

BEPA

Boletim Epidemiológico Paulista

PUBLICAÇÃO MENSAL SOBRE AGRAVOS À SAÚDE PÚBLICA

ISSN 1806-4272

Volume 3 Número 35

novembro de 2006

Nesta Edição

- Aplicação de Anticorpos Monoclonais na Detecção de Enteropatógenos em Amostras de Origem Clínica, Alimentar e Ambiental para a Produção de Kits para Imunodiagnóstico.....2**
Monoclonal Antibodies in the Detection of Enteropatogens in Clinical, Food and Environmental Samples for the Production of Diagnostic kits
- Investigação Acarológica Realizada em Ribeirão Pires frente a Infestação de Carrapatos do Gênero *Amblyomma* 13**
Acarológica Inquiry Carried Through in Ribeirão Pires front the Infestation of Amblyomma ticks
- As Internações Hospitalares por Causas Externas no Estado de São Paulo em 2005..... 19**
Hospital Internments due to External Causes in the State of São Paulo, in 2005
- Imunoprofilaxia para Varicela 25**
Varicella Immuneprophylaxis
- Instruções aos Autores 30**
Author's Instructions



O Boletim Epidemiológico Paulista é uma publicação mensal da Coordenadoria de Controle de Doenças (CCD), da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.
Av. Dr. Arnaldo, 351 - 1º andar, sl. 135
CEP: 01246-902
Tel.:(11) 3066-8823 e 3066-8825
bepa@saude.sp.gov.br

Expediente

Coordenador
Carlos Magno C. B. Fortaleza

Editor Geral
Carlos Magno C. B. Fortaleza

Editores Associados
Carlos Adalberto de Sannazzaro - IAL/SP
Carlos Magno C. B. Fortaleza - SUCEN/SP
Cilmara Polido Garcia - CVE/CCD/SES-SP
Fernando Fiuza - Instituto Clemente Ferreira/CCD/SES-SP
José Carlos do Carmo - CEREST/CCD/SES-SP
Marcos da Cunha Lopes Virmond - ILSL/CCD/SES-SP
Maria Clara Gianna- CRT/DST/Aids/CCD/SES-SP
Maria Cristina Megid - CVS/CCD/SES-SP
Marta Lopes Salomão - IAL/CCD/SES-SP
Neide Yume Takaoka - Instituto Pasteur/CCD/SES-SP

Consultores Científicos

Cristiano Corrêa de Azevedo Marques - CCD/SES-SP
Eliseu Alves Waldman - FSP/USP/SP
José Cássio de Moraes - FCM-SC/SP
Luiz Eduardo Batista - CCD/SES-SP
Luiz Jacintho da Silva - FM/Unicamp
Maria Bernadete de Paula Eduardo - CCD/SES-SP
Vilma Pinheiro Gawyszewsk - CCD/SES-SP

Coordenação Editorial

Cecília Abdalla
Cláudia Malinverni
Letícia Maria de Campos
Sylia Rehder

Núcleo de Comunicação - GTI

Projeto gráfico/edição eletrônica

Marcos Rosado - Nive/CVE
Zilda M Souza - Nive/CVE

Aplicação de Anticorpos Monoclonais na Detecção de Enteropatógenos em Amostras de Origem Clínica, Alimentar e Ambiental para a Produção de Kits para Imunodiagnóstico

Monoclonal Antibodies in the Detection of Enteropatogens in Clinical, Food and Environmental Samples for the Production of Diagnostic kits

Elizabeth N. De Gaspari¹, Ligia M Bozzoli¹, Christiane A Ristori², Ruth E G Rowlands², Kinue Irino³, Domingas D Torres⁴ e Mark Tamplin⁵

¹Seção de Imunologia, ²Seção de Microbiologia Alimentar, ³Seção de Bacteriologia, ⁴Seção de Parasitologia do Instituto Adolfo Lutz, Departamento da Agricultura, ⁵Pennsylvania, USA,

Coordenadoria de Controle de Doenças, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – IAL/CCD/SES-SP

Resumo

A detecção de microrganismos patogênicos em amostras clínicas, de alimento e de água é uma etapa extremamente importante para reduzir e/ou evitar a ocorrência de doenças veiculadas por alimentos. Os métodos tradicionais de cultura para a detecção de bactérias patogênicas normalmente são demorados, havendo, portanto, a necessidade de implantar métodos rápidos, sensíveis, específicos, simples e de baixo custo. Métodos rápidos, como a aglutinação de látex, podem ser extremamente úteis aos serviços de saúde para investigar, diagnosticar e evitar surtos de doenças veiculadas pelos alimentos. Anticorpos monoclonais utilizados em sistemas de testes rápidos, como, por exemplo, aglutinação de latex, ELISA, imunofluorescência e separação magnética, podem se constituir em importantes ferramentas a serem utilizadas nos serviços de saúde pública, reduzindo o impacto das enfermidades veiculadas pelos alimentos.

Palavras-chave: enteropatógenos; anticorpos monoclonais; aglutinação de latex; ELISA; ELISA de captura; imunofluorescência; anticorpos monoclonais e partículas magnéticas.

Abstract

The ability to detect the presence of pathogenic organisms in clinical specimens, obtained in food and water is extremely important to reduce and/or prevent foodborne illnesses. Culture methods for bacterial detection are often lengthy, therefore rapid, sensitive, specific and simple methods of detection are needed. Rapid testing can provide health care providers with better quality assurance programs, which in turn reduces the risk to consumers. If the co-agglutination technique can be optimized, it could be very useful to public health agencies to investigate, diagnose, and prevent foodborne illness outbreaks. Monoclonal antibody reagents formatted into rapid test systems (e.g. latex agglutination, ELISA, immunofluorescence, and immunomagnetic separation), can provide public health agencies with necessary diagnostic tools to reduce the impact of food and water borne diseases.

Key words: enteropatogens; monoclonal antibodies; latex agglutination; ELISA; capture ELISA immunofluorescence; monoclonal antibody and immunomagnetic beads.

Introdução

O Brasil, país de dimensão continental, convive tanto com as doenças do mundo desenvolvido (câncer, hipertensão arterial e diabetes) quanto com as doenças infecciosas e parasitárias características do subdesenvolvimento¹. O laboratório é um componente central da vigilância da cólera. É essencial para confirmar a presença do *V.cholerae* em uma determinada área, para monitorar a sua contínua presença ou documentar o seu desaparecimento, para determinar a sensibilidade aos agentes antimicrobianos e identificar a sua presença nos alimentos e no meio ambiente.

Uma importante característica da cólera como doença transmissível é o seu comportamento epidemiológico, com tendência a ocorrer de forma explosiva e causar pandemias extensas. Sob o ponto de vista de saúde pública, duas importantes características devem ser determinadas no *Vibrio cholerae* após a sua caracterização bioquímica: a identificação dos antígenos O1 e O139, marcas do seu potencial epidêmico/pandêmico e a sua capacidade de produzir a enterotoxina CT, responsável pela severa doença em epidemias e nas formas esporádicas.

A cólera pode ser transmitida oralmente pela água contaminada, porém, mais comumente por alimentos contaminados com água e fezes. Os vibrios, sobrevivendo à passagem através do estômago, podem colonizar o intestino delgado e estabelecer a infecção e a doença. Os vibrios se ligam aos enterócitos da mucosa do intestino delgado e proliferam alcançando concentrações de 10^7 a 10^8 vibrios/grama de intestino delgado². Estas altas concentrações possibilitam a detecção do *V.cholerae* por ensaios de coaglutinação.

Atualmente, os ecologistas microbianos consideram seriamente a possibilidade de um nicho ecológico para o *V.cholerae* O1 no ambiente aquático, cuja existência poderia explicar a sobrevivência desses microrganismos nos intervalos epidêmicos. Entretanto, permanece a questão de qual ambiente particular, micro ou macro ou nicho no ecossistema aquático, seria o reservatório desses microrganismos.

Diferentes tipos de organismos aquáticos, tais como mariscos, zooplâncton, ostras etc., têm sido considerados como habitats potenciais do *V.cholerae* O1 no meio aquático, e esta interação parece estar associada à capacidade desses vibrios produzirem quitinase e usarem a quitina da carapaça desses organismos como fonte de nutrientes^{3,4}. A flora aquática, tanto as macrófitas como as micrófitas, tem sido indicada como reservatório de vibrio nas áreas endêmicas. Os trabalhos nessa área demonstram claramente uma associação entre o *V.cholerae* O1 e o fitoplâncton, principalmente a *Anabaena* sp.^{5,6}. Tem

sido observado que o pico de incidência de cólera em áreas endêmicas de Bangladesh ocorre junto com as florações de algas verdes azuladas no ambiente aquático.

A ecologia do *V.cholerae* O1 tem sido investigada há muitos anos, mas ainda não foi elucidada conclusivamente. É possível que uma série de organismos e fatores desempenhe um papel na manutenção inter-epidêmica desses microrganismos. Os protozoários e zooplânctons são alimentos para certas espécies de peixes e moluscos bivalves, podendo, portanto, contaminar esses animais. Em adição, as formas dormentes de *V.cholerae* O1 (formas viáveis, mas não cultiváveis) podem aderir à superfície desses organismos e reverter a organismo cultivável com a disponibilidade de nutrientes. A associação do plâncton com *V.cholerae* O1 tem sido extensivamente estudada, entretanto são necessários, ainda, estudos controlados do papel dos peixes ou moluscos bivalves na transmissão da cólera, e a interação de diferentes microhabitats desses macro e micro animais deve ser melhor estudada. Considerando que no ambiente, muitas vezes, esses microrganismos estão presentes na forma viável, mas não cultivável, a técnica de imunofluorescência tem sido o método mais apropriado para essas investigações, sendo imprescindível a utilização de anticorpos altamente específicos.

Entre as espécies do gênero *Vibrio*, a patogenicidade do *V.cholerae* tem sido a mais estudada, sendo o *V.cholerae* o microrganismo protótipo para o estudo das doenças ocasionadas por bactérias enterotoxigênicas. A cólera é manifestada por uma severa diarreia aquosa, que, se não tratada, pode levar a uma desidratação fatal e ao desequilíbrio eletrolítico. Uma pronta reposição de fluidos e eletrólitos junto com a terapia antimicrobiana pode reduzir enormemente a mortalidade e a morbidade pela cólera. Em termos mundiais, a taxa de mortalidade varia de menos de 1% a 25%, dependendo da disponibilidade de cuidados médicos.

O *V.cholerae* é uma espécie heterogênea em relação a sua patogenicidade. Dentro desta espécie, a sua classificação em sorogrupos, a capacidade de produzir a enterotoxina CT e o potencial de disseminação constituem as principais distinções. Sob o ponto de vista de saúde pública, somente os *V.cholerae* dos sorogrupos O1 e O139 estão associados com a cólera epidêmica, sendo as cepas de outros sorogrupos consideradas como não-patogênicas ou patógenos ocasionais.

Refletindo a sua heterogeneidade, encontramos cepas de *V.cholerae* dos sorogrupos O1 e O139 que não produzem a toxina CT, não causam a cólera e não possuem nenhum potencial epidêmico. Por outro

lado, ocorrem cepas distintas dos sorogrupos O1 e O139 que são claramente patogênicas, pela produção da toxina CT ou outros fatores de virulência. Entretanto, nenhuma delas é causadora de epidemia, não tendo as mesmas implicações epidemiológicas na saúde pública como o *V.cholerae* dos sorogrupos O1 e O139, produtores da toxina CT.

A virulência do *V.cholerae* O1 e O139 tem sido atribuída, principalmente, aos efeitos da toxina CT, composta de duas subunidades, A e B. A subunidade A (CT-A) está presente como uma única subunidade e possui a atividade tóxica que resulta na ativação do adenilato ciclase ligada à membrana, causando uma cascata intracelular. A subunidade B é composta de cinco subunidades que são os receptores para o gangliosídeo epitelial GM1 e levam a toxina total para a proximidade da superfície da célula epitelial.

Estes eventos resultam na aparência clássica de “água de arroz” das fezes de pacientes com cólera. Outras toxinas possivelmente envolvidas nos sintomas da cólera incluem a toxina zot (*zona occludens toxin*) e fatores ainda desconhecidos envolvidos no processo diarreico.

Recentemente, no Instituto Adolfo Lutz padronizamos a técnica de aglutinação para a detecção de *Vibrio cholerae* O1 em ostras, utilizando partículas de látex e anticorpos monoclonais. O *V. cholerae* sorogrupo O1 é o agente etiológico da cólera pandêmica, sendo considerado o mais importante dentre os vibrios patogênicos ao homem. Os sintomas das infecções por esta bactéria variam de diarreia branda a doença grave, podendo até levar a óbito. Dentre os alimentos marinhos, as ostras representam uma das principais vias de transmissão de cólera. Os métodos convencionais para detecção do *V. cholerae* O1 são laboriosos e demorados, havendo, portando, a necessidade de implantar métodos rápidos, sensíveis, específicos, simples e de baixo custo.

O objetivo deste estudo foi avaliar a técnica de aglutinação de partículas de látex sensibilizadas com anticorpo monoclonal (AcMo) na detecção de *V. cholerae* O1 em ostras, contaminadas no laboratório. A técnica de aglutinação com látex sensibilizado detectou 1.2×10^2 UFC da bactéria (diluição 1/32). As amostras de ostras utilizadas para contaminação originalmente não continham *V. cholerae*, mas outras bactérias foram detectadas, tais como *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas* spp. e outros vibrios (que não o *V. cholerae*).

O presente estudo demonstrou que o tempo da pesquisa de *V. cholerae* em alimentos pode ser de 18 horas; na metodologia convencional a análise é finalizada, em média, em sete dias. O AcMo monoclonal produzido apresentou uma sensibilidade e especificidade de 100% para *V. Cholerae*^{7,8,9}.

Resultados e discussão

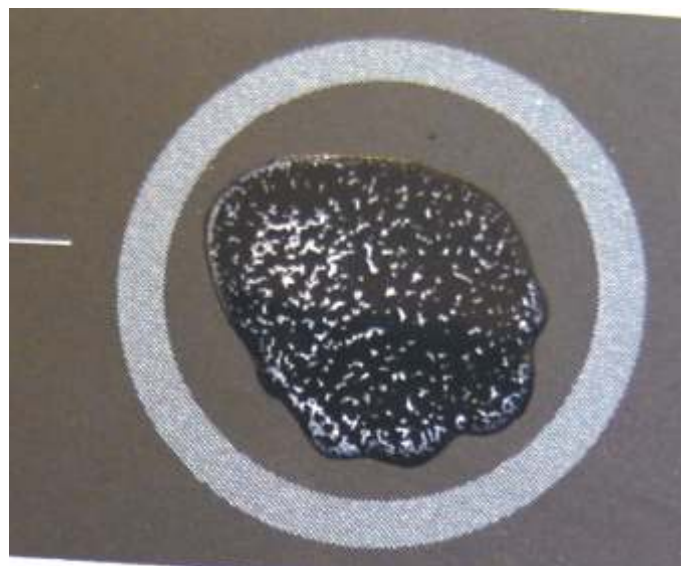


Figura 1. Padrão apresentado pelo teste de aglutinação em lâminas utilizando partículas de látex ligadas com anticorpo monoclonal, para a detecção de *V.cholerae* em amostras de ostras infectadas artificialmente no laboratório.

O uso de anticorpo monoclonal dirigido contra o epitopo específico do *V.cholerae* O1 e O139 pode produzir um teste muito mais rápido para o diagnóstico da cólera. Por exemplo, o anticorpo monoclonal pode ser também padronizado para ELISA para a identificação de colônias, eliminando os testes bioquímicos ou anticorpo monoclonal conjugado ao isotiocianato de fluoresceína para um ensaio rápido de imunofluorescência. O método mais eficiente é a aglutinação de látex (sensibilizado com anticorpos monoclonais), que poderia ser utilizada diretamente para detectar o *V.cholerae* nas fezes, nas culturas em meio líquido e nas colônias isoladas.

Ainda em nosso estudo, outro patógeno de interesse em saúde pública é a *Escherichia coli*, produtora de Shiga (STEC) que são microrganismos causadores de doenças entéricas e compreendem um importante grupo de patógenos emergentes associados a um largo espectro de doenças humanas, incluindo diarreias, colite hemorrágica (CH) e síndrome hemolítica urêmica (SHU)¹⁰. Este patógeno foi isolado na década de 1980 em pacientes com CH e foi associado com a ingestão de carne de hambúrguer contaminada e denominado *E. coli* O:157:H7 devido a seus antígenos somáticos e flagelar^{11,12}.

Entretanto, em 1997, pesquisadores descreveram um irreversível efeito citotóxico em células Vero. Esta citotoxina foi, inicialmente, denominada verotoxina e identificada posteriormente por Karmali *et al* em pacientes com SHU¹³. A SHU é a principal complicação das infecções causadas por STEC, principalmente em crianças¹⁴, desenvolvendo-se em torno de 2% a

7% dos casos¹⁵. Esta síndrome caracteriza-se por anemia hemolítica microangiopática, insuficiência renal aguda e trombocitopenia, podendo se estender a outros órgãos, incluindo o sistema nervoso central¹⁶. A púrpura trombocitopenica é uma freqüente complicação em adultos¹⁴.

Hoje sabemos que as STEC possuem diversos fatores de virulência, dentre eles a produção de uma ou mais verotoxinas denominadas, atualmente, toxinas de Shiga (Stx1 e Stx2), produtos dos genes Stx1 e Stx2¹⁷ codificados por bacteriófagos lisogênicos. A estrutura e função destas toxinas são similares à toxina de Shiga produzida pela *Shigella dysenteriae* tipo 1, e pertencem ao grupo das toxinas do tipo A/B, apresentando cinco subunidades do tipo B, com 7,5 kDa e uma subunidade A, com 35 kDa¹⁷. As subunidades B são responsáveis pela ligação da toxina ao receptor globotriacilceramida (Gb3) presente nas células hospedeiras. A subunidade A cliva o rRNA eucariótico e afeta a função ribossomal, inibindo a síntese protéica na célula hospedeira. Tanto Stx1 quanto Stx2 são citotóxicas para células Vero e HeLa, enterotóxicas para coelhos e letais para camundongos, coelhos e outros animais¹⁸.

Rotineiramente o diagnóstico de STEC é realizado utilizando-se métodos microbiológicos, como cultura de fezes, provas bioquímicas e moleculares. A *E.coli* O:157:H7 possui a característica de não fermentar o sorbitol. A cultura em ágar MacConkey-Sorbitol permite a identificação deste patógeno¹⁰. Entretanto, a emergência de variantes fenotípicas do sorogrupo O:157:H7, capazes de fermentar o sorbitol, e as demais STEC, que são fenotipicamente similares às *E.coli* comensais não patogênicas, requer a utilização de outras metodologias para a sua caracterização¹⁹.

A caracterização de STEC baseada apenas nos métodos microbiológicos tradicionais seria praticamente inviável, devido ao grande número de sorotipos e ao fato da caracterização do sorogrupo não indicar se o organismo produz ou não uma ou ambas citotoxinas Stx1 e Stx2²⁰.

Os problemas associados com as técnicas fenotípicas estimularam o desenvolvimento de métodos moleculares de diagnóstico e, atualmente, muitas técnicas de diagnóstico baseadas na análise de DNA são utilizadas tanto nos laboratórios clínicos quanto nos laboratórios de referência²⁰. Porém, seu emprego na rotina de laboratórios clínicos de países em desenvolvimento é inviável, devido ao seu alto custo.

Atualmente, está disponível no mercado o VTEC-Screen "SEIKEN", método que se baseia na aglutinação de verotoxinas em partículas de látex sensibilizadas com anticorpos anti Stx específicos. Chart *et al.*²¹

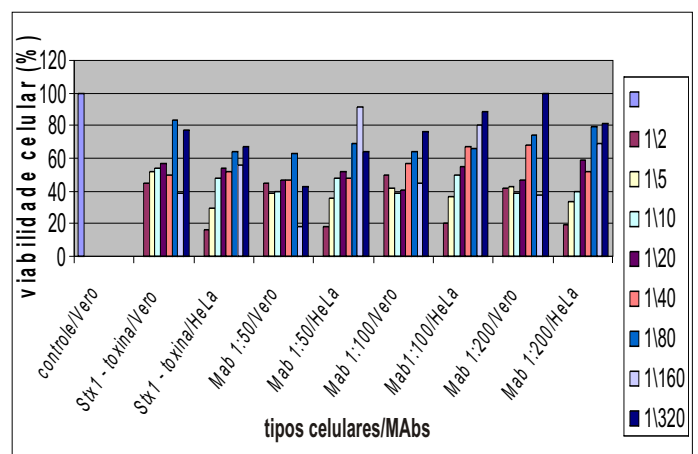
comparam este teste com o ensaio em células Vero e observaram que ele corresponde a um método simples e rápido de detecção de Stx em sobrenadante de cultura bacteriana de fezes de pacientes infectados com STEC. O *colony immunoblot* (SIFIN GmbH, Berlin, Germany) é uma técnica recém disponível comercialmente para a detecção de colônias de STEC em placas²² e foi desenvolvida para facilitar a identificação positiva e quantificação de *E. coli* O:157:H7²³.

Como estes testes estão disponíveis comercialmente e não requerem materiais específicos, têm sido utilizados com freqüência na rotina laboratorial em diferentes países²³. Isso, entretanto, não acontece em países em desenvolvimento, pois esses kits são extremamente caros²⁴.

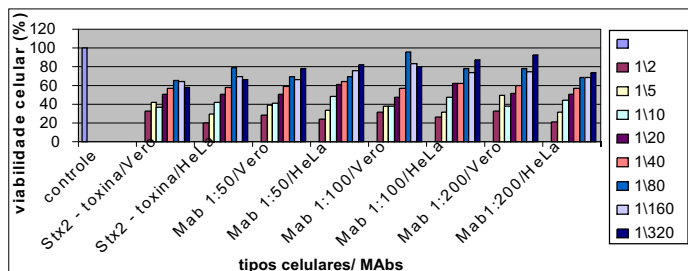
Nosso laboratório produziu e atualmente analisa anticorpos monoclonais e estão sendo utilizados na padronização de kits para imunodiagnóstico como: aglutinação utilizando partículas de látex, ELISA de captura, ELISA ensaio de inibição da atividade citotóxica destas toxinas por meio de anticorpos monoclonais em células Vero e HeLa pelo método de captura de Vermelho Neutro de amostras de origem clínica, na tentativa de suprir as nossas necessidades^{25,26,27}.



Figura 2. Ensaio de inibição da citotoxicidade por captura de Vermelho Neutro, utilizando anticorpos monoclonais para as toxinas Stx1 e Stx2 em placas de cultura de células de 96 orifícios. As toxinas foram diluídas de 1:2 a 1:320.

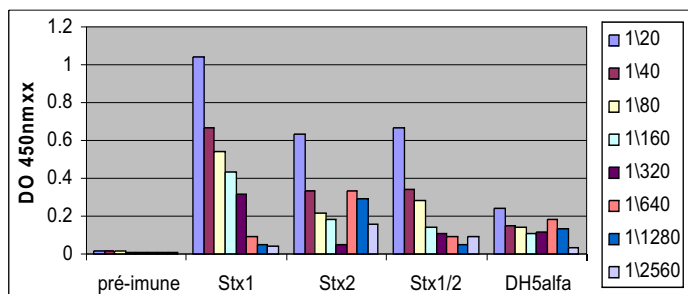


Comparação do potencial de inibição anti Stx1 (Mabs) em células Vero e HeLa.



Comparação do potencial de inibição anti Stx2 (MABs) em células HeLa e Vero.

Por meio de ELISA de captura utilizando anticorpos monoclonais anti Stx1 e Stx2 produzidos em nosso laboratório e soro policlonal de coelho para estas toxinas, pudemos detectar no sobrenadante de cultura de bactérias as toxinas secretadas em amostras de origem clínica. No ensaio padronizado observamos 98% de sensibilidade e 99,8% de especificidade. Utilizamos como controle sobrenadantes de cultura de bactérias *E. coli* DH5 alfa.



ELISA de captura utilizando anticorpos monoclonais produzidos no laboratório para as toxinas Stx1 e Stx2 de amostras de origem clínica (sobrenadantes não detoxificados).

Quando utilizamos técnicas para imunodiagnóstico, existe a necessidade de utilizarmos mais de um ensaio no laboratório. Em nossos estudos a técnica de ELISA foi capaz de detectar as toxinas Stx1 e Stx2 em algumas amostras; entretanto, pudemos observar uma diferença quando avaliamos as mesmas amostras pelo ensaio de inibição de citotoxicidade em células HeLa ou Vero. Podemos atribuir esta diferença ao fato de a quantidade de toxina produzida ser insuficiente para detecção por este método, uma vez que são necessárias nanogramas no ensaio de ELISA por mililitro de toxina para a realização da análise, enquanto a quantidade de toxina produzida pode ser adequada para o ensaio citotóxico em células, pois picogramas por mililitro podem ser detectados em ensaios de citotoxicidade em células Vero ou HeLa. Os ensaios realizados em células com as toxinas Stx1 e Stx2 revelaram que as mesmas geram alterações morfológicas celulares irreversíveis até a concentração de $1 \times 10^7 \mu\text{g}$.

O teste de citotoxicidade por meio de captura de Vermelho Neutro, utilizando células HeLa ou Vero, num estudo comparativo frente a diferentes períodos de exposição destas células a diferentes diluições de

Shiga toxina produzida por *E. coli* avaliando o potencial de inibição frente a anticorpos monoclonais ou policlonais, apresentou uma boa reprodutibilidade. Entretanto, mais estudos são necessários para a validação do método.

Atualmente, os métodos de detecção para este patógeno são:

a) **Coprocultura** – Fezes de pacientes com diarreia sanguinolenta devem ser cultivadas em placas contendo agar MacConkey com sorbitol (SMAC). Após um período de incubação de 18-24 horas, colônias não fermentadoras (ou fermentadoras tardias) de sorbitol devem ser repicadas em meios de diagnóstico presuntivo (IAL, Kligler, TSI) e incubadas por 18-24 horas a 37°C.

Caracterização bioquímica e sorológica – Colônias que apresentarem reações bioquímicas compatíveis com *E. coli* deverão ser submetidas ao teste de aglutinação em lâmina utilizando o anti-soro específico O157. Todas as cepas que apresentarem uma aglutinação franca e rápida deverão ser confirmadas pelo teste de aglutinação em tubo. Cepas confirmadas como *E. coli* O157 deverão, a seguir, ser repicadas no meio semi-sólido para ativação da motilidade e posterior caracterização dos antígenos flagelares.

Caracterização de cepas O157 – Todas as cepas identificadas como O157:H- e O157:H7 deverão ser submetidas a: (1) teste de hibridização com as sondas Stx1 e Stx2; (2) verificação da produção da verotoxina em cultivo celular; (3) teste de neutralização.

b) **Detecção pelo teste de aglutinação com partículas de látex sensibilizadas com anticorpos monoclonais anti O157** – As colônias sorbitol negativas deverão ser cultivadas em meio de diagnóstico presuntivo e cultivadas em meio líquido (TSB) e submetidas ao teste de látex. Colônias que apresentarem reação positiva deverão ser caracterizadas conforme descrito acima.

Técnicas de imunodiagnóstico estão também sendo avaliadas em nosso laboratório, utilizando os protozoários *Gardia lamblia* e *Cryptosporidium parvum*. De distribuição geográfica muito ampla, com predomínio nas regiões de clima quente e temperado, a giardiase tem se mostrado mais frequente, apresentando altas taxas de prevalência nos países em desenvolvimento, onde as condições de higiene, habitação e saneamento básico são, na maioria das vezes, bastante precárias. Esta protozoose vem adquirindo, através dos anos, grande importância do ponto de vista de saúde pública, por atingir populações de todas as raças, de ambos os

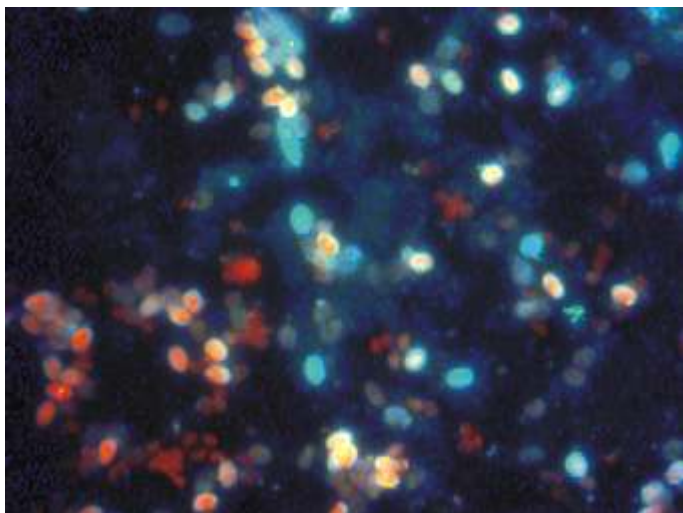


Figura 3. Padrão apresentado pela Reação de Imunofluorescência utilizando amostras de *G. lamblia* de um surto ocorrido em 2005 numa creche em Avaré e anticorpo monoclonal.

sexos e de todas as faixas etárias, independente da classe socioeconômica a que pertencem, sendo, porém, mais freqüente em pré-escolares e escolares.

A veiculação hídrica da doença é apontada como a principal fonte de infecção. Em trabalhos recentes, a giardíase foi reconhecida como uma infecção sexualmente transmitida, alcançando índices elevados de prevalência em certos grupos de homossexuais masculinos. Atualmente, outra importante via de transmissão da giardíase que tem sido relatada é a de pessoa a pessoa, ocorrendo principalmente em comunidades fechadas, como creches e orfanatos, com elevados índices de prevalência.

No Brasil, em especial no Estado de São Paulo, a giardíase vem se constituindo um importante problema de saúde pública em razão de sua alta prevalência, principalmente em crianças até 12 anos^{28,29,30}.

Recentemente, com a produção de anticorpos monoclonais, analisamos 16 amostras de crianças com idades entre 4 e 24 meses de um surto ocorrido, em 2005, numa creche em Avaré (SP). Do total de amostras, oito mostraram-se negativas para enteroparasitas e oito positivas exclusivamente para *G. lamblia*. O diagnóstico foi feito na Seção de Enteroparasitoses do Instituto Adolfo Lutz, pelos métodos de rotina (Sedimentação Espontânea, formol-éter modificado, Rugai e col. e coloração específica para coccídeos intestinais). As amostras, em conjunto com um material purificado positivo para *G. lamblia*, foram utilizadas para a realização da técnica de Dot-ELISA, usando anticorpo monoclonal anti *G. lamblia* proveniente de fusões de células de mieloma Sp2/0 com células de linfonodos de camundongos imunizados com parasito purificado.

A eficiência da técnica de imunofluorescência, também como a técnica de Dot-ELISA, foi avaliada



Figura 4. Técnica de Dot-ELISA empregando diferentes amostras clínicas de *G. lamblia*.

usando-se diferentes concentrações de oocistos aplicados (2µl) em membrana de nitrocelulose de 0,22µm de diâmetro. O método foi sensível, permitindo detectar com alta sensibilidade e especificidade na quantidade de 5×10^3 cistos em (2µl) com o anticorpo monoclonal diluído a 1:1000. Em conclusão, nosso estudo mostrou que o método de Dot-ELISA é claramente um método viável e rápido para a detecção de *G. lamblia* em amostras fecais de origem clínica. Ainda com o uso deste anticorpo monoclonal padronizamos a técnica de imunofluorescência³¹⁻³⁶.

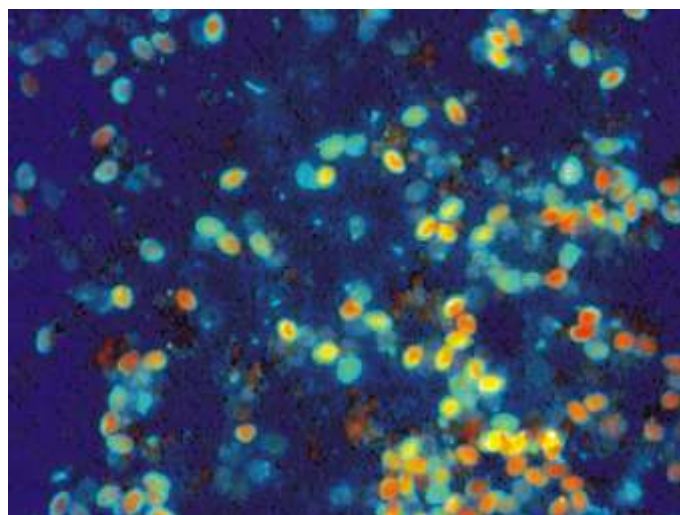


Figura 5. Reação de Imunofluorescência indireta.

Reação positiva com as amostras (coloração marrom) utilizando anticorpo monoclonal para a detecção.

Padrão apresentado pela reação negativa com *G. lamblia* em amostra de origem clínica.

Os protozoários do gênero *Cryptosporidium* são parasitos que completam seu ciclo biológico na superfície de células epiteliais dos tratos gastrintestinal, respiratório e urinário de mamíferos, aves, répteis e peixes. Após sua primeira descrição em 1907, por Tyzzer, a criptosporidiose foi considerada, até recentemente, uma enfermidade rara e oportunista, sendo poucos os relatos de casos associados à presença de sinais clínicos.

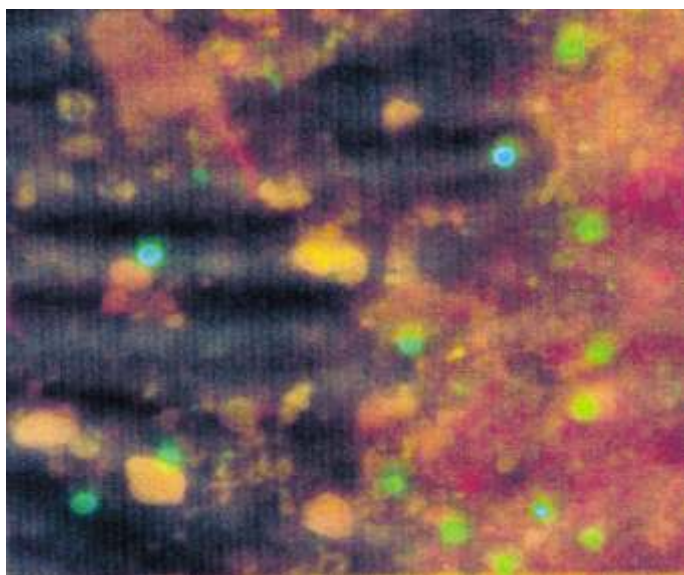
Anderson *et al*³⁷ ressaltaram a importância da criptosporidiose em termos de saúde pública, descrevendo o caso de uma estudante de Medicina Veterinária que entrou em contato com bezerros

portadores da criptosporidiose intestinal. Os sintomas surgiram cinco dias após o contato inicial, consistindo de náusea, diarreia e febre, evoluindo para dor abdominal, calafrios e sudorese. Os exames de fezes realizados aos 9, 10 e 11 dias foram positivos para *Cryptosporidium* sp., tornando-se negativos aos 13 dias.

Os resultados dos inquéritos epidemiológicos de criptosporidiose em bovinos são muito variáveis. No entanto, é sabido que esta enfermidade determina alta morbidade. Kirkpatrick³⁸, revisando dezenas de trabalhos sobre o assunto, encontrou taxas de morbidade em bezerros variando entre 10% a 85%, com uma média de 25%. Em outro trabalho, Garber *et al*³⁹, examinando amostras fecais de 7.369 bezerros provenientes de 1.103 fazendas, encontrou oocistos de *Cryptosporidium* sp. em 652 (59,1%) propriedades e em 1.642 (22,4%) animais estudados. Quase a metade dos bezerros com idade variando entre 7 e 21 dias apresentou oocistos de *Cryptosporidium* sp. em suas fezes. A maior prevalência foi observada na época de verão. Maldonado-Camargo *et al*⁴⁰, estudando 31 fazendas leiteiras em três estados do México, observaram que a idade dos bezerros foi fortemente associada ao grau de infecção por oocistos de *C. parvum*, já que os animais com 15 dias de idade possuíam as maiores taxas de infecção.

A contaminação do ambiente é geralmente alta, pois, segundo Angus⁴¹, um bezerro chega a eliminar até dez milhões de oocistos por grama de fezes. Nos últimos anos, houve uma maior preocupação com relação ao risco potencial de contaminação dos reservatórios de água de consumo por *C. parvum*.

Com a produção de anticorpos monoclonais para *C. parvum* na Seção de Imunologia do IAL estamos avaliando, por meio de imunofluorescência, ELISA, Dot-ELISA, amostras de origem clínica.



C. parvum.

A pesquisa de novos métodos mais sensíveis para acelerar e simplificar os procedimentos na detecção de microrganismos enteropatogênicos veiculados pela água e alimentos tem se constituído em grande preocupação, não só no campo da microbiologia como também da parasitologia. Tradicionalmente, a detecção da maioria dos patógenos em amostras de material biológico, água, esgoto e alimentos envolve o uso de uma variedade de meios de enriquecimento e meios seletivos, testes bioquímicos e sorológicos. As técnicas de cultivo convencional consomem muito tempo, requerem quantidades significativas de meios de cultura e, em alguns casos, necessitam de técnicos altamente qualificados⁴².

O desenvolvimento e a aplicação de métodos rápidos têm sido de grande importância para os órgãos de saúde, especialmente quando necessárias medidas para controlar a disseminação de doenças epidêmicas. Dentro desse propósito, na última década foram desenvolvidos métodos imunológicos e de biologia molecular para complementar os métodos convencionais disponíveis.

Entre os métodos imunológicos, os testes de coaglutinação, ELISA e imunofluorescência têm sido aplicados como métodos rápidos para a detecção de patógenos, tais como *V. cholerae*, *Salmonella* e *Shigella* em fezes e alimentos^{43,44,45,42,46}. Esses ensaios são comumente realizados diretamente dos caldos de enriquecimento, sendo possível obter resultados em um curto prazo de tempo (máximo de 20 horas).

Com a tecnologia dos anticorpos monoclonais, essas metodologias foram implementadas tornando-se mais sensíveis e específicas. Entretanto, atualmente, nos deparamos com um grande problema que é a disponibilidade desses reagentes. O Brasil não dispõe de autonomia para a produção desses anticorpos para fins diagnósticos na rotina, sendo necessário importar

o reagente, muitas vezes por um preço que não condiz com a nossa realidade de mercado.

Problema semelhante tem sido enfrentado no campo da parasitologia para diagnóstico de *Giardia* e *Cryptosporidium*, parasitas que na última década têm sido associados aos principais agentes etiológicos de doenças de veiculação hídrica, devido, principalmente, à alta resistência dos mesmos aos processos de desinfecção⁴⁷. A técnica de imunofluorescência empregando anticorpos monoclonais é a que tem fornecido melhores resultados para detecção desses parasitas, por ser mais sensível do que os métodos tradicionais; estes, por sua vez, não conseguem detectar a fonte de infecção quando um número reduzido de parasitas está presente, tanto na água como em material biológico. Em sendo um método alternativo e de maior sensibilidade, contribuirá para eliminar os resultados falso-negativos obtidos pelos métodos utilizados rotineiramente no laboratório, além de economizar tempo e diminuir custos. Porém, encontramos no mercado, em nível internacional, poucos fornecedores desses anticorpos, o que encareceria a utilização desta técnica na rotina do laboratório.

Para minimizar este problema, a solução é a utilização da técnica de produção de anticorpos monoclonais de nosso domínio para adquirirmos auto-suficiência e podermos produzir nossos próprios reagentes, sem precisarmos depender de importação desses produtos, o que aumentaria muito a relação custo-benefício.

A detecção de cistos de *Giardia* e oocistos de *Cryptosporidium* em amostras ambientais é a chave para se identificar uma epidemia de veiculação hídrica, determinar a densidade desses parasitas nas fontes de água e avaliar a eficácia do sistema de tratamento de água. Portanto, é vital que métodos específicos, rápidos e de alta sensibilidade estejam disponíveis para os profissionais da área de saúde pública e saneamento ambiental.

O desenvolvimento de reagentes mais específicos para esses parasitas e a disponibilidade desses reagentes no mercado nacional, a um preço mais acessível, são imprescindíveis para dominarmos essas técnicas e conduzirmos estudos ambientais sobre a presença de enteroprotzoários em nossos corpos hídricos e avaliar o risco dessas águas na veiculação destes agentes, além de sua utilização em amostras biológicas de pacientes com suspeita clínica destas protozooses.

O *V. cholerae* e a *E. coli* O157:H7 são microrganismos importantes do ponto de vista da saúde pública e de higiene dos alimentos. A determinação do *V. cholerae* e da *E. coli* O157:H7 em alimentos, tais como verduras a serem consumidas cruas, moluscos

bivalves e carnes bovinas, permitirá avaliar a presença (prevalência, ocorrência) destes patógenos como alerta epidemiológico e para a adoção das medidas sanitárias pertinentes. A análise de moluscos bivalves e de verduras é fundamental, pois estes dois produtos indicam tanto a disseminação do agente no meio ambiente como a possibilidade de ocorrência de doenças (avaliação de risco microbiológico por estes agentes). No aspecto analítico, o uso de anticorpos monoclonais, comparado com os métodos de referência de isolamento das bactérias, terá como finalidade verificar a eficiência e eficácia dos mesmos.

Dentro do programa da monitorização da cólera, a Seção de Microbiologia de Alimentos do Instituto Adolfo Lutz participa da vigilância de pescados e moluscos bivalves desde 1991, analisando amostras correspondentes às coletas semanais de pescados da região litorânea, em especial São Vicente e Cananéia. Entre as 6.000 amostras analisadas, desde a implantação desse programa, já foram isoladas algumas cepa de *Vibrio cholerae* O1. Por outro lado, a vigilância de portos e aeroportos, realizada através da análise de amostras coletadas das aeronaves (alimentos, dejetos), permitiu o isolamento do *V. cholerae* O1 toxigênico.

Embora no Brasil ainda não haja notificação do isolamento de *E. coli* O157:H7 de alimentos, estudos realizados pela Organização Pan-americana da Saúde (Opas) sobre alimentos comercializados em vias públicas relatam o isolamento de *E. coli* O157:H7 verotoxigênica na Nicarágua, mostrando a importância da monitoração destes produtos. Por outro lado, na Argentina, em 1996, foi relatado o isolamento de três cepas de *E. coli* O157:H7 dentre 740 amostras de carne bovina. A contínua vigilância da presença deste microrganismo, sobretudo na carne bovina, é extremamente importante, considerando o intenso intercâmbio comercial entre a Argentina e o Brasil. E em 1998, o isolamento de uma cepa de *E. coli* O157:H7 em água de poço localizado na periferia da cidade de São Paulo.

Os graves sintomas da infecção por *E. coli* O157:H7 têm efeitos na saúde das crianças e de idosos. Por consequência, as organizações de saúde pública necessitam de métodos rápidos e de baixo custo para um diagnóstico precoce e detecção de *E. coli* O157:H7 em amostras clínicas, de alimento e de água. Esta necessidade pode ser suprida pela produção de anticorpos monoclonais dirigidos contra o antígeno específico (LPS) de *E. coli* O157:H7 e para as suas toxinas.

O objetivo deste projeto é alcançar a auto-suficiência na produção de anticorpos monoclonais a serem utilizados no diagnóstico de algumas infecções entéricas de importância em saúde pública.

Produção de reagentes, de baixo custo, utilizando anticorpos monoclonais e que possibilitem a sua aplicação em métodos de diagnóstico rápido de alta especificidade e sensibilidade, permitindo uma ação mais eficaz na prevenção e controle dessas infecções.

Este projeto é financiado pela Fapesp Projeto Temático (Processo 00/05834-7) e Instituto Adolfo Lutz, envolvendo vários laboratórios, sob a Coordenação da doutora Elizabeth N. De Gaspari, PhD (Pesquisador Científico VI), da Seção de Imunologia do IAL.

Referências bibliográficas

1. Brasil. Fundação Nacional da Saúde (Funasa). Ministério da Saúde. Manual Integrado de Prevenção e Controle da Cólera, 1994.
2. Kaper JB, Morris JG e Levine MM. Cholera. **Clin. Microbiol. Rev.**, 1995; 8:48-86.
3. Kaper JB; Lockman H, Colwell RR e Joseph SW. Ecology, serology and enterotoxin production of *Vibrio cholerae* in Chesapeake Bay. **Appl. Environ. Microbiol.**, 1979; 37:91-103.
4. DePaola A, Copers GM e Motes MT. Isolation of Latin American epidemic strain of *Vibrio cholerae* O1 from US gulf coast. **Lancet**, 1992; 339:624.
5. Tamplin ML, Gauzens AL, Huq A, Sack DA e Colwell RR. Attachment of *Vibrio cholerae* serogroup O1 to zooplankton and phytoplankton of Bangladesh waters. **Appl. Environ. Microbiol.**, 1990; 56:1977-1980.
6. Islam ML, Drasar BS e Sack RB. Ecology of *Vibrio cholerae*: role of aquatic fauna and flora. In: Cholera and the Ecology of *Vibrio cholerae*. Ed. Drasar BS & Forrest BD. Chapman & Hall. London 1996; p. 187-227.
7. Ristori, CA, Rowlands REG, Jakabi M, Gelli DS, De Gaspari EN. Anticorpo Monoclonal: Detecção de *Vibrio cholerae* O1 em Ostras. In: VI Encontro do Instituto Adolfo Lutz "Saúde Pública, Pesquisa e Responsabilidade Social", 2005. São Paulo (São Paulo). **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, 2005; v. 64. p. 67-67 (a).
8. Ristori CA, Rowlands REG, Jakabi M, Gelli DS e De Gaspari EN. Use of Monoclonal Antibody Against *Vibrio Cholerae* Serovar O1. In: 6th Annual Meeting (Federation of Clinical Immunology Societies), 2006. San Francisco (California). **Clin. Immunol.**, 2006; v. 119. p. 153-153 (b).
9. Ristori CA, Rowlands REG, Jakabi M, Gelli DS, Scolla M CG e De Gaspari EN. Detecção de *Vibrio cholerae* O1 em ostras utilizando anticorpo monoclonal em ensaio de aglutinação. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, 2006; v. 65(1) *in press*.
10. Paton JC e Paton AW. Pathogenesis and diagnosis of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection. **Clin. Microbiol. Rev.**, 1998; 11:450-479.
11. Knight P. Haemorrhagic *E.coli*. The Danger Increases. **ASM News**, 1993; 59:247-250.
12. OMS. Organização Mundial da Saúde. Zoonotic non O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC). Report of a WHO Scientific Working Group Meeting, 1998.
13. Karmali MA, Steele BT, Petri M e Lim C. Sporadic cases of haemolytic uremic syndrome associated with fecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli*. **Lancet**, 1983; 1:619-620.
14. Martin D, MacDonald KL, White JL, Soler JT e Osterholm MT. The epidemiology and clinical aspects of the hemolytic uremic syndrome in minnesota. **N. Engl. J. Med.**, 1990; 323:1161-1167.
15. OMS. Organização Mundial da Saúde. Prevention and control of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) infections. 1997.
16. Kaplan BS e Proesmans W. The hemolytic uremic syndrome of childhood and its variants. **Semin. Hematol.**, 1987; 24:1460-1480.
17. Schmitt CK, Mckee ML e O'Brien AD. Two copies of Shiga-like toxin II- related genes common in enterohemorrhagic *Escherichia coli* strains are responsible for the antigenic heterogeneity of the O157:H-strain E32511. **Infect. Immun.**, 1991; 59:1065-73.
18. O'Brien AD e Holmes RK. Shiga and Shiga-like toxins. **Microbiol. Rev.**, 1987; 51:206-220.
19. Feng P. *Escherichia coli* serotype O157:H7: novel vehicles of infection and emergence of phenotypic variants. **Emerg. Infect. Dis.**, 1995; 1:47-52.
20. Arbeit Rd. Laboratory procedures for the epidemiologic analysis of microorganisms. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC e Tenover RH. Manual of Clinical Microbiology, 1999. 7ª. ed. ASM Press. P 116-137.
21. Chart H, Willshaw GA e Cheasty T. Evaluation of a reverse passive latex agglutination test for the detection of verocytotoxin (VT) expressed

- by strains of VT producing *Escherichia coli*. **Let. Appl. Microbiol.**, 2001; 32:370-374.
22. Ruger HJ, Karch H, Timm M, Richter H, Musielski H, Ruger K, Pollex G, Mohr J. Development and evaluation of a colony immunoblot assay for isolation of Shiga-toxin producing *Escherichia coli*. DGHM Congress, Aachen. Intern. **Jour. Med. Microbiol.**, 2001; 291:5-8.
 23. Bettelheim KA, Beutin L. Rapid laboratory identification and characterization of verocytotoxigenic (Shiga toxin producing) *Escherichia coli* (VTEC/STEC). **J. Appl. Microbiol.**, 2003; 95:205-220.
 24. Strockbine NA, Wells JG, Bopp CA e Barrett TJ. Overview of detection and subtyping methods. In: *Escherichia coli* O:157:H7 and other Shiga toxin producing *E.coli* strains. Kaper JB e O'Brien AD (editores). Washington: American Society for Microbiology, 1998; pp.331-356.
 25. Ferreira T, Scolla MCG, Cruz AS e De Gaspari EN. Teste de citotoxicidade por captura do Vermelho Neutro avaliando potencial de inibição por anticorpos monoclonais e policlonais em células HELA expostas a Shiga Toxinas. In: VI Encontro do Instituto Adolfo Lutz Saúde Pública, Pesquisa e Responsabilidade Social, 2005. São Paulo (São Paulo). **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, 2005; v. 64. p. 147-147 (a).
 26. Ferreira T, Scolla MCG, Cruz AS e De Gaspari EN. Produção de Anticorpos Monoclonais para as Toxinas STx1 e STx2 (STEC): Ensaio de Inibição da Citotoxicidade em Células HELA. In: XXIII Congresso Brasileiro de Microbiologia, 2005. Santos (São Paulo), 2005; p. 947-1 (b).
 27. Ferreira T, Scolla MCG, Cruz AS e De Gaspari EN. Cytotoxin Neutralization and Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for *Escherichia coli* toxins. In: 6th Annual Meeting (Federation of Clinical Immunology Societies), 2006. San Francisco (California). **Clin. Immunol.**, 2006; v. 119. p. 178-179.
 28. Chieffi PP, Waldman EA, Waldman CCS, Sakata EE, Gerbi LJ, Rocha AB e Aguiar PR. Aspectos epidemiológicos das enteroparasitoses no Estado de São Paulo. **Rev. Paul. Med.**, 1982; 99:34-6.
 29. Monteiro CA, Chieffi PP, Benicio MHA, Dias RMDS, Torres DMAGV e Mangini ACS. Estudo das condições de saúde das crianças do Município de São Paulo (Brasil), 1984/1985. VII Parasitoses intestinais. **Rev. Saúde Públ.**, 1988; 22:8-15.
 30. Torres DMAGV, Chieffi PP, Costa WA e Kudzielies E. Giardíase em creches mantidas pela Prefeitura do Município de São Paulo, 1982/1983. **Rev. Inst. Med. Trop.**, 1991; 33(2):137-42.
 31. Bozzoli LM, Araújo AJUS e De Gasparil EN. Evaluation of a rapid screening assay for *Cryptosporidium* identification (Dot-ELISA) using monoclonal antibodies. In: Proceedings of the IXth International Coccidiosis Conference, 2005. Foz do Iguaçu (Paraná) 2005. P. 181-182 (a).
 32. Bozzoli LM, Pinto PLS e De Gaspari EN. Avaliação de um método rápido para a identificação de *Cryptosporidium parvum* por meio de (Dot-ELISA) com anticorpos monoclonais em fezes de bezerro. In: VI Encontro do Instituto Adolfo Lutz Saúde Pública, Pesquisa e Responsabilidade Social, 2005. São Paulo (São Paulo). **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, 2005; v. 64. P. 146-146 (b).
 33. Bozzoli LM, Pinto PLS e De Gaspari EN. ELISA de captura para *Cryptosporidium parvum* em amostras de fezes de bezerro com anticorpos monoclonais. In: VI Encontro do Instituto Adolfo Lutz Saúde Pública, Pesquisa e Responsabilidade Social, 2005. São Paulo (São Paulo). **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, 2005. v. 64. P. 146-146 (c).
 34. Bozzoli LM, Quadros CS, Torres D, Pinto PLS e De Gaspari EN. Avaliação de um ensaio rápido para a identificação de cistos de *Giardia lamblia* em amostras de crianças com anticorpos monoclonais. In: VI Encontro do Instituto Adolfo Lutz Saúde Pública, Pesquisa e Responsabilidade Social, 2005. São Paulo (São Paulo). **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, 2005; v. 64. P. 147-147 (d).
 35. Bozzoli LM, Torres D, Pinto PLS e De Gaspari EN. Development and Application of Enzyme-linked Immunosorbent and Dot-ELISA for detection *Giardia lamblia* and *Cryptosporidium parvum* Oocysts in human fecal Specimens. In: 6th Annual Meeting (Federation of Clinical Immunology Societies), 2006. San Francisco (California). **Clin. Immunol.**, 2006; v. 119. P. 191-191(a).
 36. Bozzoli LM, Soares RM, Pinto PLS, Torres D e De Gaspari EN. Development and Application of

- Enzyme-linked Immunosorbent and dot-ELISA for detection *Giardia lamblia* and *Cryptosporidium parvum* in fecal specimens. *In: XXXI Meeting of the Brazilian Society for Immunology-Signaling in Immune System*, 2006. Búzios (Rio de Janeiro). P. 111-111, 2006 (b).
37. Anderson BC *et al.* Cryptosporidiosis in a veterinary student. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, 1982; v.180, p.408-409.
 38. Kirkpatrick CE. *Cryptosporidium* infection as cause of calf diarrhea. *Vet Clin North Am: Food Anim. Pract.*, 1985; v.1, n° 3, p.515-528.
 39. Garber LP *et al.* Potential risk factor for *Cryptosporidium* infection *in: dairy calves*. **J Am. Vet. Med. Assoc.**, 1994; v.205, n.1, p.86-91.
 40. Maldonado-Camargo S *et al.* Prevalence of and risk factors for shedding of *Cryptosporidium parvum* in Holstein Freisian dairy calves in central Mexico. **Prev. Vet. Med.**, 1998; v.36, n° 2, p.95-107.
 41. Angus KW. Cryptosporidiosis in domestic animals and humans. *In Practice*, London, 1987; v.9, p.47-49.
 42. Rohner P, Dharan S e Auckenthaler R. Evaluation of the Wellcolex Colour *Salmonella* Test for detection of *Salmonella* spp. in enrichment broths. **J. Clin. Microbiol.**, 1992; 30:3274-3276.
 43. Holbrook R, Anderson JM, Baird-Parker AC, Dodds LM, Sawhney D, Stuchbury SH e Swaine D. Rapid detection of salmonella in foods A convenient two-day procedure. **Lett. Appl. Microbiol.**, 1989; 8:139-142.
 44. Metzler J e Nachamkin I. Evaluation of a latex agglutination test for the detection of *Salmonella* and *Shigella* spp. by using broth enrichment. **J. Clin. Microbiol.**, 1988; 26:2501-2504.
 45. Nishikawa Y, Hase A, Ishii E e Kishi T. Screening of aquatic samples for *Vibrio cholerae* serotype O1 by a dot-blot method and a latex agglutination test. **Appl. Environ. Microbiol.**, 1990; 56:1547-1550.
 46. Shaffer N, Santos ES, Andreason P e Farmer III JJ. Rapid laboratory diagnosis of cholera in the field. **Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.**, 1989; 83:119-120.
 47. Zu SX, Fang GD, Fayer R e Guerrant RL. Cryptosporidiosis: Pathogenesis. **Parasitol. Today**, 1992; 8:24-7.

Correspondência/Correspondence to:

Elizabeth N. De Gaspari

Av. Dr. Arnaldo, 355, 11º andar – CEP: 01246-902 – São Paulo (SP)

Tel.: (11) 3068-2898

E-mail: degaspari.elizabeth@gmail.com

Investigação Acarológica Realizada em Ribeirão Pires Frente a Infestação de Carrapatos do Gênero *Amblyomma*

Acarológica Inquiry Carried Through in Ribeirão Pires Front the Infestation of Amblyomma Ticks

Eliana Maciel de Góes¹; Cirlei Aparecida Zanon Mendes Gonçalves²; Nelson Roberto Tognollo¹; Márcia Flóes de Magalhães³; Patrícia Bezerra da Silva¹

¹Centro de Controle de Zoonoses de Ribeirão Pires, ²Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Metodista

³Programa de Controle de Vetores de Ribeirão Pires – Secretaria Municipal de Saúde

Resumo

Em 2005, a vigilância acarológica no município de Ribeirão Pires, na Grande São Paulo, foi intensificada em razão das inúmeras solicitações da população, que se mostrava bastante preocupada com o aumento do número de carrapatos e com o risco de desenvolver a febre maculosa. As investigações acarológicas realizadas pelo Centro de Controle de Zoonoses municipal abrangeram áreas infestadas pelos vetores da doença, *Amblyomma cajennense* e *Amblyomma aureolatum*, e áreas com registros de casos humanos suspeitos de febre maculosa. Observou-se que as maiores infestações nos domicílios estavam associadas à presença de hospedeiros primários, equinos e cães, e que as duas espécies de carrapatos do gênero *Amblyomma* ocorrem praticamente na mesma proporção. A melhor medida de proteção para a doença é evitar a exposição do homem ao carrapato transmissor, em áreas de mata e outros locais possivelmente infestados. A manutenção de animais domésticos, domiciliados e periodicamente tratados com carrapaticidas, é importante para o controle da infestação. A informação e conscientização da população sobre a doença e sua gravidade são fundamentais, pois o sucesso das ações de prevenção e controle somente será alcançado pela parceria da comunidade e órgãos públicos.

Palavras-chave: febre maculosa; carrapato; *Amblyomma*; investigação acarológica.

Abstract

In 2005, acarus surveillance in the city of Ribeirão Pires, within the region of Greater São Paulo, was strengthened, due to numerous requests of the population, deeply concerned with the increased number of ticks and the risk to acquire spotted fever. Acarus investigations, performed by the local Center for Zoonosis Control, included both areas which were infested by vectors of the disease, *Amblyomma cajennense* and *Amblyomma aureolatum*, and areas registering human suspected cases of spotted fever. It was possible to observe that the highest infestation in households was associated to the presence of primary hosts, equines and dogs, and that both species of ticks of

the *Amblyomma* gender occur practically in the same ratio. The best protective measure for this disease is to avoid human exposure to the tick which is responsible for the transmission, in bush areas and other sites in which infestation may occur. Household keeping of pets, periodically treated with insecticides is important as a measure to control the disease. Information and awareness of the population regarding the severity of the disease is crucial, since the success of preventive and controlling actions can only be achieved with the full engagement of the community and the public agencies, working in partnership.

Key words: spotted fever; ticks; *amblyomma*; acarus investigation.

Introdução

A febre maculosa é uma doença infecciosa causada por uma pequena bactéria chamada *Rickettsia rickettsii*, descrita mundialmente desde o século passado¹. Não tem um efeito quantitativo grande, como a dengue e a meningite; seu efeito é qualitativo, já que é fatal na ausência de tratamento adequado². Além disso, a febre maculosa (FM) pode cursar assintomática ou com sintomas frustrados³.

As rickettsioses são zoonoses, mas o homem só entra no ciclo por acidente, ao ser picado por um artrópode infectado⁴. O principal carrapato transmissor da febre maculosa é o *Amblyomma cajennense*, também conhecido como carrapato estrela, carrapato de cavalo ou carrapato rodoleiro; ele pode infestar qualquer espécie de animal¹.

Em algumas regiões, a febre maculosa ocorre esporadicamente quando o homem, seja trabalhando ou em atividades de lazer (pescarias, acampamentos etc.), se aprofunda nas matas onde ocorre o ciclo silvestre, foco natural da doença⁵. Otávio de Magalhães refere que o cão poderia desempenhar papel importante na transmissão da doença, trazendo para o domicílio carrapatos já infectados⁵.

Outro carrapato de muita importância na transmissão da doença é o *Amblyomma aureolatum*, que tem diferentes hospedeiros primários. Para as fases imaturas este carrapato utiliza aves passeriformes e pequenos roedores silvestres, sendo que para o estágio adulto os hospedeiros primários são os canídeos, em especial o cachorro do mato e o cachorro doméstico, quando este adentra as áreas de matas. Os hospedeiros secundários para os estágios imaturos são desconhecidos e os demais carnívoros, como os felinos, são hospedeiros secundários para o estágio adulto⁶.

O *A. aureolatum* se infecta com a bactéria nas fa-

ses de larva e ninfa, e a transmissão da doença ocorre na fase adulta do parasita, diferente do *A. Cajennense*, que se infecta na fase de larva e inicia a transmissão na fase de ninfa.

No município de Ribeirão Pires, através de investigação acarológica realizada pelo Centro de Controle de Zoonoses, em 2005, foram evidenciados dois panoramas distintos quanto à infestação de carrapatos em seus respectivos hospedeiros. O primeiro, refere-se a uma questão cultural da região, onde comumente a criação de equinos ocorre em pastos sujos, propiciando a proliferação de carrapatos nestes locais. É comum, também, encontrar estes animais pastando em terrenos baldios, em áreas residenciais, contribuindo assim para a ocorrência de parasitismo humano pelo carrapato *A. cajennense*.

O segundo panorama refere-se ao hábito de grande parte dos proprietários de cães e gatos que permite que seus animais circulem livremente por vias públicas e tenham acesso a áreas de matas e terrenos baldios, propiciando o contato e transporte intradomiciliar de carrapatos do gênero *Amblyomma*, das espécies *aureolatum* e *cajennense*⁷. Estas situações contribuem para a transmissão da doença à população do município⁸.

Em 2003, Ribeirão Pires registrou o primeiro caso humano de FM, no qual o carrapato envolvido, conforme investigação realizada, foi o *A. aureolatum*. No ano seguinte, foi registrado no município o segundo caso humano relacionado com o carrapato *A. cajennense*. Os dois casos evoluíram para a cura. Em 2005 foram notificados 43 casos suspeitos da doença, dos quais 29 foram descartados por exame laboratorial negativo e 12 por critério clínico-epidemiológico. Dois casos ainda estão sob investigação⁷.

A prevenção da febre maculosa está baseada no controle de seu transmissor⁹. Desta forma, o Centro

de Controle de Zoonoses de Ribeirão Pires teve como objetivo neste trabalho realizar a investigação acarológica nas áreas de infestação, a fim de determinar as espécies de carrapatos predominantes na região e seus respectivos hospedeiros, podendo, assim, adequar as medidas de controle a cada situação e, conseqüentemente, prevenir novos casos da doença em sua população.

Materiais e métodos

As investigações acarológicas realizadas pela equipe do CCZ ocorreram a partir de:

a) Atendimento a reclamações de munícipes sobre infestação do ambiente, animais ou mesmo parasitismo humano por carrapatos.

b) Registro de casos humanos suspeitos de febre maculosa.

A metodologia empregada para a investigação acarológica adotada pela equipe do CCZ de Ribeirão Pires envolvia as seguintes etapas:

a) Visita às áreas infestadas, casa a casa.

b) Realização de inspeção do ambiente, animais e arredores para detecção das áreas que favoreçam a proliferação de carrapatos (terrenos baldios, pastos sujos etc.).

c) Levantamento de informações a partir das pessoas residentes na área, através de questionário aplicado a cada residência, no qual foram abordados pontos relevantes para a pesquisa, tais como:

- intensidade de infestação;
- ocorrência de parasitismo humano;
- presença de animais domésticos e seu acesso às matas, terrenos baldios, e/ou vias públicas;
- prática de tratamento carrapaticida nos animais e
- presença de equinos e/ou capivaras nas proximidades.

d) Coleta de exemplares de carrapatos encontrados nos ambientes e hospedeiros investigados e posterior envio à Superintendência de Controle de Endemias (Sucen) – órgão da Coordenadoria de Controle de Doenças, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCD/SES-SP) – para identificação.

e) Orientação aos moradores: entrega de folhetos sobre a febre maculosa e o seu vetor, bem como orientações sobre o uso de carrapaticida mais adequado a cada espécie animal. Para cães e gatos foram indicados banhos a cada 7 ou 14 dias ou aplicações mensais de produtos de longa duração, nas formulações "pour on" ou colocação

de coleiras carrapaticidas, cuja eficácia varia de 3 a 6 meses. Isto porque, segundo Santos¹⁰, a infestação por carrapatos adultos *A. aureolatum* nos cães não mostra variação sazonal estatisticamente significativa, sendo encontrada uma carga parasitária de carrapatos similar durante todos os meses do ano, ou seja, não se percebe um pico definido de infestação.

f) Notificação aos proprietários, sobretudo de equinos, para que mantenham seus animais tratados durante o outono/inverno quando há predomínio das formas jovens (larvas e ninfas) de *A. cajennense* com banhos carrapaticidas semanais, assim como a manutenção dos pastos limpos. Mesmo que o controle de uma população de *A. cajennense* seja obtido através de banhos estratégicos, salienta-se que, uma vez mantidas as condições de pastagens "sujas", a população desta espécie de carrapato pode nunca ser extinta da área⁹.

g) Solicitação aos órgãos municipais competentes para realização de capinação rente ao solo, nos locais onde este procedimento fosse possível, de forma a alterar o microclima ideal para proliferação dos carrapatos.



Foto 1. Funcionário do CCZ realizando inspeção e coleta de carrapatos em equino



Foto 2. Exemplares de carrapatos coletados



Foto 3. Capinação em áreas infestadas por carrapatos

Resultados

Foram vistoriadas 683 casas em 2005, das quais 416 (60,9%) não se apresentavam infestadas por carrapatos (Gráfico 1).

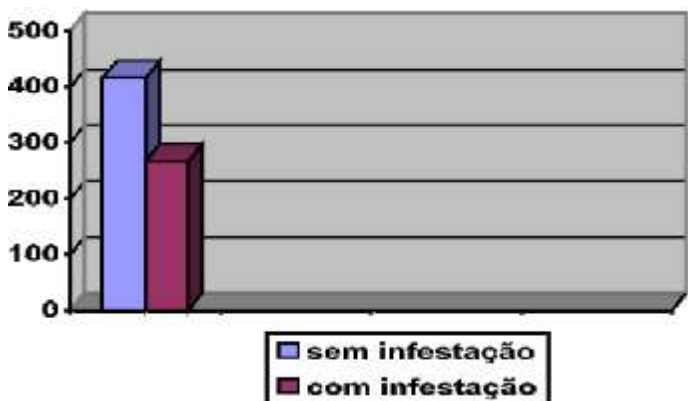


Gráfico 1. Relação de casas vistoriadas que apresentaram infestação por carrapatos.

Das 416 casas que não apresentaram infestação por carrapatos, 36,30% (151 em número absoluto) não possuíam animais domésticos e 63,70% (265) possuíam animais (cães e gatos), mantendo-os em regime domiciliado, sem qualquer acesso a vias públicas e áreas de mata (Gráfico 2).

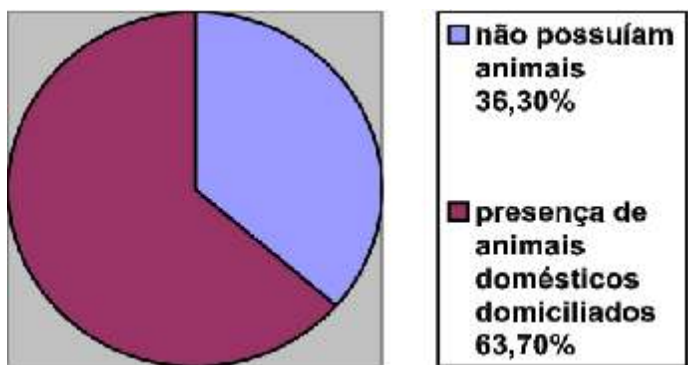


Gráfico 2. Residências vistoriadas que não apresentaram infestação de carrapatos e a relação com a presença de hospedeiros.

Das 267 casas infestadas por carrapatos, apenas 8,98% (24) possuíam seus animais em regime de restrição de acesso a vias públicas e áreas de mata, e 91,02% delas (243 casas) possuíam seus animais com acesso irrestrito às áreas referidas anteriormente (Gráfico 3).

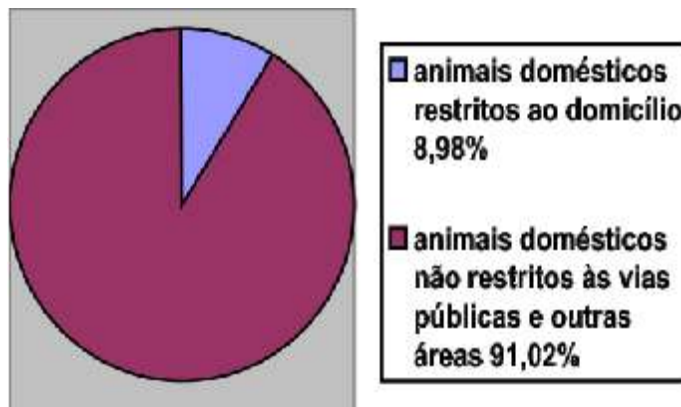


Gráfico 3. Relação de residência vistoriadas que apresentaram infestação por carrapatos e a relação com a presença de hospedeiros.

Foram coletadas 503 amostras de carrapatos, totalizando 1.504 exemplares em vários hospedeiros. Deste total, 33,99% (511 exemplares) dos hospedeiros eram humanos, 25,84% (389) caninos, 9,74% (146) equinos, 7,16% (108) felinos e 1,60% (24) bovinos. Amostras provenientes do ambiente (pastos, terrenos, residências) representaram 21,67% (326) (Gráfico 4).

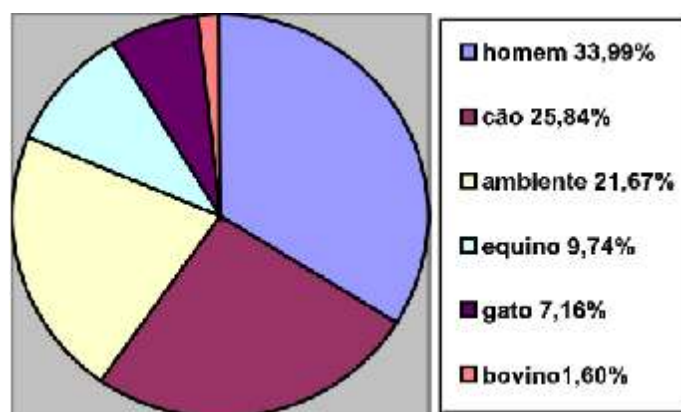


Gráfico 4. Amostras de carrapatos coletados em relação aos hospedeiros.

Do total de carrapatos coletados, 64,02% (963 exemplares) eram do gênero *Rhipicephalus sanguineus*, carrapato não envolvido na transmissão de febre maculosa, 17,02% (256) eram *Amblyomma cajennense*, 15,03% (226) *Amblyomma aureolatum* e 3,87% (69) representaram outras espécies (Tabela 1).

Tabela 1. Identificação das espécies de carrapatos adultos coletados.

Exemplares: 1504 carrapatos		
Gênero/espécie	Quantidade	
	Número	%
<i>R. sanguineus</i>	963	64,02
<i>Amblyomma cajennense</i>	256	17,02
<i>Amblyomma aureolatum</i>	226	15,03
Outras espécies*	69	3,87

**Amblyomma ovale*, *A. Longirostro*, *A. Nitens* e *B. Microplus*

Discussão

Os carrapatos possuem especificidade variável pelos hospedeiros, entretanto, os padrões de especificidades podem ser alterados com a introdução no meio ambiente de uma espécie hospedeira fisiologicamente aceitável¹¹.

A ocorrência de áreas com maior infestação por carrapatos está diretamente associada à presença dos hospedeiros primários⁹, como equinos, no caso do *Amblyomma cajennense*, e cães, *Amblyomma aureolatum* (estágio adulto), que possuem livre acesso às áreas de mata, terrenos baldios com mato alto e pastos sujos.

Isto fica demonstrado no Gráfico 2, no qual se verifica que o cão foi a espécie animal de que se coletou o maior número de amostras (confirmando sua função de "transportador", além de hospedeiro primário da fase adulta do *A. aureolatum*); e se verifica também que, além das amostras coletadas diretamente nos cavalos, um grande número de amostras foi coletado no ambiente (pastos sujos e terrenos baldios) por onde circulava esta espécie animal.

Em locais onde não houve relato de infestação observamos que não havia presença de animais domésticos; quando presentes, a maioria destes animais se encontrava restrita, sem livre acesso às áreas citadas acima (conforme ilustrado no Gráfico 1).

No município de Ribeirão Pires as duas principais espécies de carrapatos do gênero *Amblyomma* (conforme demonstrado na Tabela 1) ocorrem, praticamente, na mesma proporção, sendo alto o índice de parasitismo humano (33,99%, Gráfico 4).

Conclusão

- O *Amblyomma aureolatum*, espécie típica da Mata Atlântica, possui como hospedeiro, em seu estágio adulto, carnívoros silvestres; porém, cães domésticos com acesso a áreas de mata atuam como "transportadores", propiciando o parasitismo humano.
- O parasitismo humano, especialmente nas formas

jovens de *A. cajennense*⁹, ocorre no município provavelmente pela presença de criações irregulares de equinos, habitualmente colocados para pastar em terrenos baldios próximos às residências.

- Como não há vacina disponível e não se recomenda a antibioticoterapia profilática, a melhor medida é evitar a exposição ao carrapato em área de transmissão².
- Áreas consideradas potenciais focos de infestação devem ser capinadas.
- Os animais domésticos devem ser mantidos domiciliados e, periodicamente, tratados com carrapaticida.
- Áreas de matas e outros locais possivelmente infestados pelos vetores da doença devem ser evitados, ou, se freqüentados, fazer auto-exame a cada quatro horas¹².

Referências bibliográficas

1. Brasil. Agência Fiocruz de Notícias. Especialista responde perguntas mais comuns sobre a febre maculosa. [Boletim on-line]. Disponível em: http://www.fiocruz.br/ccs/entrevistas/elba_lemos.sp.htm [2005 nov 17].
2. São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Varicela, difteria, febre maculosa brasileira: aspectos epidemiológicos do Estado de São Paulo. **Rev. Saúde Pública**, 2003; v 37 n° 06.
3. Del Guersio VMF, Rocha MMM, Melles HHB, Lima VCL, Pignatti MG. Febre maculosa no município de Pedreira, SP, Brasil. Inquérito sorológico. **Rev. Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 1997, 30:47-52.
4. Brasil. Agência Fiocruz de Notícias. Febre maculosa: especialistas da Fiocruz explicam em coletiva os principais aspectos da doença [Boletim on-line]. Disponível em: http://www.fiocruz.br/ccs/novidades/out05/maculosa_ferp.htm [2005 nov 17].
5. Brasil. Universidade Federal de Ouro Preto. Febre maculosa **Revistada Pesquisa & Pós-graduação**, (2005 mai 10).
6. São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE). Informe Técnico II; s/data. http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/zôo/fmaculosa_doctec.html.

7. Góes EM. Febre maculosa: 42 casos suspeitos. **Diário do Grande ABC**, 10 de novembro de 2005; caderno Sete Cidades.
8. Góes EM. CCZ agilizará identificação de carrapatos. **Mais Notícias**, Ribeirão Pires, p.04, 5 novembro 2005.
9. Labruna MB, Leite RC, Gobesso AAO, Gennari SM, Kasai N. Controle estratégico do carrapato *Amblyomma cajennense* em equinos. **Ciência Rural**, 2004, 34:195-200.
10. Santos AP. Aspectos epidemiológicos da febre maculosa em uma área endêmica do município de Mogi das Cruzes (SP) e estudo em laboratório do ciclo de vida do vetor *Amblyomma aureolatum* (Acari: Ixodidae) [Dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2003. Resumo.
11. Barros-Battesti DM, Arzua M, Bechara GH. Carrapatos de importância médico-veterinária da região neotropical um guia ilustrado para identificação de espécies. Primeira edição. São Paulo: Butantan, 2006.
12. São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. Superintendência de Controle de Endemias (Sucen). Febre maculosa Informações para profissionais de saúde; 2000-2001.

Correspondência/Correspondence to:

Cirlei Aparecida Zanon Mendes Gonçalves
Rua Catarina Rios Giachello, 185, Centro, Ribeirão Pires/SP
CEP: 09400-000
Tel.: 8488-0456
E-mail: cirleizanon@uol.com.br

As Internações Hospitalares por Causas Externas no Estado de São Paulo em 2005 *Hospital Internments due to External causes in the State of São Paulo, in 2005*

Mitsuyoshi Morita¹ e Vilma Pinheiro Gawryszewski²

¹Médico Residente de Medicina Preventiva e Social da Universidade Estadual de Campinas – Unicamp, ²Grupo Técnico de Prevenção de Acidentes e Violências, do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”, da Coordenadoria de Controle de Doenças, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo – CVE/CCD/SES-SP

Resumo

A importância das causas externas como determinantes de hospitalizações vem sendo cada vez mais demonstrada. O objetivo do presente trabalho é analisar a morbidade hospitalar no sistema público de saúde decorrente dos acidentes e violências entre os residentes do Estado de São Paulo. Foram analisadas as 196.640 internações hospitalares por causas externas ocorridas no Estado de São Paulo em 2005. Para a análise de tendência foi utilizado o período de 1998 a 2005. Os dados são provenientes do Sistema de Informações Hospitalares (SIH). O coeficiente de morbidade hospitalar para o ano de 2005 foi 501,1/100.000 (119,0/100.000 para os homens e 300,6/100.000, mulheres). As faixas etárias mais velhas, com idades de 60 anos e mais, apresentaram os maiores coeficientes. As quedas representaram 48,2% das internações, os acidentes de transporte 17,1% do total, as agressões 6,9% e as lesões autoprovocadas 1,3%. A análise da série histórica mostrou uma tendência de aumento na taxa de incidência de internação por estas causas de 9,3% entre 1998 e 2005, especialmente devido ao crescimento das quedas e agressões. Os resultados indicam que a prevenção dos acidentes e violências deve entrar na agenda de prioridades das diversas instâncias dos governos.

Palavras-chave: causas externas; violência; mortalidade; morbidade; trânsito; prevenção.

Abstract

The importance of external causes as determinants for hospital admission has been increasingly proved. The objective of this paper is to analyze hospital morbidity due to accidents and violence among people dwelling in the State of São Paulo admitted in the public health system. We analyzed the 196.640 hospital admissions due to external causes occurring in the State of São Paulo in 2005. In order to be able to perform tendency analysis, we analyzed the period from 1998 to 2005. Data employed was obtained from the Hospital Information System. Hospital morbidity coefficient, for the year 2005, was 501,1/100.000 (119,0/100.000 for men and 300,6/100.000 for women). The older age brackets, with people aged 60 years and older, presented the highest coefficients. Falls represented 48,2% of the hospital admissions, transportation accidents represented 17,1% of the total, aggressions registered 6,9% and self

inflicted lesions were 1,3% of the total. Analysis of the historic series showed a tendency of 9,3% increase in the rates of hospital admissions due to such causes between 1998 and 2005, especially due to the increase in falls and aggressions. Results indicate that prevention of accidents and violence must be included in the agenda of priorities of the diverse governmental instances.

Key words: external causes; violence; mortality; morbidity; traffic; prevention.

Introdução

A análise epidemiológica das hospitalizações por causas externas representa um grande desafio à saúde pública. Sua investigação encontra dificuldades em diversos pontos, tais como o preenchimento inadequado dos prontuários, sistemas de informações hospitalares com maior ênfase no faturamento e a falta de integração destes com os sistemas de saúde público e privado. Os obstáculos devem ser estudados e superados, pois é significativo o impacto social da morbi-mortalidade por estas causas e a produção de informações a partir de dados apresenta-se como um ponto de partida importante para a elaboração de estratégias de enfrentamento, que devem envolver diversas áreas.

Em 2005, verificou-se que as internações por estas causas no sistema público de saúde geraram um custo de aproximadamente R\$ 157 milhões, situando-se em 3º lugar por custo, embora tenham representado a 6ª causa de internações¹. Em 1997, estimou-se que os custos hospitalares por causas externas no Brasil situaram-se em torno de 0,07% do Produto Interno Bruto (PIB) e cada internação apresenta um gasto por dia 60% maior que a média paga pelo SUS².

Este trabalho tem como objetivo descrever a morbidade hospitalar por causas externas entre a população residente no Estado de São Paulo, em 2005, e faz parte da atualização da análise e divulgação de dados do Grupo Técnico de Prevenção de Acidentes e Violências do Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac", órgão da Coordenadoria de Controle de Doenças, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (GTPAV/CVE/CCD/SES-SP).

Metodologia

O banco de dados utilizado foi o Sistema de Internações Hospitalares do Sistema Único de Saúde

(SIH/SUS), construído com os dados que compõem a Autorização de Internação Hospitalar (AIH), documento obrigatório nas internações realizadas pelo SUS. Atualmente, esse banco contém os códigos relativos ao tipo de causa externa, além da natureza da lesão (acessíveis desde 1992). Ele é disponibilizado para a SES-SP pela Fundação Seade (Sistema Estadual de Análise de Dados). Foram selecionados os casos classificados no Capítulo XIX e XX da Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, Décima Revisão, seja no diagnóstico principal ou no diagnóstico secundário³. As variáveis demográficas analisadas foram sexo e faixa etária. Os tipos de causas externas analisadas foram as seguintes: acidentes de transporte (V01 a V99), quedas (W00 a W19), lesões autoprovocadas (X60 a X84) e agressões (X85 a Y09). Todos os demais códigos foram compilados na categoria de outras causas externas. As taxas foram calculadas por 100.000 habitantes. Os dados populacionais para a construção dessas taxas foram baseados nos Censos de 1991 e 2000, disponibilizados no site do Datasus⁴.

Resultados

No ano de 2005, o grupo das causas externas representou a 5ª causa de internação nos hospitais públicos e conveniados que compõem o Sistema Único de Saúde (SUS) no Estado de São Paulo, conforme demonstrado na Tabela 1, responsável por 10% do total de internações, com um coeficiente de internação de 501,1/100.000 habitantes. Porém, foi observada variação segundo o sexo da vítima, uma vez que entre os homens as causas externas ocuparam o 2º lugar como causa de internação (12,9% do total), com uma incidência de 709,8/100.000 homens, atrás apenas das doenças do aparelho respiratório. Já nas mulheres, as causas externas ocuparam o 7º lugar (6,6% do total) de internações, com uma incidência de 300,6/100.000.

Tabela 1. Internações segundo capítulos do CID 10 (nº, % e coeficiente/100.000). Estado de São Paulo, 2005.

Capítulo da CID 10	Nº	%	Coef.
1. Doenças do aparelho circulatório	267.389	13,6	681,4
2. Doenças do aparelho respiratório	251.188	12,7	640,1
3. Transtornos mentais e comportamentais	211.933	10,7	540,1
4. Doenças do aparelho digestivo	207.094	10,5	527,8
5. Causas externas de morbidade e mortalidade	196.640	10,0	501,1
6. Doenças do aparelho geniturinário	154.012	7,8	392,5
7. Neoplasias (tumores)	137.475	7,0	350,3
8. Algumas doenças infecciosas e parasitárias	111.166	5,6	283,3
9. Doenças do sistema nervoso	79.599	4,0	202,9
10. Doenças sistema ósteo-muscular e tecido conjuntivo	62.929	3,2	160,4
11. Doenças endócrinas nutricionais e metabólicas	55.481	2,8	141,4
12. Algumas afecções originadas no período perinatal	46.277	2,3	117,9
13. Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outra parte	41.627	2,1	106,1
14. Contatos com serviços de saúde	39.625	2,0	101,0
15. Doenças da pele e do tecido subcutâneo	34.491	1,7	87,9
16. Doenças do olho e anexos	26.048	1,3	66,4
17. Malformações congênitas, deformidades e anomalias cromossômicas	25.423	1,3	64,8
18. Doenças do sangue e dos órgãos hematopoéticos e alguns transtornos imunitários	17.004	0,9	43,3
19. Doenças do ouvido e da apófise mastóide	7.225	0,4	18,4
Total	1.972.626	100,0	5027,2

Série histórica

A análise da série histórica, considerando o período de 1998 a 2005, mostrou uma tendência de aumento na incidência de internação por estas causas de 9,3% no período. Em 2000 e 2001 estes coeficientes decresceram, conforme observado na Figura 1, mantendo-se em crescimento desde então. Este crescimento variou fortemente segundo o tipo de causa externa: os acidentes de transporte apresentaram uma variação na incidência de 3,7%, enquanto as quedas não-intencionais aumentaram em 21,1% e as agressões em 48%.

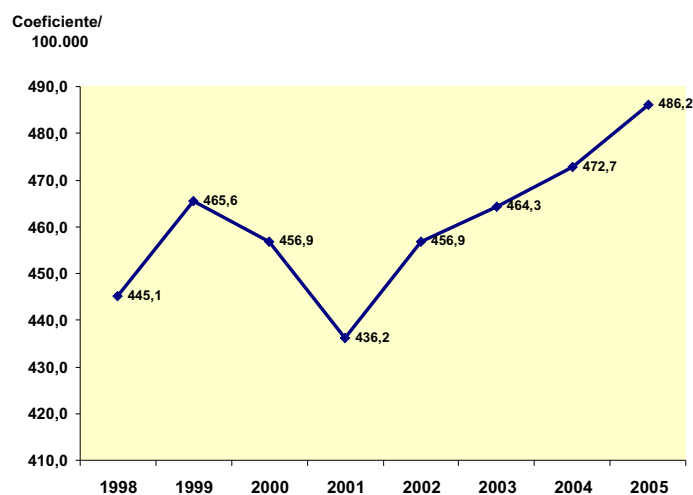


Figura 1. Série histórica da incidência de internação por causas externas no Estado de São Paulo, 1998 a 2005.

Sexo, idade e tipo de causa externa

A incidência em relação ao sexo e idade é demonstrada na Figura 2. Observa-se que os homens apresentam coeficientes maiores em quase todas as faixas etárias, sendo esta diferença mais acentuada entre as vítimas com idades entre 5 e 49 anos. A partir desta idade ocorre uma tendência de diminuição nesta diferença segundo o sexo, sendo que as taxas na população feminina superam as masculinas a partir dos 80 anos de idade.

Nos homens, o risco de internação por causa externa para a faixa etária de 80 anos e mais é 5,1 vezes maior que para os menores de um ano. Nas mulheres, esta variação foi ainda maior, cerca de 8,4 vezes. Considera-se que este risco aumentado é decorrente, principalmente, das quedas não-intencionais, como será visto mais adiante.

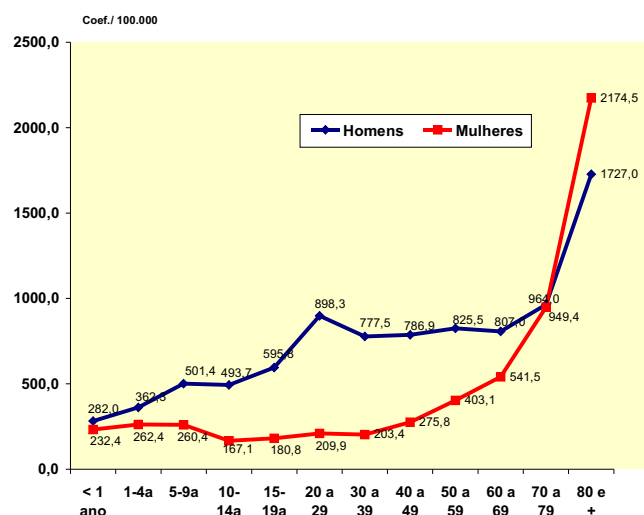


Figura 2. Distribuição da incidência de internação por causas externas segundo sexo e idade. Estado de São Paulo, 2005.

Em relação aos tipos de causas externas, as quedas não-intencionais representaram quase a metade das hospitalizações (responsáveis por 48,2% do total), seguidas pelo grupo classificado como outras causas externas (21,5% do total), no qual os procedimentos médico-cirúrgicos, seqüelas de causas externas e queimaduras se destacam. Os acidentes de transporte representaram 17,1% do total, as agressões 6,9% e as lesões autoprovocadas 1,3%.

A Figura 3 mostra uma tendência de crescimento de hospitalizações por quedas e agressões com o aumento da idade. No entanto, em relação aos acidentes de transporte observou-se um pico de internações na faixa etária dos 20 a 29 anos. Duas considerações importantes devem ser feitas. A primeira é o aumento do risco de

internação por lesões decorrentes de quedas não-intencionais na idade de 80 anos e mais, que é 8,4 vezes maior que para os menores de 1 ano. E a segunda é que as taxas de internações decorrentes de agressões na faixa de 80 anos e mais superam as de internações por acidentes de transporte.

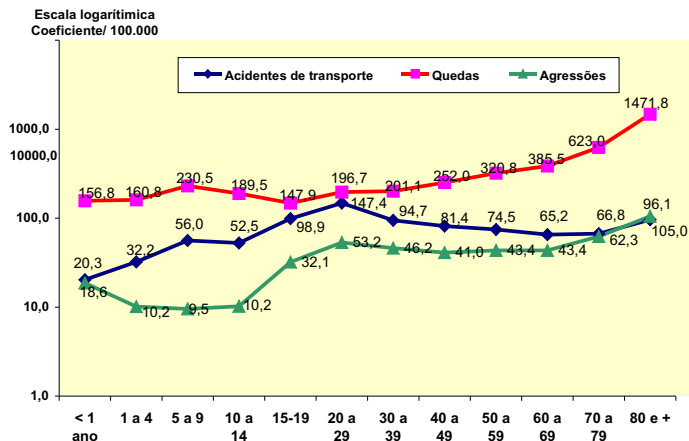


Figura 3. Distribuição da incidência de internação segundo tipo de causa externa e faixa etária. Estado de São Paulo, 2005.

Analisando-se as quedas por sexo e idade verificou-se que os homens apresentam coeficientes maiores até os 69 anos; a partir desta idade as mulheres apresentam maiores taxas para internação segundo este tipo de causa externa (Figura 4).

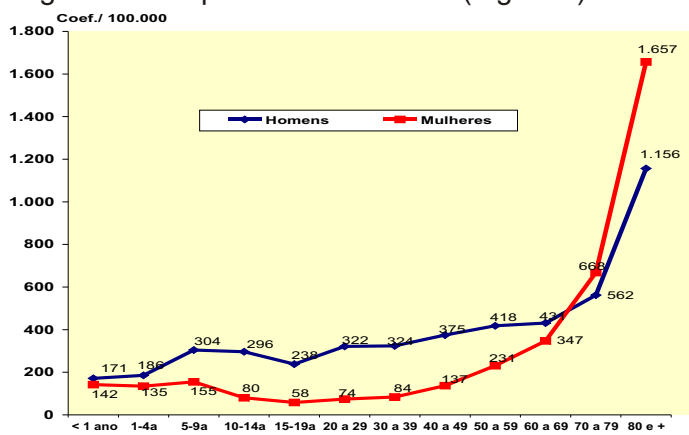


Figura 4. Distribuição da incidência de internação por quedas segundo sexo e faixa etária. Estado de São Paulo, 2005.

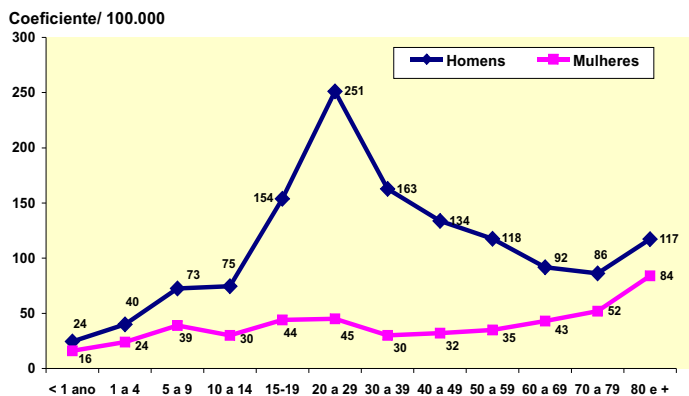


Figura 5. Distribuição da incidência de internação por acidentes de transporte segundo sexo e faixa etária. Estado de São Paulo, 2005.

Letalidade

Buscou-se medir a taxa de letalidade hospitalar como um indicador de gravidade do tipo de causas externa. As agressões apresentaram a maior taxa de letalidade hospitalar (6,6%), seguidas pelos acidentes de transporte (4,8%) e lesões autoprovocadas (3,7%). Quando esta letalidade é analisada segundo sexo, pode ser observado que nas mulheres esta ordem foi mantida: agressões (6,1%), acidentes de transporte (4,9%) e lesões autoprovocadas (2,2%). Porém, nos homens as agressões ficaram com 6,8%, lesões autoprovocadas com 5,2% e acidentes de transporte com 4,7%. Nos homens, a maior letalidade por lesões autoprovocadas foi observada na faixa etária dos 20 a 39 anos.

Distribuição geográfica

A Tabela 2 mostra a distribuição dos coeficientes de internações segundo as Direções Regionais de Saúde (DIRs), tendo sido observado que 11 delas apresentaram valores maiores que a média do Estado de São Paulo.

Tabela 2. Distribuição da incidência de internação por causas externas segundo Direção Regional de Saúde. Estado de São Paulo, 2005.

DIR	Coef. / 100.000
Marília	750,9
São José do Rio Preto	684,6
Barretos	627,1
Ribeirão Preto	619,4
Bauru	604,1
São João da Boa Vista	600,6
Botucatu	585,9
Araçatuba	567,0
Assis	551,5
Araraquara	550,1
Santos	541,8
Estado de São Paulo	497,5
Franca	486,3
Sorocaba	477,2
Mogi das Cruzes	465,5
São Paulo	455,9
Campinas	450,9
Osasco	441,0
Taubaté	432,7
Piracicaba	431,5
São José dos Campos	422,0
Santo André	393,6
Presidente Prudente	381,7
Franco da Rocha	331,9
Registro	310,9

Discussão

A diminuição (-3,7%) nas taxas de internações por acidentes de transporte entre 1998 e 2005 correlaciona-se com a redução das taxas de mortalidade por este tipo de causa externa, observada nos últimos anos⁵. A tendência reflete, possivelmente, as medidas que vêm sendo tomadas na segurança viária, tais como o estabelecimento do Código de Trânsito Brasileiro, a maior fiscalização, obrigatoriedade do uso do cinto de segurança, campanhas de conscientização da população, maior número de itens de segurança nos veículos e melhor desenho das estradas, entre outras. Porém, é preciso avançar ainda mais na prevenção, o que necessita de uma abordagem multidisciplinar e intersetorial.

Por outro lado, esta tendência decrescente não é verificada em relação às quedas e agressões. O aumento da morbidade hospitalar decorrente de quedas, provavelmente, reflete o envelhecimento geral da população brasileira e a maior incidência entre as mulheres idosas deve-se, possivelmente, à maior longevidade do sexo feminino⁶, portanto mais vulneráveis. Ressalte-se que este é um fenômeno mundial, cujas medidas de prevenção apresentam impacto positivo significativo^{7,8,9}.

As quedas na mortalidade por homicídios e o crescimento das internações por agressões, um fenômeno ainda não amplamente conhecido e investigado, são consistentes com os dados divulgados pela Secretaria de Segurança Pública do Estado de São Paulo, que também demonstraram queda nos homicídios e aumento das lesões corporais. Também merece maior aprofundamento o fato dos idosos com 80 anos e mais apresentarem incidências de internação por agressões maiores que pelos acidentes de transporte.

Chama atenção o fato de algumas Regionais de Saúde do Interior paulista apresentarem incidências muito superiores às de São Paulo. A análise foi realizada segundo DIR de residência, portanto, os municípios de Marília, São José do Rio Preto, Ribeirão Preto e Botucatu, por contarem com serviços médicos de referência, podem receber maior demanda de pacientes vítimas de traumas. Cabe ressaltar que entre as limitações da análise dos dados de morbidade no Brasil encontra-se o fato de que eles são fortemente influenciados pela oferta de serviços.

Como outras limitações deste estudo, pode ser citado o fato de que este banco não inclui os casos atendidos em hospitais não conveniados com o Sistema Único de Saúde (no entanto, a literatura indica que o volume de internações no SUS pode minimizar algumas dessas falhas) e a não-

validação da qualidade desta informação, o que deve acontecer também com os outros agravos.

É importante ressaltar que, pela magnitude aqui apresentada, a prevenção dos acidentes e violências deve entrar na agenda de prioridades das diversas instâncias dos governos, não sendo assunto somente para a saúde pública, mas para outras instituições envolvidas, como a Segurança Pública, Educação e Promoção Social, bem como é interesse de todos os cidadãos. Espera-se que estudos deste tipo forneçam as bases científicas para a adoção de políticas de prevenção e melhoria da atenção prestada a essas vítimas.

Referências bibliográficas

1. Gawryszewski VP, Pellini ACG, Hidalgo N, Valencich DMO e Brumini R. O Impacto dos Acidentes e Violências nos Gastos da Saúde. **Bepa**, 2006 [Boletim on-line]. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa27_violencia.htm.
2. Iunes RF. Impacto Econômico das Causas Externas no Brasil. **Rev. Saúde Pública**, 1997; 31 (4 Suplemento).
3. OMS. Organização Mundial da Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde 10ª Revisão. Centro Colaborador da Organização Mundial da Saúde para a Classificação de Doenças em Português. São Paulo 1995.
4. Ministério da Saúde. Datasus. Disponível em: www.datasus.gov.br. [Acesso em 30/10/2006].
5. Gawryszewski VP, Hidalgo N e Valencich DMO. A Queda nas Taxas de Homicídios no Estado de São Paulo e Apresentação dos Dados de Mortalidade por Causas Externas em 2004. **Bepa**, 2005 [Boletim on-line]. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa21_externa.htm.
6. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da População. [Boletim on-line]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/>. [Acesso em 31/10/2006].
7. Binder S. Injuries among older adults: the challenge of optimizing safety and minimizing unintended consequences. **Injury Prevention**, 2002; 8 (Suppl IV):iv2-iv4.

8. Robertson MC, Campbell AJ, Gardner MM e Devlin N. Preventing injuries in older people by preventing falls: a meta-analysis of individual-level data. **J. Am. Geriatr. Soc.**, 2002; 50(5):905-11.
9. Rossignol M, Moride Y, Perreault S, Boivin JF,

Ste-Marie LG, Robitaille Y, Poulin de Courval L, Fautrel B. Recommendations for the prevention of osteoporosis and fragility fractures. International comparison and synthesis. **In. J. Technol. Assess. Health. Care**, 2002;18(3):597-610.

Correspondência/Correspondence to:

Divisão de Doenças Crônicas Não-Transmissíveis
Av. Dr. Arnaldo, 351, 6º andar, sala 609 – Cerqueira César – São Paulo/SP
CEP: 01246-901
E-mail: dvcnt@cve.saude.sp.gov.br
violencias@saude.sp.gov.br

Imunoprofilaxia para Varicela

Varicella immuneprophylaxis

Divisão de Imunização, Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória/CVE/CCD/SES-SP

1. Introdução

A varicela (catapora) é uma doença altamente contagiosa causada pelo vírus varicela-zoster, caracterizada pela presença de febre e vesículas disseminadas em todo o corpo, que evoluem para crostas até a cicatrização. A transmissão pessoa a pessoa ocorre por contato direto com as lesões de pele e por disseminação aérea de partículas virais (aerossóis). O período de maior transmissibilidade inicia-se dois dias antes do aparecimento das vesículas e perdura enquanto houver vesículas. O período de incubação é, em média, de 14 a 16 dias (varia de 2 a 3 semanas)¹.

Nas crianças saudáveis, geralmente, é uma doença autolimitada, com duração de 4 a 5 dias; em adolescentes e adultos geralmente é mais exuberante. As complicações podem ser: infecção secundária das lesões de pele, pneumonia, encefalite, complicações hemorrágicas, hepatite, artrite, Síndrome de Reye e infecção invasiva grave por estreptococos do grupo A, podendo levar a óbito. É importante ressaltar que indivíduos imunodeprimidos poderão apresentar quadros mais graves da doença.

A vacina contra a varicela é um produto atenuado em células diplóides humanas, derivada da cepa OKA. Essa cepa foi isolada no Japão no início da década de 1970 e foi aprovada para comercialização em 1984⁴.

Apesar da varicela acometer as mais variadas faixas etárias, estudos de soroprevalência realizados no Brasil e no município de São Paulo apontam que até os 5 anos de idade cerca de 50% das crianças ainda não tiveram varicela. Pode ocorrer durante o ano todo, porém observa-se um aumento do número de casos no período que se estende do fim do inverno até a primavera (agosto a novembro).

Em 2003, foram notificados 51.259 casos de varicela no Estado de São Paulo, sendo 60% (31.055 casos) em menores de 4 anos; nesta mesma faixa etária foram constatados 43 óbitos de um total de 60 (71,6%). Em 2004 e 2005, contabilizaram-se 9.078 casos/27 óbitos e 29.307 casos/32 óbitos de varicela, respectivamente (http://www.cve.saude.sp.gov.br/html/resp/vari_tab.htm).

Nas creches, a incidência da varicela é maior do que em crianças da população geral. As manifestações clínicas dos casos secundários geralmente são mais intensas que o caso índice e a taxa de mortalidade, mais elevada em comparação com as crianças que não frequentam estes estabelecimentos.

A vacina contra varicela está disponível nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIES), desde 1999, para vacinação de pacientes suscetíveis à varicela e que serão submetidos a transplante de órgãos sólidos; profissionais de saúde; bloqueio em hospitais etc. A partir de 2003, no Estado de São Paulo, passou a ser incluída como uma das medidas de controle de varicela em creches.

2. Composição

2.1. varivax® (Laboratório Merck)

Cada dose contém pelo menos 1350 PFU (unidades formadoras de placa), sacarose, gelatina hidrolisada, cloreto de sódio, L-glutamato monossódico, fosfato dibásico de sódio, fosfato monobásico de potássio, cloreto de potássio.

2.2. varilrix® (Laboratório GlaxoSmithKline)

Cada dose contém pelo menos 10^{3,3} PFU, suplemento de aminoácidos, albumina humana, lactose, sulfato de neomicina, sorbitol e manitol.

2.3. Varicela Biken (Aventis Pasteur)

Cada dose tem pelo menos 1000 PFU, sacarose purificada, hidrolisado de gelatina, glutamato de sódio, kanamicina e eritromicina.

3. Dose, via de administração e conservação

Cada dose equivale a 0,5 ml e deve ser administrada pela via subcutânea. Após a sua reconstituição deve ser administrada imediatamente. Os produtos disponíveis, atualmente, podem ser conservados em geladeira comum, entre +2°C e 8°C.

4. Imunogenicidade, eficácia e duração da proteção^{1,7}

Em um estudo, após a vacinação de 6.889 crianças entre 12 meses e 12 anos, observou-se uma soroconversão de 97%. A eficácia dessa vacina contra infecção é de 90% e 95% contra doença grave.

Estudos realizados no Japão mostraram que cerca de 7 a 10 anos após a vacinação, 97% das crianças vacinadas apresentavam títulos semelhantes às pessoas que apresentaram varicela. Um estudo de acompanhamento de 20 anos revelou que os níveis de anticorpos foram maiores do que os observados há dez anos, provavelmente devido à exposição ao vírus selvagem.

5. Esquema de aplicação

5.1. Varivax®

- Crianças de 12 meses a 12 anos: dose única.
- A partir de 13 anos: duas doses com intervalo de 4 a 8 semanas.

5.2. Varilrix®⁵

- Crianças a partir de 9 meses de idade: dose única.
- A partir de 13 anos: duas doses com intervalo de 4 a 8 semanas.

5.3. Varicela Biken®

- Dose única a partir dos 12 meses de idade.

6. Contra-indicações⁷

- imunodeficiência congênita ou adquirida;
- neoplasia maligna;
- uso de corticóide em altas doses (equivalente a prednisona na dose de 2 mg/kg/dia para crianças e de 20 mg/dia ou mais para adultos, por mais de duas semanas), ou submetidas a terapêuticas imunossupressoras;
- durante a gestação e
- reação anafilática em dose anterior.

7. Precauções

- Crianças imunocompetentes que apresentarem lesões cutâneas pós-vacina devem evitar contato apenas com pacientes de risco para varicela: recém-nascidos, gestantes e imunodeprimidos. A possibilidade de o indivíduo vacinado

transmitir o vírus vacinal é muito rara. O risco de transmissão está diretamente associado à presença de lesões cutâneas e menos de 5% das pessoas imunocompetentes apresentam lesões após a vacinação. Não se preconiza o uso de imunoglobulina específica (VZIG) para os pacientes dos grupos de risco suscetíveis à varicela que tiveram contato com pessoas vacinadas, pois a possibilidade de transmissão do vírus vacinal é baixa.

- Evitar a utilização de salicilatos em crianças até seis semanas após a vacinação, devido à associação com Síndrome de Reye.

8. Vacinação simultânea

Pode ser administrada simultaneamente com qualquer vacina do Programa Nacional de Imunizações (PNI), do Ministério da Saúde. No entanto, em relação à vacina tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola) e febre amarela, caso não seja administrada no mesmo dia, recomenda-se aguardar um intervalo de um mês.

9. Eventos adversos

Cerca de 25% dos vacinados poderão apresentar reação local e menos de 5% erupção cutânea, que pode ocorrer até um mês após a aplicação (caracteriza-se por 2 a 5 vesículas de curta duração, 1 a 2 dias).

10. indicações³

10.1. Vacinação

A) Pré-exposição (indicações válidas para as pessoas suscetíveis a varicela):

- profissionais de saúde, imunocompetentes, que trabalham em setores hospitalares com pacientes imunodeprimidos;
- pessoas e familiares, imunocompetentes, que residem ou cuidam de pacientes imunocomprometidos;
- pessoas com leucemia linfocítica aguda, desde que estejam em remissão há um ano, com linfócitos $>700/\text{mm}^3$, contagem de plaquetas $>100.000/\text{mm}^3$, poderão ser vacinadas;
- imunocompetentes que serão internados em enfermaria onde haja caso de varicela;
- antes da quimioterapia, em protocolos de pesquisa;
- nefropatas crônicos;

- síndrome nefrótica: crianças com síndrome nefrótica, em uso de baixas doses de corticóide (<2mg/kg de peso/dia até um máximo de 20 mg/dia de prednisona ou equivalente), ou para aquelas em que o corticóide tiver sido suspenso duas semanas antes da vacinação;
 - pessoas que serão submetidas à transplante de órgãos sólidos (fígado, rins, coração, pulmão e outros), pelo menos três semanas antes do ato cirúrgico, desde que não estejam imunocomprometidos;
 - doadores de órgãos sólidos e medula óssea;
 - receptores de transplante de medula óssea: uso restrito, sob a forma de protocolo para pacientes transplantados há 24 meses ou mais;
 - pacientes infectados pelo HIV, imunocompetentes, assintomáticos ou oligossintomáticos (categoria (A1 e N1));
 - pacientes com deficiência isolada de imunidade humoral e imunidade celular preservada;
 - doenças dermatológicas crônicas graves, tais como ictiose, epidermólise bolhosa, psoríase, dermatite atópica grave e outras assemelhadas;
 - uso crônico de ácido acetil salicílico (suspender uso por seis semanas após a vacinação);
 - asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas e
 - trissomias.
- B) Pós-exposição:
- Para controle de surto em ambiente hospitalar e controle de surto em creches no Estado de São Paulo.

10.2. Imunização passiva contra a varicela (VZIG)

A imunoglobulina específica é preparada a partir do soro de pacientes que apresentaram zoster e contém elevados títulos de anticorpos. Esta imunoglobulina deverá ser administrada até 96 horas do contato com o caso índice, na dose de 125UI para cada 10 kg de peso (dose mínima de 125UI e dose máxima de 625UI)⁹.

VZIG está indicado para os seguintes comunicantes de varicela ou herpes zoster disseminado (acometimento de mais de um dermatomo):

- imunocomprometidos;
- gestantes suscetíveis, devido ao risco de complicação materna;
- RNs de mães que apresentam varicela nos últimos cinco dias antes e até 48 horas após o parto;
- RNs prematuros \geq 28 semanas de gestação, cuja mãe não teve varicela e

- RNs <28 semanas de gestação, independente de história materna de varicela.

Obs.: Nas situações de controle de surto em hospitais, mesmo utilizando a imunoglobulina hiperimune, é importante lembrar que existe a possibilidade de que um pequeno percentual de pessoas desenvolva a doença, além de prolongar o período de incubação.

11. Imunoprofilaxia em surtos

A varicela não é uma doença de notificação compulsória em casos isolados, porém os surtos decorrentes deste agravo em hospitais, creches, pré-escolas, escolas e comunidade em geral devem ser notificados e registrados no Sistema de Informação Nacional dos Agravos de Notificação (Sinan).

A vacina contra varicela, para utilização em surtos, está disponível apenas para bloqueio em ambiente hospitalar e controle em creches (pública ou privada).

11.1 Ambiente hospitalar

- Vacina contra varicela para as pessoas imunocompetentes suscetíveis (pacientes, acompanhantes e profissionais de saúde), até 120 horas após o contato com o caso índice (vacinação de bloqueio)⁶.
- Imunoglobulina humana antivaricela-zoster para as crianças menores de 9 meses de idade*, gestantes suscetíveis e imunocomprometidos, até 96 horas após o contato com o caso índice.

**Nota: Não havendo disponibilidade da vacina Varilrix (GSK), utilizar VZIG para crianças menores de um ano de idade.*

Obs.: Nas situações de controle de surto em hospitais, mesmo utilizando a vacina, é importante lembrar que existe a possibilidade de que um pequeno percentual de pessoas desenvolva a doença.

COMUNICANTES: com contato íntimo e prolongado, por mais de uma hora, em ambiente fechado.

SUSCETÍVEIS: sem referência de ter tido a doença (diagnóstico clínico ou informação verbal) ou não ter sido vacinado.

11.2 Em creches

Considerando que a varicela em crianças que freqüentam creches pode ser mais grave, a vacina contra a doença está indicada a partir da ocorrência do primeiro caso, no período máximo de até quatro semanas do último caso. Serão vacinadas as crianças na faixa etária de 9 meses a 5 anos, 11 meses e 29 dias idade, suscetíveis para varicela^{2,8,10}.

Nota: há estudos publicados comprovando que a vacina Varilrix® (laboratório GSK) apresenta soro-conversão quando aplicada aos 9 meses de idade. Portanto, só utilizaremos a vacina a partir dos 9 meses de idade quando for deste laboratório.

Instruções

1. Identificar o número de crianças entre 9 meses e 5 anos de idade (5 anos, 11 meses e 29 dias) que não tiveram varicela e que freqüentaram a instituição nas últimas quatro semanas, a partir da identificação dos casos, independente do número de horas que a criança permaneceu na instituição.
2. Identificar o número de funcionários desta instituição que não tiveram varicela e tiveram contato com os casos.
3. Identificar o número de pessoas imunocomprometidas e as gestantes suscetíveis que tiveram contato com os casos. Anotar o peso para cálculo da dosagem da imunoglobulina específica (VZIG).
4. Aplicar a imunoglobulina específica dentro do período hábil para bloqueio das manifestações clínicas (96 horas).
5. Monitorar o aparecimento de casos novos.
6. Recomenda-se não aceitar matrículas de crianças suscetíveis até que tenham decorridos 21 dias do último caso. Na impossibilidade, vacinar a criança antes da admissão.
7. Após 21 dias sem novos casos considera-se o surto controlado.

Destaque-se que:

- os surtos de varicela devem ser registrados no Sinan/BNS (Boletim de Notificação de Surtos);
- tendo em vista a oportunidade de notificação dos surtos e a efetivação das medidas de controle (vacinação em creches), orienta-se a utilização do instrumento, anexo, para registro e notificação rápida de surtos, que deverá ser enviado,

corretamente preenchido e legível, o mais breve possível à Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória;

- as crianças com varicela deverão ficar no seu domicílio por sete dias ou até que todas as lesões tenham evoluído para crosta e
- as doses aplicadas devem ser anotadas na carteira de vacinação e constar do API.

Referências bibliográficas

1. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *In: Peter G, ed. Red Book. Report of the Committee on Infectious Disease, 24 ed., Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 1997.*
2. Baldacci ER e Vico ESR. Mortalidade por varicela em crianças atendidas em creche. *Pediatria São Paulo* 2001; 23(3):213-6.
3. Brasil. Manual dos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais/elaborado pelo Comitê Técnico Assessor de Imunizações do Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde: Fundação Nacional de Saúde, 2005.
4. Bricks LF. Principais questões relacionadas à imunização contra varicela-zoster: atualização. *Imunizações* 1998;2(3):86-100.
5. Bricks LF, Sato HK e Oselka GW. Varicella vaccines and measles, mumps, rubella and varicella vaccine. *J. Pediatr.*, 2006; 82 (3Suppl): S101-8.
6. CDC. Immunization of health-care workers: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR*, 1997; 46 (RR-18):1-43.
7. CDC. Prevention of varicella: update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, 1999; 48:1-5.
8. Clemens SAC, Azevedo T, Fonseca JC, Silva AC, Silveira TR, Clemens R. Soroepidemiologia da varicela no Brasil-resultados de um estudo prospectivo transversal. *Jornal de Pediatria* 1999; 75(6): 433-41.
9. Gershon, AA; Takahashi e M; White, CJ. Varicella Vaccine. *In Plotkin, AS; Orenstein, WA Vaccine, 4rd Ed, 2004. W B Saunders Company. Philadelphia. pg 475- 507.*
10. Yu ALF, Costa JM, Amaku M, Pannuti CS, Souza VAUF, Zanetta DMT, Burattini MN, Massad E e Azevedo RS. Three year seroepidemiological study of varicella-zoster virus in São Paulo, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop.*, 2000;42(3):125-8.

Correspondência/Correspondence to:

Divisão de Imunização e Divisão de Doenças de Transmissão Respiratórias
Av. Dr. Arnaldo, 351 – 1º andar – sala 115 – CEP: 01246-902 – São Paulo (SP)
E-mail: dvimuni@saude.sp.gov.br
E-mail: dvresp@saude.sp.gov.br

3º Seminário de Saúde da População Negra do Estado de São Paulo

A Secretaria de Estado da Saúde e o Conselho de Participação e Desenvolvimento da Comunidade Negra do Estado de São Paulo realizam no dia 12 de dezembro em Ribeirão Preto o 3º Seminário Estadual de Saúde da População Negra e o 2º. Seminário Regional de Saúde da População Negra de Ribeirão Preto.

O evento pretende reunir gestores, profissionais de saúde, além de representantes de entidades ligadas ao movimento negro e outros movimentos sociais, para discutir temas como iniquidade raciais em saúde, anemia falciforme e humanização no atendimento com enfoque étnico/racial.

Os interessados devem se inscrever, gratuitamente no site <http://www.saude.sp.gov.br/agenda> O encontro encerrará as atividades realizadas pelo Governo do Estado de São Paulo no âmbito da saúde da população negra no ano de 2006.

O seminário será no Centro de Convenções de Ribeirão Preto - Rua Bernardino de Campos, 999 Centro., das 10 às 16h30.

Investigação de Surto Utilizando o Aplicativo Epi Info Windows

A Divisão de Desenvolvimento de Métodos de Pesquisa e Capacitação em Epidemiologia do Centro de Vigilância Epidemiológica, realizará o 1º CBVE de Investigação de Surto no Aplicativo Epi Info Windows no período de 19 a 23 de março de 2007.

Este curso, planejado e avaliado em parceria com a Gerência Técnica de Doenças Emergentes e Reemergentes – que desenvolveu o material instrucional – da Secretaria de Vigilância em Saúde do MS e adaptado à demanda e à situação do Estado de São Paulo, objetiva instrumentalizar os profissionais de Vigilância Epidemiológica a realizar a investigação epidemiológica, trabalhar os resultados obtidos no aplicativo Epi Info Windows e analisar a situação epidemiológica investigada.

Ainda para o ano de 2007 estão programados outros 15 cursos, sendo, mais um, para a formação de monitores e os demais dirigidos para os profissionais que trabalham com vigilância epidemiológica nas regionais e municípios.

Correspondência/Correspondence to:

Núcleo de Comunicação
Av. Dr. Arnaldo, 351 – 1º andar – sala 135 – CEP: 01246-902 – São Paulo, SP, Brasil
Fone/fax: (11) 366-8823/24/25
E-mail: bepa@saude.sp.gov.br

Instruções aos Autores

O **Boletim Epidemiológico Paulista (Bepa)** publicação mensal da Coordenadoria de Controle de Doenças, órgão da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CCD/SES-SP) veicula artigos relacionados aos agravos à saúde pública ocorridos nas diversas áreas de controle, assistência e diagnóstico laboratorial do Sistema Único de Saúde de São Paulo (SUS-SP). Além de disseminar informações entre os profissionais de saúde de maneira rápida e precisa, o Bepa tem como objetivo incentivar a produção de trabalhos que subsidiem as ações de prevenção e controle de doenças na rede pública, apoiando, ainda, a atuação dos profissionais do sistema de saúde privado, promovendo a atualização e o aprimoramento de ambos.

Os documentos que podem ser publicados neste boletim estão divididos nas seguintes categorias:

1. **Artigos originais** – destinados à divulgação de resultados de pesquisa original inédita, que possam ser replicados e/ou generalizados. Devem ter de 2.000 a 4.000 palavras, excluindo tabelas, figuras e referências.

2. **Revisão** – Avaliação crítica sistematizada da literatura sobre assunto relevante à saúde pública. Devem ser descritos os procedimentos adotados, esclarecendo a delimitação e limites do tema. Extensão máxima: 5.000 palavras.

3. **Comunicações breves** – São artigos curtos destinados à divulgação de resultados de pesquisa. No máximo 1.500 palavras, uma tabela/figura e cinco referências.

4. **Informe epidemiológico** – Textos que têm por objetivo apresentar ocorrências relevantes para a saúde coletiva, bem como divulgar dados dos sistemas de informação sobre doenças e agravos. Máximo de 3.000 palavras.

5. **Informe técnico** – Trabalhos que têm por objetivo definir procedimentos, condutas e normas técnicas das ações e atividades desenvolvidas no âmbito da saúde coletiva. No máximo 5.000 palavras.

A estrutura dos textos produzidos para a publicação deverá adequar-se ao estilo Vancouver, cujas linhas gerais seguem abaixo.

• **Página de identificação** – Título do artigo, conciso e completo, em Português e Inglês; nome completo de todos os autores; indicação da instituição à qual cada autor está afiliado; indicação do autor responsável pela troca de correspondência; se subvencionado, indicar nome da agência de fomento que concedeu o auxílio e respectivo nome do processo; se foi extraído de dissertação ou tese, indicar título, ano e instituição em que foi apresentada.

• **Resumo** – Todos os textos, à exceção dos

• **Informes técnicos**, deverão ter resumo em Português e em Inglês (*Abstract*), dimensionado entre 150 palavras (**comunicações breves**) e no máximo 250 palavras (**artigos originais, revisões, atualizações e informes epidemiológicos**). Para os artigos originais, o resumo deve destacar os propósitos do estudo, procedimentos básicos adotados (seleção de sujeitos de estudo ou animais de laboratório, métodos analíticos e observacionais), principais descobertas e conclusões. Devem ser enfatizados novos e importantes aspectos do estudo ou das observações. Uma vez que os resumos são a principal parte indexada do artigo em muitos bancos de dados eletrônicos, e a única parte que alguns leitores lêem, os autores precisam lembrar que eles devem refletir, cuidadosamente, o conteúdo do artigo. Para os demais textos, o resumo deve ser narrativo, mas com as mesmas informações.

• **Descritores (unitermos ou palavras-chave)** – Seguindo-se ao resumo, devem ser indicados no mínimo três e no máximo dez descritores do conteúdo, que têm por objetivo facilitar indexações cruzadas dos textos e podem ser publicados juntamente com o resumo. Em Português, os descritores deverão ser extraídos do vocabulário “Descritores em Ciências em Saúde” (DeCS), da Bireme. Em Inglês, do “Medical Subject Headings” (Mesh). Caso não sejam encontrados descritores adequados à temática abordada, termos ou expressões de uso corrente poderão ser empregados.

• **Introdução** – Contextualiza o estudo, a natureza dos problemas tratados e sua significância. A introdução deve ser curta, definir o problema estudado, sintetizar sua importância e destacar as lacunas do conhecimento abordadas.

• **Metodologia (Métodos)** – A metodologia 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 seqüência lógica no texto, tabelas e figuras, colocando as descobertas principais ou mais importantes primeiro. Os resultados encontrados devem ser descritos sem incluir interpretações e/ou comparações. Sempre que possível, devem ser apresentados em tabelas e figuras auto-explicativas e com análise estatística, evitando-se sua repetição no texto.

- **Discussão** – Deve enfatizar os novos e importantes aspectos do estudo e as conclusões que dele derivam, sem repetir material colocado nas seções de introdução e resultados. Deve começar com a apreciação das limitações do estudo, seguida da comparação com a literatura e da interpretação dos autores, apresentando, quando for o caso, novas hipóteses.

- **Conclusão** – Traz as conclusões relevantes, considerando os objetivos do trabalho e formas de continuidade. Se tais aspectos já estiverem incluídos na discussão, a conclusão não deve ser escrita.

- **Referências bibliográficas** – A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores.

- **Citações bibliográficas no texto, tabelas e figuras:** deverão ser colocadas em ordem numérica, em algarismo arábico, sobrescrito, após a citação, constando da lista de referências bibliográficas. Exemplo:

“Os fatores de risco para a infecção cardiovascular estão relacionados à imunocompetência do hospedeiro¹.”

- **Referências bibliográficas:** devem ser numeradas consecutivamente, obedecendo à ordem em que aparecem pela primeira vez no texto, de acordo com o estilo Vancouver. A ordem de citação no texto obedecerá esta numeração. Até seis autores, citam-se todos os nomes; acima disso, apenas os seis primeiros, seguidos da expressão em Latim “*et al*”. É recomendável não ultrapassar o número de 30 referências bibliográficas por texto.

- A) Artigos de periódicos** – As abreviaturas dos títulos dos periódicos citados devem estar de acordo com o *Index Medicus*, e marcadas em negrito.

Exemplo:

1. Ponce de Leon P; Valverde J e Zdero M. Preliminary studies on antigenic mimicry of *Ascaris Lumbricoides*. **Rev Lat-amer Microbiol** 1992; 34:33-38.

2. Cunha MCN, Zorzatto JR, Castro LLC. Avaliação do uso de Medicamentos na rede pública municipal de Campo Grande, MS. **Rev Bras Cien Farmacêuticas** 2002; 38:217-27.

- B) Livros** A citação de livros deve seguir o exemplo abaixo:

3. Medronho RA. Geoprocessamento e saúde: uma nova abordagem do espaço no processo saúde-doença. Primeira edição. Rio de Janeiro: Fiocruz/CICT/NECT.

- C) Capítulos de livro** – Já ao referenciar capítulos de livros, os autores deverão adotar o modelo a seguir:

4. Arnau JM, Laporte JR. Promoção do uso racional de medicamentos e preparação de guias farmacológicos. *In*: Laporte JR, Tognoni G, Rozenfeld

S. Epidemiologia do medicamento: princípios gerais. São Paulo: Hucitec; Rio de Janeiro: Abrasco; 1989.

D) Dissertações e teses:

5. Moreira MMS. Trabalho, qualidade de vida e envelhecimento [dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública; 2000. p. 100.

E) Trabalhos de congressos, simpósios, encontros, seminários e outros:

6. Barboza *et al*. Descentralização das políticas públicas em DST/Aids no Estado de São Paulo. *In*: III Encontro do Programa de Pós-Graduação em Infecções e Saúde Pública; 2004 ago; São Paulo: Rev IAL. P. 34 [resumo 32-SC].

F) Periódicos e artigos eletrônicos:

7. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Síntese de indicadores sociais 2000. [Boletim on-line]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br> [2004 mar 5]

G) Publicações e documentos de organizações governamentais:

8. Brasil. Decreto 793, de 5 de abril de 1993. Altera os Decretos 74.170, de 10 de junho de 1974, e 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que regulamentam, respectivamente, as Leis 5991, de 17 de janeiro de 1973, e 6360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Brasília (DF): Diário Oficial da União; 6 abr 1993. Seção 1. p. 4397.

9. Organización Mundial de la Salud (OMS). Como investigar el uso de medicamentos en los servicios de salud. Indicadores seleccionados del uso de medicamentos. Ginebra; 1993. (DAP. 93.1).

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

Tabelas – Devem ser apresentadas em folhas separadas, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que forem citadas no texto. A cada uma deve ser atribuído um título breve, **NÃO SE UTILIZANDO TRAÇOS INTERNOS HORIZONTAIS OU VERTICAIS**. Notas explicativas devem ser colocadas no rodapé das tabelas e não no cabeçalho ou título.

Quadros – São identificados como tabelas, seguindo uma única numeração em todo o texto.

Figuras – Fotografias, desenhos, gráficos etc., citados como figuras, devem ser numerados consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram mencionados no texto, por número e título abreviado no trabalho. As legendas devem ser apresentadas em folha à parte; as ilustrações devem ser suficientemente claras para permitir sua reprodução. Não são permitidas figuras que representem os mesmos dados.