriundas de 60 propriedades da bacia leiteira de Pelotas, observou-se que em propriedades onde era realizado algum tipo de tratamento da água, a prevalência de animais com STEC era menor do que nas propriedades que não realizavam qualquer tipo de tratamento. Ainda, condições ambientais, como escassez ou excesso de chuva e elevadas temperaturas, contribuíram significativamente para o aumento da prevalência de animais infectados com STEC. Características da propriedade, tais como tamanho (pequenas propriedades), número de animais (pequeno número de animais) e encerramento de vacas em cocheiras à noite, foram relacionadas à maior prevalência de animais infectados com STEC. Embora o maior número de isolamentos de STEC não tenha ocorrido nos animais jovens, a este grupo etário pertenceu a maioria dos isolamentos de sorogrupos patogênicos para humanos.

A dieta alimentar do animal também está diretamente relacionada à excreção de STEC, principalmente no rebanho confinado. A influência da dieta está na habilidade da *Escherichia coli* em desenvolver resistência ao pH ácido, aumentando o risco de doenças de origem alimentar no ser humano. Normalmente, a acidez estomacal é uma barreira efetiva à infecção dos patógenos alimentares. Porém, a adaptação que a STEC sofreu no rúmen do bovino a torna capaz de sobreviver a este mecanismo de defesa.⁶¹

Nos estudos de Ayala⁵⁶ e de Vettorato,³⁷ a alta prevalência de STEC em rebanho ovino, respectivamente 68% e 56%, confirma, também, esses animais como um potencial reservatório para amostras STEC.

Ocorrências em Alimentos

O Quadro 2 apresenta a positividade de STEC em diferentes fontes alimentares de origem animal, além da água para o consumo humano e animal, oriundas dos estados de São Paulo, Tocantins e Rio Grande do Sul, cuja prevalência variou de zero a 18,1%.

Quadro 2. Distribuição de isolamento de STEC, por sorotipo, município e produtos analisados, Brasil, 1999 a 2011

Município/Estado (Referência)	Período	Produto analisado	Isolamento de STEC		Sorotipo(s) isolado(s)
			Nº	%	
Região de Pelotas – RS Sandrini et al. ⁵⁰	dezembro de 1999 a dezembro de 2000	Água de consumo humano	3/60	5%	NS
		Água de consumo animal	5/60	8,35%	NS
		Leite cru	3/60	5%	NS
Ribeirão Preto – SP Bergamini et al. ⁶²	março a dezembro de 2002	Carne moída crua	4/114	3,50%	O93:H19, ONT:HNT, ONT:H7, O174:HNT
Araguaia – TO Paneto et al. ⁶³	fevereiro e Julho de 2003	Queijo minas frescal (produzido com leite cru)	3/50	6%	NS
Taquaritinga – SP Rodolpho e Marin ⁶⁴	março 2004 a janeiro 2005	Carne moída e Moedor de carne	2/91 2/154	1,39%	Não 0157
Região de Ribeirão Preto – SP Stella ⁶⁷	S/I	Amostra de Leite - leite do tanque de expansão	4/22	18,10%	NS
		Água	0/21	0%	-
Cidade de São Paulo – SP Lucatelli ⁶⁵	julho 2010/ e junho/2011	Carne moída	1/248	0,40%	O157:H7

Apesar do pequeno número de estudos com isolamento e sorotipagem de STEC disponíveis na literatura, observam-se sete diferentes sorotipos.

Conforme relatado em Bergamini et al.;⁶² Rodolpho e Marin⁶⁴ e Lucatelli,⁶⁵ a carne moída crua pode chegar contaminada ao consumidor. Rodolpho e Marin⁶⁴ isolaram STEC em moedor de carne indicando a possibilidade de transferência do patógeno para outras porções por meio da reutilização deste equipamento (contaminação cruzada).

Os microorganismos podem formar biofilmes no moedor e em utensílios como as facas utilizadas para o corte das carnes, desprendendo-se para os alimentos conforme entram em contato com eles.⁶⁵ Medidas como o emprego de boas práticas na manipulação e o cozimento total de carnes são de extrema importância para a saúde pública.

Considerando a elevada frequência de STEC em bovinos de diversas regiões do Brasil e que essas bactérias podem entrar em contato com o leite durante a ordenha, conforme relatado nos estudos de Stella⁵⁷ e Sandrini et al.,⁵⁰ existe a possibilidade de contaminação de queijos, o que foi demonstrado no trabalho de Paneto et al.⁶³ No Brasil, o queijo tipo Minas Frescal é amplamente consumido pela população devido, principalmente, ao baixo

custo. Esse queijo possui elevado teor de umidade e muitas vezes é preparado com leite cru, sendo vulnerável à proliferação de STEC, representando um perigo à saúde. A presença deste patógeno também tem sido relatada em países com melhores padrões higiênico-sanitários.^{66,67}

Cabe mencionar estudos em que não houve isolamento de STEC em produtos cárneos, como os realizados por Marques,⁶⁸ em 130 amostras de hambúrgueres; por Ristori et al.,⁶⁹ a partir de 100 amostras de carne moída crua adquiridas no comércio varejista do município de São Paulo; Costa,⁷⁰ em 552 amostras de produtos cárneos refrigerados no município de São Paulo; Silveira,⁷¹ em 95 amostras de carne moída provenientes de diferentes municípios do estado do Rio Grande do Sul e Alvares,⁷² em 100 amostras de cortes bovinos e 100 amostras de cortes de frango adquiridos no varejo da Grande São Paulo.

Ocorrências em Humanos

O Quadro 3 apresenta a positividade de STEC a partir dos escassos estudos em humanos no Brasil, cujos índices de isolamento, restritos aos estados de São Paulo e Rio Grande do Sul, variaram de 0,6 a 6,3%, sendo isolados 10 diferentes sorotipos.

Quadro 3. Distribuição de isolamento de STEC, por sorotipo, município e amostras biológicas humanas analisadas, Brasil, 1976 a 1999

Município/Estado	Período estudado	Produto analisado	Isolamento de STEC		Sorotipo(s) isolado(s)
			Nº	%	
Porto alegre – RS Cantarelli et al. ⁷³	novembro 1995 a Junho 1996	Cepas isoladas de fezes de crianças	jan/16	6,25%	O91:H21
São Paulo – SP Guth et al. ⁷⁴	Abril de 1989 a Março de 1990	Amostras de fezes de crianças	3/505	0,59%	O111:NM
Estado de São Paulo Vaz et al. ⁷⁵	1976 a 1999	Cepas de <i>E.coli</i> isoladas de Humanos	29/2.607	1,11%	O26:H11, O55:H19, O93:H19, O111:NM, O111:H8, O118:H16

Cabe acrescentar que os achados laboratoriais referentes ao estudo realizado por Irino et al.¹³ não constam no Quadro 3, pois o objetivo do estudo baseou-se apenas na pesquisa de *E. coli* O157:H7 produtoras de toxina shiga, revelando o isolamento de cepas de três pacientes oriundos do estado de São Paulo, sendo um no ano de 1990 e os outros dois em 2001.

No estudo de Vaz et al.,⁷⁶ observou-se a predominância dos sorotipos O111:NM (44,8%), seguido por O111:H8 (24%) e O26:H11 (13,8%) entre as cepas STEC identificados em São Paulo no período de 1976 a 1999, sendo descritos pela primeira vez a associação de outros sorotipos, como O55:H19, O93:H19 e O118:H16 com infecções humanas no Brasil. Guth et al.⁷⁵ também revelou predominância do sorotipo O111:NM nas três amostras positivas para STEC isoladas de fezes de crianças.

Vaz et al.⁷⁶ e Irino et al.⁷⁷ revelaram o isolamento, em humanos, de sorotipos não O157 como O111:NM e O118:H16, que também foram encontrados em estudos realizados em animais oriundos do estado de São Paulo⁴⁶ e região Centro-Oeste.⁴⁸ Vaz et al.⁷⁶ ainda isolaram sorotipos também presentes em fezes de bovinos no estado de São Paulo (O55:H19)⁵⁶ e (O111:H8)^{46,56} e o sorotipo O93:H19 encontrado em carne moída crua no município de Ribeirão Preto-SP.⁶² O sorotipo O77:H18, isolado por Irino et al.,⁷⁷ também foi relatado em estudo realizado em fezes de gado leiteiro do estado de São Paulo.¹⁴

O sorotipo O91:H21, encontrado em uma amostra humana no Rio Grande do Sul, entre 1995 e 1996,⁷⁴ foi também isolado em bovinos no estado do Paraná, no ano de 2001.⁵¹

Os humanos são mais comumente expostos a amostras de STEC não O157, pois estas são

encontradas com maior frequência em animais, e como fonte de contaminação de alimentos e água.⁴⁴ Nos Estados Unidos, estima-se que entre 20 a 50% das infecções humanas provocadas por STEC sejam causadas por sorotipos não O157.⁷⁸

Guth et al.⁷⁹ relatou o isolamento de uma cepa STEC pertencente ao sorotipo O26:H11 em um paciente do sexo masculino, de 8 meses de idade, que apresentava anemia, oligúria, edema nas extremidades inferiores, diarreia aguda, trombocitopenia e insuficiência renal, levando a um diagnóstico de SHU. A cepa expressava os genes *stx1*, *Ehx* e *eae*. Este é o primeiro relato de STEC O26:H11 como agente causador de SHU no Brasil, já tendo sido descrito como causador de CH e SHU em outros países, e foi o segundo sorotipo mais frequente (13,8%) encontrado no estudo de Vaz et al.⁷⁶ Esses resultados mostram a importância da pesquisa de cepas STEC não O157 em pacientes com CH e SHU.

CONCLUSÃO

Apesar da possibilidade dos achados laboratoriais de STEC no Brasil apresentados neste estudo não representarem a totalidade dos relatos efetuados no país sobre o assunto, devido à investigação ter ocorrido exclusivamente por materiais impressos e publicados na internet (conforme as bases de dados já mencionadas), pode-se concluir que:

- A positividade de STEC nos estudos avaliados variou de 1,4 a 71%; de 0 a 18,1%; e de 0,6 a 6,3%, em bovinos; fontes alimentares de origem animal e água; e em amostras clínicas humanas, respectivamente, em que se observam diferenças significativas nas taxas de isolamento e também dos sorotipos encontrados.

- A presença de STEC em bovinos confirma que estes animais podem representar uma fonte de infecção humana. Embora tenha sido observada baixa ocorrência de STEC em alimentos, os produtos de origem animal, quando ingeridos crus ou mal cozidos, constituem risco à saúde da população. Por isso a importância das boas práticas de manipulação em toda a cadeia alimentar, desde o produtor até o consumidor.
- Os estudos apontam uma predominância de STEC não O157:H7 no rebanho bovino e ovino, nos alimentos e nos humanos, mostrando a importância da pesquisa de STEC não O157:H7 e de seus fatores de virulência.
- O sorotipo O111:NM foi o mais frequente entre as cepas de STEC isoladas em humanos em nosso meio desde 1989, representando, portanto, grande importância em nossa comunidade. Estudos com maior atenção aos seus fatores de virulência devem ser considerados.
- Embora a incidência de infecção em humanos por STEC seja relativamente baixa, a severidade dos sintomas e a frequência de sequelas justificam a intensificação de sua pesquisa sistemática em laboratórios clínicos.

REFERÊNCIAS

1. Kaper JB, Nataro JP, Mobley HL. Pathogenic *Escherichia coli*. Nat Rev Microbiol. 2004;2:123-40.
2. Russo TA, Johnson JR. Proposal for a new inclusive designation for extraintestinal pathogenic isolates of *Escherichia coli*: ExPEC. J Infect Dis. 2000;181:1753-4.
3. Mora A, Blanco JE, Blanco M, Alonso MP, Dhabi G, Echeita A, et al. Antimicrobial resistance of Shiga toxin (verotoxin) producing *Escherichia coli* O157:H7 and non-O157 strains isolated from humans, cattle, sheep and food in Spain. Res Microbiol. 2005; 156:793-806.
4. Melton-Celsa AR, O'Brien AD. Structure, biology, and relative toxicity of Shiga toxin family members for cells and animals. In: Kaper JB, O'Brien AD. *Escherichia coli* O157:H7 and Other Shiga Toxin-Producing *E. coli* Strains. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1998. p. 121-8.
5. World Health Organization. Zoonotic non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC). Report of a WHO Scientific Working Group Meeting. Geneva; 1998.
6. Beutin L, Geier D, Zimmermann S, Karch H. Virulence markers of Shiga-like Toxin-producing *Escherichia coli* strains originating from healthy domestic animals of different species. J Clin Microbiol. 1995; 33(3):631-5.
7. Rivas M, Sosa-Estani S, Rangel J, Caletti MG, Vallés P, Roldán CD, et al. Risk factors for sporadic Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in children, Argentina. Emerg Infect Dis. 2008; 14(5):763.
8. Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. Clin Microbiol Rev. 1998; 11:142-201.
9. Forsythe SJ. Microbiologia da segurança alimentar. Porto Alegre: Artmed; 2002.

10. Paton JC, Paton AW. Pathogenesis and diagnosis of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Infections. Clin Microbiol Rev. 1998; 11(3):450-79.
11. Rangel JM, Sparling PH, Crowe C, Griffin PM, Swerdlow DL. Epidemiology of *Escherichia coli* O157:H7 outbreaks, United States, 1982-2002. Emerg Infect Dis. 2005; 11: 603-9.
12. Feng PC, Councell T, Keys C, Monday SR. Virulence characterization of Shiga toxigenic *Escherichia coli* serotypes isolated from wholesale produce. Appl Environ Microbiol. 2011; 77:343-5.
13. Irino K, Vaz TM, Kato MA, Naves ZV, Lara RR, Marco ME, et al. O157:H7 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* strains associated with sporadic cases of diarrhea in São Paulo, Brazil. Emerg Infect Dis. 2002; 8(4):446-7.
14. Irino K, Kato MA, Vaz TM, Ramos II, Souza MA, Cruz AS, et al. Serotypes and virulence markers of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) isolated from dairy cattle in São Paulo State, Brazil. Vet Microbiol. 2005; 105(1):29-36.
15. Franco BDGM, Landgraf M. Microbiologia dos alimentos. 1. ed. São Paulo: Atheneu; 1996.
16. Pelczar JRMJ, Chan ECS, Krieg NR. Microbiologia: conceito e aplicações. São Paulo: McGraw-Hill; 1997. v.2.
17. Meng J, Doyle MP, Zhao T, Zhao S. Enterohemorrhagic *Escherichia coli*. In: Doyle MP, Beuchat LR. Food microbiology: fundamentals and frontiers, 3. ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; 2007. p. 249-69.
18. Tschäpe H, Fruth A. Enterohemorrhagic *Escherichia coli*. In: Mühldorfer I, Schäfer KP. Emerging Bacterial Pathogens. Contrib Microbiol. Basel: Karger; 2001. p.1-11.
19. Kawano K, Okada M, Haga T, Maeda K, Goto Y. Relationship between pathogenicity for humans and stx genotype in Shiga toxin-producing *Escherichia coli* serotype O157. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008; 27:227-32.
20. Mathusa EC, Chen Y, Enache E, Hontz L. Non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in foods. J Food Prot. 2010; 73:1721-36.
21. Conceição RCS, Dias PA, Hentges A, Assis Brasil ND, Aleixo JAG, Timm CD. Sensibilidade a antimicrobianos de cepas de *Escherichia coli* produtoras de toxina shiga (STEC) de sorotipos relacionados com síndrome hemolítica urêmica. In: Anais do 15. Congresso de Iniciação Científica; 2006; Pelotas: Universidade Federal de Pelotas. [acesso em: 21 dez. 2012]. Disponível em: http://www.ufpel.edu.br/cic/2006/arquivos/conteudo_CA.html.
22. O'Brien AO, Lively TA, Chen ME, Rothman SW, Formal SB. *Escherichia coli* O157:H7 strains associated with hemorrhagic colitis in the United States produce a *Shigella dysenteriae* 1 (Shiga) like cytotoxin. Lancet. 1983; 2:702.
23. O'Brien AD, Holmes RK. Shiga and Shiga-like toxins. Microbiol Rev. 1987; 51:206-20.
24. Gobius KS, Higgs GM, Desmarchelier PM. Presence of Activatable Shiga Toxin Genotype (stx2d) in Shiga Toxigenic *Escherichia coli* from Livestock Sources. J Clin Microbiol. 2003; 41(8):3777-83.
25. Fürst S, Scheef J, Bielaszewska M, Rüssmann H, Schmidt H, Karch H. Identification and characterization of *Escherichia coli* strains O157 and non-O157 serogroups containing three distinct Shiga toxin genes. J Med Microbiol. 2000; 49:383-6.

26. Werber D, Fruth A, Buchholz U, Prager R, Kramer MH, Ammon A, et al. Strong association between Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* O157 and virulence genes *stx2* and *eae* as possible explanation for predominance of serogroups O157 in patients with haemolytic uraemic syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003; 22:726-30.
27. Hirsh DC. *Escherichia*. In: Hirsh DC, Zu YC. *Microbiologia veterinária*. Rio de Janeiro; 2003. p.63-8.
28. Andreoli SP, Trachtman H, Acheson DW, Siegler RL, Obrig TG. Hemolytic uremic syndrome: epidemiology, pathophysiology and therapy. *Pediatr Nephrol.* 2002; 17(4): 293-8.
29. Smith DGE, Naylor SW, Gally DL. Consequence of EHEC in humans and cattle. *Intern J Medical Microbiol.* 2002;292:169-83.
30. Gyles CL. Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: an overview. *J Anim Sci.* 2007; 85(13):45-62.
31. Caprioli A, Morabito S, Brugère H, Oswald E. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli*: emerging issues on virulence and modes of transmission. *Vet Res.* 2005;36(3):289-311.
32. Karmali MA. Infection by verotoxin-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev.* 1989 2:15-38.
33. Trabulsi LR, Alterthum F. *Microbiologia*. 5.ed. São Paulo: Atheneu; 2008.
34. Schmidt H, Beutin L, Karch H. Molecular analysis of the plasmid-encoded hemolysin of *Escherichia coli* O157:H7 strain EDL 933. *Infect Immun.* 1995;63:1055-61.
35. Law D, Kelly J. Use of heme and hemoglobin by *Escherichia coli* O157 and other Shiga like toxin producing *E. coli* serogroups. *Infect Immun.* 1995;63:700-2.
36. Konowalchuk J, Speirs JI, Stavric S. Vero response to a cytotoxin of *Escherichia coli*. *Infect Immun.* 1977;18:775-9.
37. Vettorato MP. Estudo da frequência e caracterização genotípica e fenotípica de amostras de *Escherichia coli* produtora de Toxina Shiga (STEC) isoladas de ovinos no Estado de São Paulo [tese de doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2008.
38. Kaper JB, O'Brien AD. *Escherichia coli* O157:H7 and Other Shiga Toxin-Producing *E. coli* Strains. Washington (DC): ASM; 1998. 459p.
39. Rivas M, Miliwebsky ES, Chinen I, Deza N, Leotta, GA. Síndrome urémico hemolítico: asociación com la infección por *Escherichia coli* produtor de toxina Shiga. *Medicina.* 2006; 66(3):27-32.
40. Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, McGee HB, Wells JG, Davis BR, et al. Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *N Engl J Med.* 1983;308: 681-5.
41. FOODNET-Foodborne Diseases Active Surveillance Network. Recommendations for Diagnosis of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Infections by Clinical Laboratories. 2009; 58(RR12):1-14.
42. Hancock DD, Besser TE, Rice DH. Ecology of *Escherichia coli* O157:H7 in Cattle and Impact of Management Practices. In: Kaper JB, O'Brien AD. *Escherichia coli* O157:H7 and other Shiga toxin-producing *E. coli* Strains. Washington, D.C.: ASM Press, 1998. p.85-91.
43. Fairbrother JM, Gyles CL. *Escherichia coli* infections. In: Straw BE, Zimmerman JJ, D'Allaire S, Taylor DJ. *Diseases of Swine*. Oxford: Blackwell Science, 2006. p. 639-74.
44. Blanco J, Blanco M, Blanco JE, Mora A, González EA, Bernárdez MI, et al. Verotoxin-producing *Escherichia coli* in Spain: prevalence, serotypes, and virulence

- genes of O157:H7 and non-O157 VTEC in ruminants, raw beef products, and humans. *Exp Biol Med.* 2003; 228(4):345-51.
45. Cerqueira AM, Guth BE, Joaquim RM, Andrade JR. High occurrence of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) in healthy cattle in Rio de Janeiro State, Brazil. *Vet Microbiol.* 1999;70(1):111-21.
 46. Leomil L, Aidar-Ugrinovich L, Guth BE, Irino K, Vettorato MP, Onuma DL, et al. Frequency of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) isolates among diarrheic and non-diarrheic calves in Brazil. *Vet Microbiol.* 2003;97:103-9.
 47. Moreira CN, Pereira MA, Brod CS, Rodrigues DP, Carvalho JB, Aleixo JA. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) isolated from healthy dairy cattle in southern Brazil. *Vet Microbiol.* 2003;93:179-83.
 48. Salvadori MR, Valadares GF, Leite DS. Virulence factors of *Escherichia coli* isolated from calves with diarrhea in Brazil. *Braz J Microbiol.* 2003;34:230-5.
 49. Rigobelo EC, Gamez HJ, Marin JM. Virulence factors of *Escherichia coli* isolated from diarrheic calves. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 2006;58:305-10.
 50. Sandrini CNM, Pereira MA, Brod CS, Carvalho JB, Aleixo JAG. *Escherichia coli* verotoxigênica: isolamento e prevalência em 60 propriedades de bovinos de leite da região de Pelotas, RS, Brasil. *Ciênc Rural.* 2007;37(1):175-82.
 51. Farah SM, Souza EM, Pedrosa FO, Irino K, Silva LR, Rigo LU, et al. Phenotypic and genotypic traits of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* strains isolated from beef cattle from Paraná State, southern Brazil. *Lett Appl Microbiol.* 2007;44(6):607-12.
 52. Aidar-Ugrinovich L, Blanco J, Blanco M, Blanco JE, Leomil L, Dahbi G, et al. Serotypes, virulence genes, and intimin types of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) and enteropathogenic *E. coli* (EPEC) isolated from calves in São Paulo, Brazil. *Int J Food Microbiol.* 2007;115:297-306.
 53. De Paula CJS, Marin JM. Occurrence of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in dogs with diarrhea. *Ciênc Rural.* 2008;38(6):1682-6.
 54. Rigobelo EC, Takahashi LS, Nicodemo D, Ávila FA, Maluta RP, Ruiz US, et al. Análise dos genes de virulência de cepas de *Escherichia coli* isoladas de carcaças bovinas. In: Anais do 35. Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária; 2008; Gramado: SBMV. [Acesso em: 21 dez. 2012]. Disponível em: <http://www.sovergs.com.br/conbravet2008/anais/cd/resumos/R0229-2.pdf>.
 55. Pigatto CP. Caracterização fenotípica e genotípica de *Escherichia Coli* produtora de toxina Shiga (STEC) isoladas de bovinos de corte do estado do Paraná [tese de doutorado]. Jaboticabal: Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista; 2008.
 56. Ayala CO. Sorologia de antígenos flagelares de amostras de *Escherichia coli* Enteropatogênicas (EPEC) e *E. coli* produtoras de Toxina de Shiga (STEC) isoladas de diferentes animais e análise comparativa do gene *flic* por PCRFLP [tese de doutorado]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo; 2009.
 57. Stella AE. Fatores de virulência em isolados de *Escherichia coli* provenientes de amostras de água, leite e fezes de bovinos leiteiros da região de Ribeirão Preto-SP, Brasil [tese de doutorado]. Jaboticabal: Universidade Estadual Paulista; 2009.
 58. Costa MM, Drescher G, Maboni F, Weber SS, Schrank A, Vainstein MH, et al.

- Virulence factors, antimicrobial resistance, and plasmid content of *Escherichia coli* isolated in swine commercial farms. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 2010;62(1):30-6.
59. Carvalho AF, Miyashiro S, Nassar AFC, Noda A, Gabriel DT, Baldassi L. Caracterização molecular e fenotípica de estirpes de *Escherichia coli* produtoras de shiga-toxina (STEC) não-O157 de fezes e carcaças bovinas. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 2012;64(4):881-6.
60. Pigatto CP, Schocken-Iturrino RP, Souza EM, Pedrosa FO, Comarella L, Irino K, et al. Virulence properties and antimicrobial susceptibility of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* strains isolated from healthy cattle from Paraná state, Brazil. *Can J Microbiol.* 2008;54:588-93.
61. Cray WC, Moon HC. Experimental infection of calves and adult cattle with *Escherichia coli* O157:H7. *Appl Environ Microbiol.* 1995;61(1):1586-90.
62. Bergamini AMM, Simões M, Irino K, Gomes TAT, Guth BEC. Prevalence and characteristics of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) strains in ground beef in São Paulo, Brasil. *Braz J Microbiol.* 2007;38:553-6.
63. Paneto BR, Schocken-Iturrino RP, Macedo C, Santo E, Marin JM. Ocorrência de *Escherichia coli* toxigênica em queijo minas frescal no Brasil. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 2007;59(2):508-12.
64. Rodolpho D, Marin JM. Isolation of Shiga toxigenic *Escherichia coli* from butcheries in Taquaritinga city, State of São Paulo, Brasil. *Braz J Microbiol.* 2007;38:599-602.
65. Lucatelli A. *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga em carne moída comercializada na cidade de São Paulo, SP. [dissertação de mestrado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2012.
66. Ramsaran H, Chen J, Brunke B, Hill A, Griffiths MW. Survival of bioluminescent *Listeria monocytogenes* and *Escherichia coli* O157:H7 in soft cheeses. *J Dairy Sci.* 1998;81(7):1810-7.
67. Vernozy-Rozand C, Montet MP, Berardin M, Bavai C, Beutin L. Isolation and characterization of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* strains from raw milk cheeses in France. *Lett Appl Microbiol.* 2005;41:235-41.
68. Marques PAHF. Avaliação de metodologias para isolamento de *Escherichia coli* O157:H7 produtora de verotoxina em hambúrgueres [dissertação de mestrado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2011.
69. Ristori CA, Rowlands REG, Jakabi M, Gomes TAT, Guth BEC, Irino K, et al. Pesquisa de *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga (STEC) em amostras de carne crua moída comercializadas no município de São Paulo. *Bol Inst Adolfo Lutz.* 2006;16(1):12-3.
70. Costa CAR. Avaliação da exposição do consumidor à *Listeria monocytogenes*, *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.* e *Escherichia coli* produtora de toxina shigavem produtos refrigerados comercializados no município de São Paulo [tese de doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2010.
71. Silveira JB. Investigação de *Escherichia coli* O157:H7 em carne moída no Estado do Rio Grande do Sul, Brasil [dissertação de mestrado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010.
72. Álvares PP. Ocorrência e caracterização de *Escherichia coli* produtora de toxina de Shiga na linha de abate de bovinos para exportação e em cortes refrigerados de bovinos e de aves comercializados na região da Grande São Paulo [dissertação de mestrado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2011.

73. Giraldo R, Guth BEC, Trabulsi LR. Production of shiga-like toxin among *Escherichia coli* strains and other bacteria isolated from diarrhea in São Paulo, Brazil. *J Clin Microbiol.* 1990;28(6):1460-2.
74. Cantarelli V, Nagayama K, Takahashi A, Honda T, Cauduro PF, Dias CA, et al. Isolation of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) serotype O91:H21 from a child with diarrhea in Porto Alegre city, RS, Brazil. *Braz J Microbiol.* 2000;31:266-70.
75. Guth BEC, Ramos SRTS, Cerqueira AMF, Andrade JRC, Gomes TAT. Phenotypic and genotypic characteristics of Shiga Toxin producing *Escherichia coli* strains isolated from children in São Paulo, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2002;97(8):1085-9.
76. Vaz TM, Irino K, Kato MA, Dias AM, Gomes TA, Medeiros MI, et al. Virulence properties and characteristics of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in São Paulo, Brazil, from 1976 through 1999. *J Clin Microbiol.* 2004;42:903-5.
77. Irino K, Vaz TMI, Medeiros MIC, et al. Serotype diversity as a drawback in the surveillance of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in Brazil. *J Med Microbiol.* 2007;56(4):565-7.
78. Banatvala N, Griffin PM, Greene KD, et al. The United States National prospective hemolytic uremic syndrome study: microbiologic, serologic, clinical and epidemiologic findings. *J of Infect Dis.* 2001;183(7):1063-70.
79. Guth BEC, Souza RL, Vaz TMI, Irino K. First Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolate from a patient with hemolytic uremic syndrome in Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2002;8:535- 6.

Correspondência/Correspondence to:
 Ivete Aparecida Zago Castanheira de Almeida
 Rua Alberto Sufredine Bertoni, 2325 – Maceno
 CEP: 15060-025 – São José do Rio Preto, SP, Brasil
 E-mail: iazcalmeida@jal.sp.gov.br

Sobrecarga ao sistema imunológico: existe isso?*

Is there overcharge on the immune system?

Guido Carlos Levi

Associação Brasileira de Imunizações (SBIM)

Existem grupos e indivíduos que, por motivos filosóficos, religiosos ou outros, são contra a utilização de qualquer vacina. Outros têm objeções mais seletivas, contraindicando somente alguns agentes imunizantes, ou considerando inaceitáveis os esquemas vacinais habitualmente empregados. Entre estes últimos grupos de antivacinacionistas, três tipos de argumentos são apresentados com maior frequência:

1. A superioridade de imunidade natural, produzida pelas doenças, sobre aquela induzida por imunizações;
2. A indução de autoimunidade pelas vacinas;
3. A sobrecarga antigênica pelos atuais esquemas vacinais.

Cabe aqui analisar somente este último aspecto, para tentar responder à pergunta embutida no título desta apresentação: “Existe sobrecarga do sistema imunológico?”¹

Primeiramente, os argumentos dos que defendem esse ponto de vista. Provavelmente, seu maior defensor é o Dr. Robert Sears, que em 2007, publicou o livro *The Vaccine Book: Making The Right Decision for Your Child*,² que conquistou enorme popularidade, tendo permanecido por longo tempo na lista dos mais vendidos nos Estados Unidos. Dr. Sears sugere que nos atuais esquemas vacinais existe uma sobrecarga imunológica na administração conjugada ou simultânea de vacinas, agravada pelo excesso de alumínio, albumina purificada de sangue

humano e timerosal. Propõe então um esquema alternativo, *Dr. Bob's Alternative Vaccine Schedule*, em que as vacinas seriam retardadas, separadas e espaçadas. Para tanto, as inoculações de produtos isolados ocorreriam nos meses de vida 2 a 7; 9; 12; 15; 18; 21 e 24 e aos 1; 2,5; 3; 3,5; 4,5 e 6 anos.

Não cabe aqui aprofundar muito os erros científicos embutidos nesses argumentos. Basta citar que hoje em dia timerosal é encontrado somente em frascos de múltiplas doses, e que o estudo de Thompson et al. do Centers for Disease Control and Prevention (CDC), publicado em 2007 e referente a mais de mil crianças acompanhadas, não encontrou qualquer diferença neurológica, psicológica ou de desenvolvimento nos que receberam maiores quantidades de mercúrio.³

Quanto ao alumínio, Sears refere que na vacinação dos 2 meses são administrados de 295 a 1.225 mcg, sem recordar que aos 6 meses de idade uma criança terá ingerido em média 6.700 mcg no leite materno ou 37.800 mcg em fórmulas com base em leite de soja.⁴

Quanto à albumina purificada derivada de sangue humano, que ele afirma estar contida na tríplice viral, revela desconhecimento que este produto é obtido por engenharia genética, e não derivado de sangue humano.¹

Quanto à praticabilidade do esquema vacinal alternativo proposto, é obvio que as 19 visitas necessárias para cumpri-lo (isto no ano de 2007,

*Artigo originalmente publicado na Revista Imunizações, vol. 5, nº 4, 2012

antes da incorporação recente de novos agentes imunizantes), além de obviamente contribuir para baixar as taxas de vacinação dos esquemas atuais, possivelmente levará ao adoecimento por doenças preveníveis por imunização de crianças no aguardo de receber o agente imunizante.⁵

No entanto, apesar de todas essas evidentes falhas nas informações científicas, a aceitação por grande número de pais desse tipo de argumentação reflete a real preocupação com o número de agentes imunizantes e injeções que uma criança recebe na atualidade em seu esquema vacinal. Até os dois anos de idade, terão sido aplicadas cerca de 21 injeções contendo 33 vacinas diferentes, sendo essa diferença numérica devida ao fato de que felizmente várias dessas vacinas podem ser combinadas em uma única injeção.⁶ Daí o conselho de certos grupos antivacinação para adiar o início das imunizações para quando o sistema imunológico da criança estiver mais maduro para recebê-lo.⁷

Esse conceito de “sobrecarga antigênica” consiste em que seres humanos, particularmente os de mais baixa idade, seriam incapazes de responder eficazmente e com segurança a grande número de antígenos vacinais administrados, levando a uma “cascata imunológica” que produziria prejuízos para a saúde dos vacinados.⁸

Portanto, quais são as respostas que a ciência traz para essas alegações?

O sistema imune do neonato

Os neonatos desenvolvem a capacidade de responder a antígenos estranhos a seu organismo já antes do nascimento. Células B e T estão presentes já com 14 semanas de gestação e apresentam enorme variedade de receptores antígeno-específicos.⁹ Além disso, como poucos

desses antígenos estão presentes no útero, no parto, as células do sistema imune ainda são primariamente *naives*. Ressalte-se, também, que a imunidade transferida pelos anticorpos maternos, e mesmo pela amamentação, tem duração mais curta e oferece proteção mais limitada que aquela obtida por resposta imune ativa.¹

Imunidade ativa

Neonatos são capazes de produzir respostas humorais e celulares aos patógenos já por ocasião do nascimento.¹⁰ Em poucas horas, o trato gastrointestinal do neonato já estará altamente colonizado por bactérias, cujos antígenos excedem em muito, em quantidade e variedade, a carga antigênica trazida pelas vacinas.¹¹

Capacidade de resposta imune a múltiplas vacinas simultaneamente

Para comprovação desta capacidade, basta analisar os dados referentes à série primária de imunizações, envolvendo, entre os 2 e os 6 meses de idade, DPdT, hepatite B, pólio inativada, HiB e agora, também, pneumococo conjugada e meningococo C. Mais de 90% das crianças desenvolvem respostas adequadas a esses agentes.¹² Ressaltam-se, também, que as vacinas conjugadas induzem, em geral, resposta imune superior àquela encontrada após a infecção natural.¹³ Além disso, está comprovado que vacinas em combinação produzem respostas imunes comparáveis àquelas produzidas quando administradas isoladamente,¹⁴ preferencialmente quando aplicadas em locais diversos. Exemplos disponíveis:

- Tríplice viral e varicela;
- Tríplice viral, DTP e OPV (pólio oral);

- Hepatite B, DT e OPV;
- Influenza e pneumococos;
- Tríplice viral, DTP – HiB e varicela;
- Tríplice viral e HiB;
- DTP e HiB.

As vacinas sobrecarregam o sistema imunológico

Estudos sobre a diversidade de receptores antigênicos comprovam que o sistema imune de crianças pequenas é capaz de responder a um número elevadíssimo de antígenos, permitindo a formação de 10^9 a 10^{11} anticorpos específicos diversos.¹⁵ Estimando qual seria a quantidade de vacinas às quais uma criança seria capaz de responder em determinado momento, calcula-se, de um ponto de vista teórico, que esse número seria de aproximadamente 10 mil. Se 11 vacinas fossem aplicadas simultaneamente, somente 0,1% do sistema imune seria utilizado.¹¹

Número de antígenos vacinais aos quais a criança é exposta

Apesar do grande aumento no número de vacinas atualmente empregadas, a carga antigênica,

em proteínas e polissacarídeos é, em realidade, bastante inferior à do passado (Quadro 1).

Vacinas enfraquecem o sistema imune?

Algumas vacinas podem causar suspensão temporária de certas respostas imunes, porém de curta duração, e não resultando em risco aumentado de infecção por outros patógenos. Em estudo alemão, envolvendo 496 crianças, vacinadas ou não, as imunizadas tiveram nos primeiros três meses de vida menor número de infecções, tanto com patógenos vacinais quanto com os não relacionados às vacinas, comparativamente ao grupo não vacinado.¹⁶ Pelo contrário, algumas infecções bacterianas e virais frequentemente predis põem crianças e adultos a quadros graves e invasivos por outros patógenos. Basta recordar a frequência aumentada de pneumonia pneumocócica pós-gripe¹⁷ e as infecções por estreptococos do grupo A β -hemolíticos após a varicela.¹⁸ Para concluir, ressalte-se que análises pós-licenciamento, incluindo desde dezenas de milhares até milhões de crianças vacinadas, não revelaram até hoje qualquer evidência de sobrecarga antigênica do sistema imune ou suas consequências.¹⁻¹⁹

Quadro 1. Número de proteínas e polissacarídeos imunogênicos contidos em vacinas no período 1900 a 2000¹¹

1900	1960	1980	2000
Vacina proteínas	Vacina proteínas	Vacina proteínas	Vacinas proteínas/polissacarídes
Varíola 200	Varíola 200	Difteria 1	Difteria 1
	Difteria 1	Tétano 1	Tétano 1
	Tétano 1	Pertussis 3000	Pertussis Acel 2-5
	Pertussis 3000	Pólio 15	Pólio 15
	Pólio 15	Sarampo 10	Sarampo 10
		Rubéola 5	Rubéola 5
			HiB 2
			Varicela 69
			Pneumococos 8
			Hepatite B 1
Total 200		Total 3.041	Total 123-126

REFERÊNCIAS

1. Offit PAJ, Moser CA. The Problem with Dr Bob's alternative vaccine schedule. *Pediatrics*. 2009;123:e164-e170.
2. Sears RW. *The Vaccine Book: Making The Right Decision for Your Child*. New York, NY: Little, Brown; 2007.
3. Thompson WW *et al*. Early thimerosal exposure *et al* and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years. *N Engl J Med*. 2007;357:1.281-92.
4. Offit PA, Jew RK. Addressing parents concerns: do vaccines contain harmful preservatives, adjuvants, additives, or residuals? *Pediatrics*. 2003;112:1.394-401.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Measles: United States, January-July 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57:893-6.
6. Associação Brasileira de Imunizações. *Calendários de Vacinação 2011. Calendário de Vacinação de Criança*.
7. Think Twice Global Vaccine Institute. *Multiple Vaccines (Several Shots Given Simultaneously) 2010*. Disponível em: <http://thinktwice.com/multiple.htm>. [Acessado em 25 de maio de 2011].
8. Philips LW. *Deathly Vaccination 2001*. Disponível em: <http://deathlyvaccination.com/>. [Acessado em 25 de maio de 2011].
9. Goldblatt D. Immunization and the maturation of infant immune responses. *Dev Biol Stand*. 1998;95:125-32.
10. Fadel S, Sarazotti M. Cellular immune responses in neonates. *Int Rev Immunol*. 2000;19:173-93.
11. Offit PA *et al*. Addressing parents concerns: Do multiple vaccines overwhelm or weaken the infants immune system? *Pediatrics*. 2002;109:124-9.
12. Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia PA: WB Saunders; 1999.
13. Anderson P, Ingram DL, Pichichero M, Peter G. A high degree of natural immunological priming to the capsular polysaccharide may not prevent *Haemophilus influenzae* type b meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:589-91.
14. King GE, Hadler SC. Simultaneous administration of childhood vaccines: an important public health policy that is safe and efficacious. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13:394-407.
15. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Cellular and Molecular Immunology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1994.
16. Otto S *et al*. General non - specific morbidity is reduced after vaccination within the third month of life - the Greifswald study. *J Infect*. 2000;41:172-5.
17. O'Brien KL *et al*. Severe pneumococcal pneumonia in previously healthy children: the role of preceding influenza infection. *Clin Infect Dis*. 2000;30:784-9.
18. Laupland KB *et al*. Invasive group A streptococcal disease in children and association with varicella - zoster virus infection. *Pediatrics*. 2000;105.
19. Gregson AL, Edelman R. Does Antigenic Overload Exist? The Role of Multiple Immunizations in Infants. In: Poland GA (editors). *Immunology and Allergy Clinics of North America: Vaccines in the 21st Century*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2003.

Correspondência/Correspondence to:
 Revista Imunizações
 Rua Luis Coelho, 308 – cj. 54
 CEP: 01309-902 – São Paulo, SP – Brasil
 Tel./FAX: 55 11 3255-5674 – E-mail: sbim@uol.com.br

Avaliação da condição higiênico-sanitária de Centros Educacionais Infantis de São Paulo e estado nutricional de crianças

Sula de Camargo; Maria de Fátima Costa Pires (Orientadora)

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças – Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – Brasil – 2011

As unidades de alimentação dos Centros Educacionais Infantis (CEI), além de garantir refeições equilibradas do ponto de vista nutricional, devem servir refeições seguras em relação aos aspectos higiênico-sanitários. A preocupação é intensificada quando se considera que nos primeiros anos de vida há maior vulnerabilidade a agravos infecciosos e nutricionais. O objetivo do estudo foi avaliar as condições da cozinha e áreas afins, além de analisar as condições microbiológicas das mãos de manipuladores, alimentos e água desses CEI, e conhecer o estado nutricional das crianças com até dois anos de idade que frequentavam os CEI *locus* de estudo. Para análise da cozinha, elaborou-se um *check list* respaldado na legislação vigente. As metodologias para análise microbiológica obedeceram ao *Codex Alimentarius*; *International Commission on Microbiological Specifications for Foods*; *Compendium of Methods for the Microbiological Examination of Foods*; *Standard Methods for the Examination of Dairy Products/APHA*; *Bacteriological Analytical Manual* do FDA/AOAC e metodologias internacionalmente reconhecidas, conforme Resolução – RDC nº 12, de 2 de janeiro de 2001. A avaliação do estado nutricional foi realizada em 112 crianças, pela análise em *score z* dos índices antropométricos, utilizando as referências populacionais da WHO (2006). Não conformidades na análise das cozinhas foram de, no mínimo, 40% em todos os CEI. Todos apresentaram pelo menos um alimento contaminado e, com exceção de um manipulador analisado, todos estavam com as mãos contaminadas; a qualidade da água foi satisfatória, exceto em um CEI. Quanto ao estado nutricional das crianças, desvelaram-se 1,8% de *déficit* de P/I; 2,7% de P/A e 5,4% de A/I. Em relação ao excesso de peso, 6,3% P/A (>+2). Evidenciaram-se fatores de risco para a contaminação dos alimentos, o que gera dúvida sobre a segurança do que foi fornecido às crianças com até dois anos de idade que frequentam esses CEI. Ainda existem crianças com *déficits* nutricionais e o risco para obesidade não é nulo.

PALAVRAS-CHAVE: Creches. Avaliação nutricional. Contaminação de alimentos. Manipulação de alimentos. Microbiologia da água.

Children nutritional status, microbiological conditions of food, handler and water of kids educational center in São Paulo municipality

Sula de Camargo; Maria de Fátima Costa Pires (Orientadora)

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Coordenadoria de Controle de Doenças – Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – Brasil – 2011

RESUME: Meal sites of the Children's Education Centers (CEI) must assure balanced meals, from the nutritional point of view and also offer meals that are safe from the hygienic aspects. Concern is greater since in the first years of life there is greater vulnerability to infectious and nutritional hazards. The objective of this study was to evaluate the conditions of the kitchens and similar areas as well as analyzing microbiological conditions of the hands of personnel in charge of handling food items and water of the CEIS and also to assess the nutritional state of children up to two years of age attending the CEI as study sites. In order to analyze the kitchen was performed according to a check list made in compliance to the law. Methodologies employed for the microbiological analysis were adopted in compliance to the Codex Alimentarius: *International Commission on Microbiological Specifications for Foods; Compendium of Methods for the Microbiological Examination of Foods; Standard Methods for the Examination of Dairy Products/APHA; Bacteriological Analytical Manual* of the FDA/AOAC and internationally adopted methodologies, according to the Resolution – RDC n.12, dated January, 2nd, 2001. Evaluation of the nutritional state was performed in 122 children, employing the analysis of *score z* of anthropometric indexes, employing population references of WHO (2006). Kitchen inadequacies were at least 40% for all CEI. All of them presented at least one contaminated food; the hands of all employees in charge of handling the food were contaminated, except for one. Regarding nutritional state of the children, 1,8% of deficit P/I was registered; 2,7# P/A and 5,4% A/I. Regarding overweight, 6,3% p/A (>+2) were registered. It was possible to see risk factors for food contamination, shedding light to the dubious nature of the safety of items offered to children up to two years of age attending these CEI. There are still children with nutritional deficits and the risk for obesity is not null.

KEYWORDS: Day care centers. Nutritional Evaluation. Food contamination. Food handling. Water microbiology.

Febre maculosa***Spotted Fever***

Divisão de Zoonozes/CVE/CCD/SES, São Paulo, SP – Brasil

A febre maculosa brasileira foi reconhecida no Estado de São Paulo, pela primeira vez, em 1929. Após um período de silêncio, constatou-se sua reemergência com a confirmação laboratorial dos primeiros casos em Pedreira, em 1987, seguindo-se registros em Campinas e São João da Boa Vista, Piracicaba, Salto, Mogi das Cruzes, Santo André, São Bernardo, Diadema, Ribeirão Pires, Mauá e a Capital. A doença passou a ser de notificação compulsória no Estado de São Paulo a partir de 2002, porém o sistema de informação só foi implantado em 2007. De 2003 a 2012 foram confirmados 465 casos de FMB em território paulista,

com 182 óbitos e letalidade que variou de 20% a 54,4%. Considerada uma doença reemergente e aparentemente em expansão, a letalidade vem se mostrando muito elevada, principalmente quando comparada com a de Estados onde a FMB é endêmica. Importante observar que a febre maculosa brasileira tem tratamento, cujo sucesso depende da precocidade de seu diagnóstico. A implementação da vigilância epidemiológica da FMB irá contribuir para confirmar se está ocorrendo uma expansão das áreas de transmissão ou apenas uma melhor detecção de casos em áreas onde a doença era desconhecida.

FEBRE MACULOSA Distribuição dos casos confirmados de Febre Maculosa, segundo município de infecção no Estado de São Paulo, 2003 - 2012*

DRS	GVE	Município provável de infecção	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total
7	XVII	Águas de Lindóia	1										1
7	XVII	Americana		2		2	1			2		1	8
7	XVII	Amparo							2	1	1		4
10	XX	Araras					3		1		4		8
7	XVII	Artur Nogueira			1	2							3
7	XVII	Atibaia								2			2
		Assis										2	2
12	XXIII	Cajati					1						1
7	XVII	Campinas	3	3	4	10	7	4	14	11	8	4	68
9	XIII	Candido Mota					2		1		1		4
9	XIII	Canitar					1						1
10	XX	Capivari							1				1
17	XXVIII	Caraguatatuba			1			1			3		5
9	XIII	Chavantes						2		1		1	4
7	XVII	Cosmópolis	1		1		1	1	1	1	1	3	10
1	VII	Diadema	2	1	3	2		2			1	1	12
14	XXVI	Estiva Gerbi			1					1			2

continua

DRS	GVE	Município provável de infecção	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total
9	XIX	Garça							1				1
4	XXV	Guarujá			1								1
1	VIII	Guarulhos							1		1		2
7	XVII	Holambra				1			2				3
7	XVII	Hortolândia						1					1
9	XIII	Ibirarema						2					2
7	XVII	Indaiatuba					1						1
10	XX	Ipeuna	1										1
15	XXIX	Irapuã				1							1
14	XXVI	Itapira			1							1	2
12	XXIII	Itariri						1				1	2
7	XVII	Itatiba							1			1	2
16	XXXII	Itu	1		1				1		1	5	9
7	XVII	Jaguariúna	4	2	2	3		2	2	1	1		17
7	XVII	Jundiaí					1	1			1		3
12	XXIII	Juquiá							1		1		2
10	XX	Limeira										2	2
7	XVII	Lindoia				2							2
7	XVII	Louveira					1		1		1	1	4
1	XIX	Mairiporã									1		1
6	XVI	Manduri								1			1
9	XIII	Maracá								1		1	2
9	XIX	Marília			1								1
1	VII	Mauá		3	1								4
14	XXVI	Mococa			1	1	1						3
1	VIII	Mogi das Cruzes	2		1	1			1				5
14	XXVI	Mogi-Guaçu							1				1
7	XVII	Monte Alegre do Sul		2	1				1				4
7	XVII	Monte Mor			1								1
7	XVII	Morungaba		1									1
7	XVII	Nova Odessa									3	1	4
9	XIX	Ocaucu							1				1
9	XIX	Oriente	1										1
9	XIII	Ourinhos					1						1
9	XIII	Paraguaçu						1					1
7	XVII	Paulinea					1			2		4	7
7	XVII	Pedreira	7	2	1	2		1	1				14
9	XIII	Pedrinhas Paulista					1						1
12	XXIII	Pedro de Toledo							1		1		2
4	XXV	Peruíbe							3				3
10	XX	Piracicaba	1	5	12	1	1	5	2	1	3	9	40
6	XVI	Piraju						1				1	2
9	XIII	Platina						1					1
		Porto Feliz										2	2

continua

BEPA 2013;10(110):27-29

DRS	GVE	Município provável de infecção	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	Total
4	XXV	Praia Grande			1								1
17	XXXIII	Queluz			3								3
1	VII	Ribeirão Pires	1									2	3
13	XXIV	Ribeirão Preto		1							2		3
16	XXXII	Salto		3		3		1					7
7	XVII	Santa Barbara d'Oeste		1	1				1	1	2	2	8
13	XII	Santa Rita do Passa Quatro								1			1
1	VII	Santo André			2	2		2	3	1		8	18
7	XVII	Santo Antonio da Posse						1					1
1	VII	São Bernardo do Campo	1	1	3		5	4	1	4	4		23
1	I	São Paulo		1	3			2	1	3	2	1	13
10	XX	São Pedro			1								1
16	XXXII	São Roque							1				1
17	XXVIII	São Sebastião									2		2
7	XVII	Sumaré						1	1		1		3
9	XIII	Tarumã						1				1	2
16	XXXII	Tatuí							1				1
16	XXXI	Tietê							1			1	2
17	XXVIII	Ubatuba				1	1	1	3		1		7
7	XVII	Valinhos	3	2	3	3	3	3	1	1	14	5	38
7	XVII	Vinhedo		7	1		1	1	2	1	4	1	18
		Outros									5	6	11
TOTAL			29	37	53	37	34	43	57	37	70	68	465

*dados atualizados em janeiro de 2013
 Fonte: SINANNET/ZOONOSES/CVE/SP

Instruções aos Autores

O BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista, criado em 2004, - é uma publicação mensal da Coordenadoria de Controle de Doenças (CCD), órgão da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP) responsável pelo planejamento e execução das ações de promoção à saúde e prevenção de quaisquer riscos, agravos e doenças, nas diversas áreas de abrangência do Sistema Único de Saúde de São Paulo (SUS-SP).

Missão

Editado nos formatos impresso e eletrônico, o BEPA tem o objetivo de documentar e divulgar trabalhos relacionados às ações de vigilância em saúde, de maneira rápida e precisa, estabelecendo um canal de comunicação entre as diversas áreas do SUS-SP. Além de disseminar informações entre os profissionais de saúde, o Boletim propõe o incentivo à produção de trabalhos técnico-científicos desenvolvidos no âmbito da rede de saúde. Nesse sentido, proporciona a atualização e o aprimoramento dos profissionais e das instituições responsáveis pelos processos de prevenção e controle de doenças, das esferas pública e privada.

Arbitragem

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

Processo de revisão

Os trabalhos publicados no BEPA passam por processo de revisão por especialistas. A Coordenação Editorial faz uma revisão inicial para avaliar se os autores atenderam aos padrões do boletim, bem como às normas para o envio dos originais. Em seguida, artigos originais e de revisão são encaminhados a dois revisores da área pertinente, sempre de instituições distintas daquela de origem dos artigos, e cegos quanto à identidade e vínculo institucional dos autores. Após receber os pareceres, os Editores, que detêm a decisão final

sobre a publicação ou não dos trabalhos, avaliam a aceitação dos artigos sem modificações, a recusa ou a devolução aos autores com as sugestões apontadas pelos revisores.

Tipos de artigo

1. Artigo original – Apresenta resultados originais provenientes de estudos sobre quaisquer aspectos da prevenção e controle de riscos e agravos e de promoção da saúde, desde que no escopo da epidemiologia, incluindo relatos de casos, surtos e/ou vigilância. Esses artigos devem ser baseados em novos dados ou perspectivas relevantes para a saúde pública. Devem relatar os resultados a partir de uma perspectiva de saúde pública, podendo, ainda, ser replicados e/ou generalizados por todo o sistema (o que foi encontrado e o que a sua descoberta significa). Extensão máxima de 6.000 palavras; 10 ilustrações (tabelas, figuras, gráficos e fotos); 40 referências bibliográficas. Resumo em português e em inglês (*abstract*), com no máximo 250 palavras, e entre três e seis palavras-chave (*keywords*).

2. Revisão – Avaliação crítica sistematizada da literatura sobre assunto relevante à saúde pública. Devem ser descritos os procedimentos adotados, esclarecendo os limites do tema. Extensão máxima de 6.000 palavras; resumo (*abstract*) de até 250 palavras; entre três e seis palavras-chave (*keywords*); sem limite de referências bibliográficas; seis ilustrações (tabelas, figuras, gráficos e fotos).

3. Artigos de opinião – São contribuições de autoria exclusiva de especialistas convidados pelo Editor Científico, destinadas a discutir ou tratar, em maior profundidade, de temas relevantes ou especialmente oportunos, ligados às questões de saúde pública. Não há exigência de resumo ou *abstract*.

4. Artigos especiais – São textos não classificáveis nas categorias acima referidas, aprovados pelos Editores por serem considerados de especial relevância. Sua revisão admite critérios próprios, não havendo limite de tamanho ou exigências prévias quanto à bibliografia.

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

eletrônico. Extensão máxima de 2.000 palavras; resumo de até 150 palavras; entre três e seis palavras-chave; quatro ilustrações (tabelas, figuras, gráficos e fotos); e 10 referências. É recomendável que os autores das comunicações rápidas apresentem, posteriormente, um artigo mais detalhado.

6. Informe epidemiológico – Tem por objetivo apresentar ocorrências relevantes para a saúde coletiva, bem como divulgar dados dos sistemas públicos de informação sobre doenças, agravos, e programas de prevenção ou eliminação. Sua estrutura é semelhante à do artigo original, porém sem resumo ou palavras-chave; extensão máxima de 5.000 palavras; 15 referências; quatro ilustrações (tabelas, figuras, gráficos e fotos).

7. Informe técnico – Texto institucional que tem por objetivo definir procedimentos, condutas e normas técnicas das ações e atividades desenvolvidas no âmbito da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP). Inclui, ainda, a divulgação de práticas, políticas e orientações sobre promoção à saúde e prevenção e controle de riscos e agravos. Extensão máxima de 5.000 palavras; seis ilustrações (tabelas, figuras, gráficos e fotos); 30 referências bibliográficas. Não inclui resumo nem palavras-chave.

8. Resumo – Serão aceitos resumos de teses e dissertações até dois anos após a defesa. Devem conter os nomes do autor e do orientador, título do trabalho (em português e inglês), nome da instituição em que foi apresentado e ano de defesa. No máximo 250 palavras e entre três e seis palavras-chave.

9. Pelo Brasil – Deve apresentar a análise de um aspecto ou função específica da promoção à saúde, vigilância, prevenção e controle de agravos nos demais Estados brasileiros. Extensão máxima de 3.500 palavras; resumo com até 250 palavras; entre três e seis palavras-chave; 20 referências; seis ilustrações (tabelas, figuras, gráficos e fotos).

10. Atualizações – Textos que apresentam, sistematicamente, atualizações de dados estatísticos gerados pelos órgãos e programas de prevenção e controle de riscos, agravos e doenças do Estado de São Paulo. Até 3.000 palavras e oito ilustrações. Não inclui resumo nem palavras-chave.

11. Republicação de artigos – são artigos publicados em outros periódicos de relevância, nacionais ou internacionais, abordando temas importantes cuja veiculação seja considerada, pelos Editores, de grande interesse à saúde.

12. Relatos de encontros – Devem focar o conteúdo do evento e não sua estrutura. Extensão máxima de 2.000 palavras; 10 referências (incluindo eventuais *links* para a íntegra do texto). Não incluem resumo nem palavras-chave.

13. Notícias – São informações oportunas de interesse para divulgação no âmbito da saúde pública. Até 600 palavras, sem a necessidade de referências.

14. Dados epidemiológicos - Atualizações de dados estatísticos sobre agravos e riscos relevantes para a saúde pública, apresentadas por meio de tabelas e gráficos. Inclui contextualização dos dados em até 300 palavras.

15. Cartas – As cartas permitem comentários sobre artigos veiculados no BEPA, e podem ser apresentadas a qualquer momento após a sua publicação. No máximo 600 palavras, sem ilustrações.

Observação: Informes técnicos, Informes epidemiológicos, Pelo Brasil, Atualizações e Relatos de encontros devem ser acompanhados de carta de anuência do diretor da instituição à qual o(s) autor(es) e o objeto do artigo estão vinculados.

Apresentação dos trabalhos

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

Os critérios éticos da pesquisa devem ser respeitados. Nesse sentido, os autores devem explicitar, em MÉTODOS, que a pesquisa foi concluída de acordo com os padrões exigidos pela Declaração de Helsinki e aprovada por comissão de ética reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), vinculada ao Conselho Nacional de Saúde (CNS).

O trabalho deverá ser redigido em Português (BR), com entrelinhamento duplo. O manuscrito deve ser encaminhado em formato eletrônico (e-mail, CD-Rom) e impresso (folha A4), aos cuidados da Coordenação Editorial do BEPA, no seguinte endereço:

Boletim Epidemiológico Paulista
 Av. Dr. Arnaldo, 351, 1º andar, sala 131,
 Pacaembu – São Paulo/SP – Brasil
 CEP: 01246-000
bepa@saude.sp.gov.br

Estrutura dos textos

O manuscrito deverá ser apresentado segundo a estrutura das normas de Vancouver: título; autores e instituições; resumo e *abstract*; introdução; metodologia; resultados; discussão e conclusão; agradecimentos; referências bibliográficas; e tabelas, figuras e fotografias.

- **Página de rosto** – Contém o título do artigo, que deve ser conciso, específico e descritivo, em português e inglês. Em seguida, deve ser colocado o nome completo de todos os autores e a instituição a que pertencem; indicação do autor responsável pela troca de correspondência; se subvencionado, indicar o nome da agência de fomento que concedeu o auxílio e o respectivo nome/número do processo; se foi extraído de dissertação ou tese, indicar título, ano e instituição em que foi apresentada.
- **Resumo** – Colocado no início do texto, deve conter a descrição, sucinta e clara, dos propósitos do estudo, metodologia, resultados, discussão e conclusão do artigo. Em muitos bancos de dados eletrônicos o resumo é a única parte substantiva do artigo indexada e, também, o único trecho que alguns leitores leem. Por isso, deve refletir, cuidadosamente, o conteúdo do artigo.
- **Palavras-chave (descritores ou unitermos)** – Seguindo-se ao resumo, devem ser indicadas no mínimo três e no máximo seis palavras-chave do conteúdo, que têm por objetivo facilitar indexações cruzadas dos textos e publicações pela base de dados, juntamente com o resumo. Em português, as palavras-chave deverão ser extraídas do vocabulário Descritores em Ciências em Saúde (DeCS), da Bireme (<http://decs.bvs.br/>); em inglês, do *Medical Subject Headings* (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/>). Caso não sejam encontradas palavras-chave adequadas à temática abordada, termos ou expressões de uso corrente poderão ser empregados.
- **Introdução** – Iniciada em página nova, contextualiza o estudo, a natureza das questões tratadas e sua significância. A introdução deve ser curta, definir o problema estudado, sintetizar sua importância e destacar as lacunas do conhecimento abordadas.
- **Metodologia (Métodos)** – Deve incluir apenas informação disponível no momento em que foi escrito o plano ou protocolo do estudo (toda a informação obtida durante a condução do estudo pertence à seção de resultados). Deve conter descrição, clara e sucinta, acompanhada da respectiva citação bibliográfica, dos procedimentos adotados, a população estudada (universo e amostra), instrumentos de medida e, se aplicável, método de validação e método estatístico.
- **Resultados** – Devem ser apresentados em sequência lógica no texto, tabelas e figuras, colocando primeiramente as descobertas principais ou mais importantes. Os resultados encontrados devem ser descritos sem incluir interpretações e/ou comparações. Sempre que possível, devem ser apresentados em tabelas e figuras autoexplicativas e com análise estatística, evitando-se sua repetição no texto.
- **Discussão** – Deve começar com a apreciação das limitações do estudo, seguida da comparação com a literatura e da interpretação dos autores, explorando adequada e objetivamente os resultados.
- **Conclusão** – Traz as conclusões relevantes, considerando os objetivos, e indica formas de continuidade do trabalho.
- **Agradecimentos** – Em havendo, deve-se limitar ao mínimo possível, sempre ao final do texto.
- **Citações bibliográficas** – A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Ao longo do artigo, o número de cada referência deve corresponder ao número sobrescrito, **colocado sem parênteses e imediatamente após a respectiva citação**. Devem ser numeradas, a partir daí, consecutivamente.

Exemplo:

“No Brasil, a hanseníase ainda é um problema a ser equacionado e, no Estado de São Paulo, há várias regiões com altas taxas de detecção.¹ Dentre as diversas medidas

tomadas pelo Ministério da Saúde (MS)² para eliminação da hanseníase como um problema de saúde pública no País, atingindo a prevalência de um caso para cada 10 mil habitantes, destacam-se as ações de educação e informação, preconizadas para todos os níveis de complexidade de atenção.”

- **Referências bibliográficas** – listadas ao final do trabalho, devem ser numeradas de acordo com a ordem em que são citadas no texto. A quantidade de referências deve se limitar ao definido em cada tipo de artigo aceito pelo BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista.

A normalização das referências deve seguir o estilo *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (Vancouver), <http://www.icmje.org/>.

Para referências cujos exemplos não estejam contemplados neste texto, consultar os *links*: Guia de Apresentação de Teses (Modelo para Referências) da Faculdade de Saúde Pública/USP, http://www.bvs-p.fsp.usp.br:8080/html/pt/paginas/guia/i_anexo.htm ou *Citing Medicine, 2nd edition*, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/>.

Segundo as normas de Vancouver, os títulos de periódicos são abreviados conforme aparecem na Base de dados PubMed, da *US National Library of Medicine*, disponível no site <http://www.pubmed.gov>, selecionando *Journals Database*.

Para consultar títulos de periódicos nacionais e latino-americanos: <http://portal.revistas.bvs.br/main.php?home=true&lang=pt>.

Exemplos de Referências:

a) Artigos de periódicos:

Se a publicação referenciada apresentar dois ou mais autores, indicam-se até os seis primeiros, seguidos da expressão *et al*.

1. Opromolla PA, Dalbem I, Cardim M. Análise da distribuição espacial da hanseníase no Estado de São Paulo, 1991-2002. *Rev bras epidemiol.* 2005;8(4):356-64.
2. Ponce de Leon P, Valverde J, Zdero M. Preliminary studies on antigenic mimicry of *Ascaris Lumbricoides*. *Rev latinoam microbiol.* 1992;34:33-8.

3. Carlson K. Reflections and recommendations on research ethics in developing countries. *Soc Sci Med.* 2002;54(7):1155-9.

b) Livros:

1. Pierson D, organizador. Estudos de ecologia humana: leituras de sociologia e antropologia social. São Paulo: Martins Fontes; 1948.

A indicação da edição é necessária a partir da segunda.

c) Capítulos de livro:

1. Wirth L. História da ecologia humana. In: Pierson D, organizador. Estudos de ecologia humana: leituras de sociologia e antropologia social. São Paulo: Martins Fontes; 1948. p.64-76.

d) Autoria corporativa:

1. Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde. Amamentação e uso de drogas. Brasília (DF); 2000.
2. Organización Mundial de la Salud. Como investigar el uso de medicamentos em los servicios de salud. Indicadores seleccionados del uso de medicamentos. Ginebra; 1993. (DAP.93.1).

e) Dissertações de mestrado, teses e demais trabalhos acadêmicos:

1. Moreira MMS. Trabalho, qualidade de vida e envelhecimento [dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública; 2000.
2. Rotta CSG. Utilização de indicadores de desempenho hospitalar como instrumento gerencial [tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2004.

f) Trabalhos apresentados em congressos, simpósios, encontros, seminários e outros:

1. Levy MSF. Mães solteiras jovens. In: Anais do 9º Encontro Nacional de Estudos Populacionais; 1994; Belo Horizonte, BR. São Paulo: Associação Brasileira de Estudos Populacionais; 1995. p. 47-75.
2. Fischer FM, Moreno CRC, Bruni A. What do subway workers, commercial air pilots, and truck drivers have in common? In: Proceedings

of the 12. International Triennial Congress of the International Ergonomics Association; 1994 Aug 15-19; Toronto, Canada. Toronto: IEA; 1994. v.5, p.28-30.

g) Documentos eletrônicos:

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE [boletim na internet]. Síntese de indicadores sociais 2000 [acesso em 5 mar. 2004]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>.
2. Sociedade Brasileira de Pediatria. Calendário de vacinas para crianças/2008 [base de dados na internet]. Disponível em: http://www.sbp.com.br/show_item2.cfm?id_categoria=21&id_detalhe=2619&tipo_detalhe=s&print=1.
3. Carvalho MLO, Pirotta KCM, Schor N. Participação masculina na contracepção pela ótica feminina. Rev Saúde Pública [periódico na internet]. 2001 [acesso em 25 maio 2004];35:23-31. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-9102001000100004&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt.

h) Legislação:

1. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Instrução Normativa n. 62, de 26 de agosto de 2003. Oficializa os métodos analíticos oficiais para análises microbiológicas para o controle de produtos de origem animal e água. Diário Oficial da União. 18 set. 2003; Seção 1:14.
2. São Paulo (Estado). Lei n. 10.241, de 17 de março de 1999. Dispõe sobre os direitos dos usuários dos serviços e das ações de saúde no Estado e dá outras providências. Diário Oficial do Estado de São Paulo. 18 mar. 1999; Seção 1:1.

Casos não contemplados nestas instruções devem ser citados conforme indicação do *Committee of Medical Journals Editors* (Grupo Vancouver), disponível em <http://www.cmje.org>.

- **Tabelas** – devem ser apresentadas em folhas separadas ou arquivo a parte, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que forem citadas no texto. A cada uma deve ser atribuído um título breve, evitando-se linhas horizontais ou verticais. Notas explicativas devem ser limitadas ao menor número possível e colocadas no rodapé das tabelas, não no cabeçalho ou título. Os arquivos não poderão ser apresentados em formato de imagem.
- **Quadros** – são identificados como tabelas, seguindo numeração única em todo o texto. A exemplo das tabelas, devem ser apresentados, da mesma forma, em folhas separadas ou arquivo a parte, numerados consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que forem citados no texto. Também não poderão ser apresentados no formato de imagem.
- **Figuras** – fotografias, desenhos, gráficos etc., citados como figuras, devem ser numerados consecutivamente, em algarismos arábicos, na ordem em que forem mencionados no texto, por número e título abreviado no trabalho. As legendas devem ser apresentadas conforme as tabelas. As ilustrações devem ser suficientemente claras para permitir sua reprodução, em resolução de no mínimo 300 dpi.
- **Orientações Gerais** – tabelas, ilustrações e outros elementos gráficos devem ser nítidos e legíveis, em alta resolução. Se já tiverem sido publicados, mencionar a fonte e anexar a permissão para reprodução. O número de elementos gráficos está limitado ao definido em cada tipo de artigo aceito pelo BEPA. Abreviaturas, quando citadas pela primeira vez, devem ser explicadas.

Instruções aos Autores atualizada em janeiro de 2013

Instruções na íntegra no site da CCD:

<http://www.ccd.saude.sp.gov.br>

