https://doi.org/10.22491/2357-9730.107936

Original Article

Epidemiological characteristics of hemophilia in the pre-primary prophylaxis era: a historical cohort

Dayenne Helena Catelli[1], Júlia Plentz Portich[2], Adriana Celia Luz[3], Giovana Fecker da Costa Diaz[3], Liliane Ourique de Ourique[3], Daniel Sander Hoffmann[4], Guilherme Rasia Bosi[5], Barbara Coiro Spessato[1], Leo Sekine[6], Lucia Mariano da Rocha Silla[1]

ABSTRACT

Introduction: Epidemiological studies on hemophilia in the Brazilian population are historically scarce. Despite the continuous effort made by the National Program of Inherited Bleeding Disorders to map this condition, little information is available, especially on the period prior to program conception. Therefore, the present study aims to assess the epidemiological, serological, and clinical characteristics of patients with hemophilia in the state of Rio Grande do Sul, Brazil.

Methods: A total of 455 patients had their medical records reviewed from January 1, 2003 to December 31, 2007.

Results: We observed a remarkable prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection in patients with both hemophilia A and B, and this prevalence significantly increased along with age ($p < 0.001$). No positive anti-HCV results were observed among children younger than 5 years old. There was a significant correlation between the severity of hemophilia and the number of arthropathies in all age categories. Considering the presence of inhibitors, a significant difference was observed between age groups, as older patients had higher inhibitor titers. There was a significant correlation between mean coagulation factor consumption and the number of arthropathies in patients over 5 years old.

Conclusions: This profile analysis of patients with hemophilia reflects a gradual improvement in treatment safety and efficiency, as well as the need for continued investment in this population.

***Keywords**: Hemophilia; epidemiology; arthropathy; state of Rio Grande do Sul; Brazil*

Clin Biomed Res. 2021;41(1):1-5

1 Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Serviço de Hematologia Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HPCA). Porto Alegre, RS, Brasil.

3 Hemocentro do Estado do Rio Grande do Sul (Hemorgs). Porto Alegre, RS, Brasil.

4 Universidade Estadual do Rio Grande do Sul (UERGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

5 Universidade de Caxias do Sul (UCS). Porto Alegre, RS, Brasil.

6 Serviço de Hemoterapia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HPCA). Porto Alegre, RS, Brasil.

Corresponding author:
Dayenne Helena Catelli
dcatelli@hcpa.edu.br
Serviço de Hematologia Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)
Ramiro Barcelos, 2350
90035-007, Porto Alegre, RS, Brasil

INTRODUCTION

Hemophilia A and B are inherited coagulation disorders caused by a quantitative deficiency of coagulation factors VIII and IX, respectively. Hemophilia is a rare disease, affecting 0.5 to 2 in 10.000 live births of boys worldwide[1]. Treatment costs are markedly high, especially due to the market price of coagulation factors, their considerable consumption, and the demand for specific training of health workers[2]. Moreover, disability resulting from inadequate treatment can be burdensome both for patients and caregivers.

The treatment of hemophilia in Brazil has evolved considerably in recent years. In the 1980s, it mainly consisted in the administration of blood components such as cryoprecipitate and fresh frozen plasma. Due to the lack of specific screening for transmissible diseases during this period, 60% of patients with hemophilia were infected by the human immunodeficiency virus (HIV) and the hepatitis C virus (HCV)[3]. The acquisition and distribution of lyophilized coagulation factors started in the 1990s, but were still far from the ideal for treating the Brazilian population of patients with hemophilia. This scenario led to a whole generation of patients with serious orthopedic conditions due to hemophilic

CC BY

arthropathy. Similarly, viral infections transmitted by blood transfusions were significantly prevalent among patients with hemophilia[3,4]. Beginning in the 2000s, the "Programa de Coagulopatias Hereditárias" (National Program of Inherited Bleeding Disorders) of the Brazilian Ministry of Health eventually reached the acquisition of the internationally recommended per capita amount of coagulation factor units; however, these factors were still derived from human plasma. The risk of shortages due to scarce supplies of voluntary blood donations and newly identified infection agents, such as prions, remained threats to the proper care of these patients. From 2011, the treatment of hemophilia in Brazil reached standards of excellence with the introduction of prevention programs and the acquisition of coagulation factors manufactured through recombinant technology, which were exempt from the contamination risk brought by biological agents[5-7].

The epidemiological information on patients with hemophilia in Brazil is still far from adequate[8]. Population-based registries play an important role in monitoring and measuring the quality of health care services and the outcomes obtained with the proposed interventions. The importance of these records for the quality of care of patients with hemophilia is clearly recognized, as they allow the understanding of clinical needs and adequate resource planning. The first national registry initiative was the creation, in 2002, of the Inherited Bleeding Disorder Program database, initially based on electronic spreadsheets. Then, the "Hemovida Coagulopatias Web" software was developed in 2009[9]. Unfortunately, both initiatives were handicapped by insufficient data loading. Information on the disease prior to the implementation of these initiatives is even more limited.

In the attempt to recover regional epidemiological data referring to the period when databases were not systematically updated, this study assessed characteristics of patients with hemophilia managed in a public health care reference center (Hemocentro do Rio Grande do Sul – Hemorgs) in the state of Rio Grande do Sul (RS), Brazil from 2003 to 2007.

METHODS

Study design and data extraction

This was a retrospective cohort study that assessed the medical records of patients diagnosed with hemophilia from different regions of the state of Rio Grande do Sul between January 1, 2003 and December 31, 2007. The enrolled institutions were Hemorgs and the Hemostasis Laboratory of the Genetics Department at Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Hemorgs is a health care reference center assigned to conduct the Inherited Bleeding Disorders Program regionally, in association with the State Foundation for Production and Research in Health (Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde – FEPPS). Hemorgs is an exclusive distributor of blood products acquired by the Ministry of Health and provides health assistance to registered patients. The Hemostasis Laboratory of the Genetics Department at UFRGS performs all the genetic testing and diagnosis of blood disorders in association with Hemorgs.

The date of diagnosis was defined as the date of the first confirmatory test (coagulation factor VIII or IX activity). Sociodemographic information was obtained from medical records. The presence of inhibitors and infections related to transfusions or coagulation factor infusions was evaluated. Therapeutic products such as lyophilized coagulation factors (both recombinant and derived from human plasma), antifibrinolytic agents, and blood products were assessed. Disease severity was categorized as defined by the World Federation of Hemophilia: mild (clotting factor activity between 5% and 40%), moderate (between 1% and 5%), or severe (less than 1% of clotting factor activity).

Ethical aspects

The project was approved by the FEPPS Ethics Committee.

Statistical analysis

Categorical variables were described as absolute and relative frequencies. Continuous variables were described as means and standard deviations in case of normal distributions, and as medians and interquartile ranges if distributed asymmetrically. The chi-squared test was used to compare proportions and the Spearman's correlation coefficient was applied to verify associations between continuous variables. An alpha error < 0.05 was considered statistically significant. Analyses were performed on SPSS version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

A total of 455 records were evaluated, of which 449 had available clinical data. Demographic characteristics of the patients can be seen in Table 1. Hemophilia A (HA) was more frequent than Hemophilia B (HB) (86.5% *vs* 13.5%). Regarding disease severity, the proportions of severe (HA, n = 154; HB, n = 23), moderate (HA, n = 77; HB, n = 14), and mild (HA, n = 117; HB, n = 17) HA and HB had no significant differences (p = 822).

Table 1: Demographic characteristics of patients with hemophilia

Characteristic	n (%)
Total	449 (100%)
Age (mean ± SD)	25 ± 16.2
Sex	
Male	442 (98.4%)
Female	7 (1.6%)
Ethnicity	
White	396 (93%)
Mixed ethnicity	19 (4.5%)
Black	8 (1.9%)
Hemophilia type	
A	384 (86.5%)
B	60 (13.5%)
Positive family history	198 (85.3%)

Legend: SD: standard deviation.

Serological screening for infectious diseases was performed in more than 90% of the patients, and the main transfusion-transmissible viruses were investigated: HIV, HCV, human T-cell leukemia virus types 1 and 2 (HTLV 1 and 2), and hepatitis B virus (measured through the hepatitis B surface antigen [HBsAg] and the hepatitis B core antibody [Anti-HBC]). Seropositivity prevalence can be seen in Table 2. For comparison purposes, patients were divided according to age into the following groups: less than 5 years old (yo) (HA, n = 29; HB, n = 2), 5-12 yo (HA, n = 63; HB, n = 16), 12-18 yo (HA, n = 79; HB, n = 12), and more than 18 yo (HA, n = 203; HB, n = 30). The prevalence of anti-HCV seropositivity was statistically different between age strata, being higher (77.8%) in those over 18 yo ($p < 0.001$; Pearson's chi-squared test). No positive anti-HCV case was observed among children younger than 5 yo.

Table 2: Prevalence of viral infections

Markers	Number of positive tests (%)	Total number of tests
HTLV 1/2	8 (1.9)	419
HBSAg	11 (2.6)	419
HIV	32 (7.7)	418
Anti-HBC	104 (24.9)	418
Anti-HCV	197 (47.0)	419

Legend: HTLV: human T-cell leukemia virus types 1 and 2; HBsAg: hepatitis B virus surface antigen; HIV: human deficiency virus; Anti-HBC: hepatitis B virus core antibody; Anti-HCV: hepatitis C virus antibody.

Considering arthropathies, 197 (52.3%) patients with HA and 26 (45.6%) patients with HB presented at least one affected joint ($p = .35$; Pearson's chi-squared test). There was a significant positive correlation between disease severity and the number of arthropathies (Rho 0.197, $p < .001$; Spearman's correlation test).

The presence of inhibitors was also evaluated. Considering patients with HA, 282 (86.5%) had negative titers, 14 (4.3%) had titers between 0.1 and 0.9 BU (Bethesda unit), 28 (8.6%) presented titers between 1 and 5 BU, and 2 (0.6%) had titers of more than 5 BU. As for patients with HB, 55 (93.2%) had negative titers, 2 (3.4%) had titers between 0.1 and 0.9 BU, 2 (3.4%) presented titers between 1 and 5 BU and none (0%) had titers of more than 5 BU. There were no differences in proportion between these subgroups ($p = .484$; Pearson's chi-squared test). When comparing titer values between age groups (Table 3), older patients showed significantly higher inhibitor titers ($p = 0.040$).

Table 3: Inhibitor titers by age group

Age (years)	< 5	5-12	12-18	> 18	p value
Inhibitor titer Negative	26 (89.7)	72 (94.7)	72 (96.0)	182 (87.9)	
1-5	2 (6.9)	4 (5.3)	2 (2.7)	25 (12.1)	
> 5	1 (3.4)	0	25 (12.1)	0	
n	29	76	99	207	0.04

The median coagulation factor dose used in the evaluated patients during the study period was 19,350 international units (IUs) (interquartile range 7,875-44,700). We observed a significant correlation between mean factor consumption and the number of arthropathies in the following age groups: 5-12 yo (Rho = .36, $p = .002$); 12-18 yo (Rho = .48, $p < 001$), and > 18 yo (Rho = .29, $p < .001$).

DISCUSSION

This study evaluated clinical and epidemiological characteristics of patients with hemophilia in the state of Rio Grande do Sul, Brazil, in a period marked by the scarcity of information regarding their profiles.

We observed an impressively high prevalence of HCV infections that increased across age groups. These findings revealed that, before the use of lyophilized coagulation products, therapeutic safety was an important issue. After the implementation of the use of these products and for the last 25 years, no seroconversion for HIV or HCV has been reported[10,11].

The seropositivity presented by patients in the 5-18 yo age group is likely to be due to exposure to contaminated blood products. The absence of HCV infections in children younger than 5 yo is an undeniable result of improvements in the treatment of hemophilia. Methods of purification and viral inactivation associated with a more effective screening of donors for possible viral infections through nucleic acid testing increased the safety level of blood products.

The total prevalence of HCV infections (47% in patients with HA and 24.2% in those with HB) is remarkable. Although reports from 2009-2010[6] described a prevalence of 5%, 85% of the patients had not been not tested or did not have HCV test results on their medical records. Similarly, a 2011-2012[5] report also revealed a 5% HCV seropositivity, despite describing 85% of untested patients. In the present cohort, 92% of the evaluated patients had information available regarding HCV tests. Therefore, the prevalence of HCV infections, albeit impressive, is more likely to represent the real-life status of this population.

Data regarding HIV infections are also conflicting. A report from 2007 showed a prevalence of 4.5% for patients with HA and 3.5% for those with HB, even though only 30% of the patients had been tested[7]. Another report settled a prevalence of 1% for patients with both HA and HB, but 80% of their patients lacked screening. The World Federation of Hemophilia estimates that around 10% of the population with hemophilia is infected with HIV[12,13]. This value is much closer to what was observed in our cohort, (7.7% prevalence). Previous reports are likely a result of underreporting and testing scarcity.

Musculoskeletal bleeding is the main clinical manifestation and cause of morbidity in patients with hemophilia. If left untreated, bleeding leads to decreased range of motion and joint deformity, hampering mobility and culminating in a sedentary lifestyle and its consequences. We found at least one arthropathy in 52.3% of patients with HA and in 45.6% of those with HB, without a significant difference in frequency. On the other hand, the literature indicates a 3-fold higher risk of arthropathy in patients with HA[14]. Two other studies with adolescents and young adults evaluated the number of arthropathies, annual average consumption of coagulation factors, frequency of bleeding, and radiological findings; their results also showed a higher severity of bleeding in patients with HA[15,16]. Notwithstanding, a recent study conducted with children with severe and moderate HA and HB found no differences regarding age of first exposure to coagulation factor, age of first general bleeding, and age of first articular bleeding[17]. This discrepancy might be due to the divergent severity criteria and methodologies adopted by these studies.

In addition, we found an intuitive relationship between increases in disease severity and the number of arthropathies, along with a direct association between mean factor consumption and the frequency of arthropathies. These results suggest that the severity of hemophilia is closely related to a residual activity of the coagulation factor.

The development of inhibitors is a widely feared complication in the treatment of hemophilia and correlates with a worse prognosis. There is still concern regarding an increased risk of inhibitors associated with the early exposure to coagulation factors performed in primary prophylaxis, as well as with the use of recombinant products when compared to plasma-derived. Testing for inhibitors is fundamental when monitoring patients with hemophilia. In fact, 85% of our population was tested and most had no detectable inhibitors (86.5% for HA and 96% for HB). The testing rate and prevalence of inhibitors were higher in our study when compared to those reported by the Profile of Hereditary Coagulopathies in Brazil published in 2007 by the state of Rio Grande do Sul[7]. In this profile, which compiles data from 2005 and 2006, only 7 individuals with HA were tested for inhibitors, corresponding to 1.8% of the 384-patient population; all had negative inhibitor results. On the following profile, referring to 2011-2012, these rates were improved: 72% of patients with HA were tested, with 5.95% of positive results regarding all patients. Among patients with HB, 51 had been tested and the proportion of patients presenting inhibitors was 2.38%[5]. The detection of inhibitors impacts treatment and increases its cost. When comparing our results to the reports of subsequent years[5-7], we might assume that the reduction in inhibitor detection rates was mainly due to underreporting, since there was an increase in investment in programs to promote health in this population.

In the 2000s, the National Program of Inherited Bleeding Disorders of the Brazilian Ministry of Health reached the acquisition of the internationally recommended number of coagulation factor units per capita. According to the 2011 profile, the average consumption of factors VIII and IX was, respectively, 31,069 IUs and 32,105 IUs per patient. In 2012, there were marked increases of 21.1% and 15.4% in the mean consumption of factors VII and IX per patient, respectively. For the same level of correction, the number of IUs required for treating HB is twice that required for treating HA; therefore, the proportion of coagulation factor consumption by patients with HB is clearly inferior. These findings also correlate with those reported by other studies[18].

Some limitations of this study should not be overseen. As a retrospective study with data collected from medical records, missing information is an inherent bias. Indeed, the National Program of Inherited Bleeding Disorders in Brazil had an important percentage of missing data and underreporting[5-7].

Our results delineate the improvements in hemophilia treatment before and at the moment of program implementation. Unfortunately, it is reasonable to assume that underreporting has increased along the years, which renders the evaluation of the true impact of the initiative (and of the areas in need for improvement) a great challenge. It is important to reinforce that these data were obtained in the pre-prophylaxis era, and an ongoing study aims to verify the impact of this intervention. The awareness of health care workers on the importance of reporting hemophilia cases and treatment outcomes is crucial for extracting reliable information that underpins decision making on hemophilia in Brazil.

REFERENCES

1. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-9.

2. De Kleijn P, Odent T, Berntorp E, Hilliard P, Pasta G, Srivastava A et al. Differences between developed and developing countries in paediatric care in haemophilia. *Haemophilia*. 2012;18(suppl.4):94-100.

3. Ferreira AA, Leite ICG, Bustamante-Teixeira MT, Guerra MR. Hemophilia A in Brazil – epidemiology and treatment developments. *J Blood Med*. 2014;5:175-84.

4. Antunes SV. Haemophilia in the developing world: the Brazilian experience. *Haemophilia*. 2002;8(3):199-204.

5. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. *Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil 2011-2012*. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014.

6. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. *Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil 2009-2010*. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2012.

7. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. *Perfil das coagulopatias hereditárias no Brasil 2007*. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2008.

8. Rezende SM, Pinheiro K, Caram C, Genovez G, Barca D. Registry of inherited coagulopathies in Brazil: first report. *Haemophilia*. 2009;15(1):142-9.

9. Barca DAAV, Rezende SM, Simões BJ, Pinheiro KN, Daisson T, Sternick G et al. Hemovida Web Coagulopatias: um relato do seu processo de desenvolvimento e implantação. *Cad Saude Colet*. 2010;18(3):434-5.

10. Tabor E. The epidemiology of virus transmission by plasma derivatives: clinical studies verifying the lack of transmission oh hepatitis B and C viruses and HIV type 1. *Transfusion*. 1999;39(11-12):1160-8.

11. Manucci PM. Back to the future: a recent history of haemophilia treatment. *Haemophilia*. 2008;14(suppl.3):10-8.

12. World Federation of Hemophilia. *World Federation of Hemophilia report on the annual global survey 2012*. Montreal: 2013.

13. World Federation of Hemophilia. *World Federation of Hemophilia report on the annual global survey 2013*. Montreal: 2014.

14. Tagariello G, Iorio A, Santagostino E, Morfini M, Ruggero B, Massimo I et al. Comparison of the rates of joint arthroplasty in patients with severe factor VIII and IX deficiency: an index of different clinical severity of the 2 coagulation disorders. *Blood*. 2009;114(4):779-84.

15. Schulman S, Eelde A, Holmström M, Stählberg G, Odeberg J, Blombäck M. Validation of a composite score for clinical severity of haemophilia. *J Thromb Haemost*. 2008;6(7):1113-21.

16. Santagostino E, Mancuso ME, Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M, Garagiola I et al. Severe haemophilia with mild bleeding phenotype: molecular characterization and global coagulation profile. *J Thromb Haemost*. 2010;8(4):737-43.

17. Clausen N, Petrini P, Claeyssens-Donadel S, Gouw SC, Liesner R, PedNet and Research of Determinants of Inhibitor development (RODIN) Study Group. Similar bleeding phenotype in young children with haemophilia A or B: a cohort study. *Haemophilia*. 2014;20(6):747-55.

18. Nagel K, Walker I, Decker K, Chan AKC, Pai MK. Comparing bleed frequency and factor concentrate use between haemophilia a and B patients. *Haemophilia*. 2011;17(6):872-4.

Received: Sep. 29, 2020
Accepted: Nov. 6, 2020

https://doi.org/10.22491/2357-9730.106812

Utilização da ventilação mecânica não invasiva em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva adulto: sucesso, insucesso, motivo da VNI, tempo de internação, alta ou óbito

Use of noninvasive ventilation in patients admitted to the adult intensive care unit: success, failure, reason for NIV, length of hospital stay, discharge or death

Renata Monteiro Weigert[1], Gabriela Ferronatto Garcia[2], Jéssica de Cássia Nunes Muniz[2], Fabiano Francio[1], Fabrício Fontoura[3], Luiz Alberto Forgiarini Junior[3]

Clin Biomed Res. 2021;41(1):6-11

1 Hospital Tacchini. Bento Gonçalves, RS, Brasil.

2 Faculdade Inspirar. Porto Alegre, RS, Brasil.

3 Universidade La Salle. Canoas, RS, Brasil.

Autor correspondente:
Renata Monteiro Weigert
mw.renata4986@gmail.com
Hospital Tacchini
Rua Dr. José Mário Mônaco, 358
95700-068, Bento Gonçalves, RS, Brasil.

RESUMO

Introdução: A utilização da ventilação não invasiva (VNI) é importante no tratamento de pacientes críticos internados em unidades de terapia intensiva (UTI), apresentando resultados significativos quando avaliada e instituida no momento adequado. Os benefícios da VNI são evidentes em diferentes etiologia, favorecendo a evolução clínica dos pacientes e diminuindo tempo de internação. O uso da VNI como resgate apresenta resultados desfavoráveis, porém o uso de VNI preventiva ou, facilitadora parece promissor neste cenário.

Objetivo: Avaliar as indicações para utilização da VNI em pacientes críticos, identificar, e analisar os desfechos da resposta à VNI, o tempo de internação, e outros benefícios para estabelecer possíveis desfechos nos pacientes críticos internados nesta unidade.

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo, realizado através de análise de prontuários de pacientes maiores de 18 anos, ambos os sexos, admitidos na UTI adulto e submetidos a VNI, no período de agosto de 2018 a agosto de 2019.

Resultados: Foram incluídos 114 pacientes, 57% do sexo masculino, com idade de 69 ±13 anos, que ficaram internados por 13,2 ± 11,8 dias, apresentando uma pontuação de SAPS 3 59±14 pontos, sendo a IRpA o motivo do uso de VNI mais frequente, representando 64,9% da amostra, seguido da VNI de forma preventiva após extubação (17,5%). Obtivemos um total de 66,9% de sucesso na utilização da VNI.

Conclusão: A utilização da VNI no perfil dos pacientes críticos internados, apresentaram sucesso para o uso na maioria dos casos, mostrando melhores desfechos clínicos e propiciando diminuir o tempo de internação na UTI, e alta desta unidade.

Palavras-chave: *Ventilação não invasiva; unidades de terapia intensiva; cuidados críticos*

ABSTRACT

Introduction: The use of noninvasive ventilation (NIV) is important in the treatment of critically ill patients admitted to the intensive care unit (ICU), showing significant results when evaluated and introduced at the appropriate time. The benefits of NIV are evident in different etiologies by favoring the clinical outcome of patients and reducing the length of hospital stay. The use of NIV as a rescue therapy has produced unfavorable results. However, the use of preventive or facilitating NIV seems promising in this scenario.

Objective: To evaluate indications for the use of NIV in critically ill patients and to identify and analyze the outcomes of NIV response, length of hospital stay, and other benefits in order to establish possible outcomes in critically ill ICU patients.

ISSN 2357-9730

CC BY

Methods: This was a cohort study with a retrospective review of the medical records of patients aged 18 years or older, of both sexes, who were admitted to the adult ICU and received NIV from August 2018 to August 2019.

Results: A total of 114 patients were included, 57% were men and the mean age was 69 (SD, 13) years. The mean length of hospital stay was 13.2 (SD, 11.8) days, and SAPS score was 3.59 (SD, 14). Acute respiratory failure was the main reason for NIV use, accounting for 64.9% of cases, followed by preventive NIV after extubation (17.5%). The success rate of NIV use was 66.9%.

Conclusions: The use of NIV in critically ill ICU patients was successful in most cases, leading to improved clinical outcomes and reduced length of ICU stay, with faster discharge from this unit.

Keywords: *Noninvasive ventilation; intensive care units; critical care*

INTRODUÇÃO

A utilização da ventilação mecânica não invasiva (VNI) vem crescendo anualmente, desempenhando um papel importante em diferentes fases no tratamento dos pacientes críticos internados em unidade de terapia intensiva. A eficácia da VNI é considerada nível de evidência A para o tratamento da insuficiência respiratória aguda, estabelecendo a melhora na troca gasosa e reduzindo o trabalho respiratório nos pacientes, apresentando resultados significativos quando avaliada e instalada no caso e momento adequados, além de diminuir a necessidade de intubação, mortalidade e custos do tratamento[1].

Existem inúmeras condições clínicas que indicam a utilização da VNI como recurso terapêutico, como o edema agudo de pulmão (EAP); a exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); crises asmáticas; pneumonia; pós-operatórios e o desmame da ventilação mecânica invasiva[2-4]. As contraindicações incluem obstrução e trauma na via aérea superior, pneumotórax não drenado, instabilidade hemodinâmica grave, redução do nível de consciência e agitação psicomotora excessiva[5].

Diferentes tipos de interface podem ser utilizadas na ventilação dos pacientes tais como nasal, facial ou facial total, podendo ser realizada no modo ventilação com pressão positiva bifásica (BiLevel), na qual será ajustado uma pressão inspiratória positiva (IPAP) e uma pressão expiratória positiva (EPAP) a qual pode resultar na melhora da oxigenação. Outra possibilidade seria a utilização do modo de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) em que é utilizada somente uma pressão tanto na fase inspiratória quanto expiratória[1,6,7].

.A escolha da interface é um dos fatores determinantes para um desfecho positivo ou não, pois em casos específicos, devido à dificuldade de adaptação ou tolerância, significativo escape aéreo, sensação de claustrofobia, aerofagia e presença ou risco de lesões na face. Além disso, o treinamento da equipe responsável pela instalação do recurso deve estar bem determinado para que não gere possíveis variáveis a resultados desfavoráveis[8].

Com relação ao insucesso da VNI, fatores como nível de compreensão, idade avançada, pneumonia extensa e adaptação, ou ineficiência da interface devem ser ponderados[5]. A insuficiência respiratória aguda (IRpA) refere-se à condição clínica na qual o sistema respiratório não consegue manter os valores adequados da pressão arterial de oxigênio e gás carbônico. Nesta condição clínica temos dois manejos a serem escolhidos pelo profissional e equipe, que são a intubação endotraqueal imediata, ou a tentativa de instituição da ventilação mecânica não invasiva (VNI), que tem sido considerada uma alternativa eficaz, especialmente por reduzir a necessidade da intubação, dependendo do caso, e os riscos a ela relacionados[9].

A aplicação da VNI vem se mostrando um procedimento cada vez mais frequente e seguro. Os pacientes que não respondem à terapia adequadamente e apresentam piora dos padrões clínico-laboratoriais podem necessitar da intubação endotraqueal, que, em parte, pode ser devida ao insucesso da técnica de VNI, ou à própria gravidade da doença de base[5].

Na IRpA, por ser comum nas unidades de terapia intensiva, o uso da ventilação mecânica é imprescindível. Aproximadamente 10% dos pacientes dependentes de ventilação mecânica por períodos prolongados são submetidos à traqueostomia, que é considerada uma alternativa na promoção e na facilitação do desmame ventilatório. Sabemos que o desmame prolongado se caracteriza na falha de três ou mais desses testes de respiração espontânea (TRE). O uso de modo ventilatório de pressão de suporte, por meio de uma VNI, vem cada vez mais ganhando seu espaço com os benefícios que a mesma reporta ao paciente, assim como uma alta mais segura e precoce dos pacientes da unidade de terapia intensiva[10].

Atualmente, o processo de desmame ventilatório invasivo seguido de extubação do paciente é realizado pela equipe médica e de fisioterapia por meio do julgamento clínico de cada caso, baseado em parâmetros como a melhora clínica, a frequência cardíaca, a frequência respiratória, o nível de consciência e a análise de exames complementares. A utilização da VNI imediata após extubação como facilitadora (onde o uso facilita a retirada da VM – desmame precoce, mesmo nos pacientes que apresentaram falhas de

TRE), ou preventiva (uso de VNI imediatamente após a extubação, em pacientes selecionados como de maior risco de falha, especialmente nos hipercápnicos), e/ou de resgate (sem evidências de benefícios, a não ser em pacientes pós-cirúrgicos), tem se mostrado muito eficaz no sucesso do desmame, mantendo o bom padrão ventilatório pós extubação, e reduzindo os sinais de esforço inspiratório, bem como mantendo uma adequada troca gasosa e um possível desfecho positivo[11]. Já em pacientes em IRA hipoxêmica, é necessário avaliar demais sinais clínicos para não julgar possível re-intubação imediata. Com uma seleção específica dos pacientes e uma decisão rápida sobre a necessidade de intubação em caso de falha, grandes benefícios podem ser ofertados aos pacientes. Em todos os casos, há tanto uma janela terapêutica de tempo, quanto uma janela de gravidade para a VNI funcionar, após o que atrasar a intubação endotraqueal pode piorar o resultado. O uso da VNI como resgate ainda vem com resultados desfavoráveis quanto aos desfechos positivos. Já o uso de VNI preventiva, ou até mesmo facilitadora, parece promissor nesse cenário[12,13].

Este estudo teve prioritariamente como objetivo avaliar as indicações e o uso da VNI em pacientes críticos e, secundariamente, avaliar o tempo de internação na UTI.

MÉTODOS

Estudo de coorte retrospectivo, realizado através de levantamento de dados e análise de dados de prontuários, em pacientes que foram admitidos na unidade de terapia intensiva para adultos do Hospital Tacchini, em Bento Gonçalves (RS) no período de agosto de 2018 a agosto de 2019.

Foram incluídos prontuários de pacientes maiores de 18 anos, ambos os sexos, que utilizaram VNI na UTI do Hospital Tacchini. Foram excluídos os prontuários dos pacientes que foram transferidos para outra unidade, e que permanceram fazendo o uso de VNI, assim não apresentando desfecho final de sucesso ou insucesso do uso na unidade de terapia intensiva. A decisão pela indicação e instituição da VNI, e seus parâmetros era decidida pela equipe multiprofissional da unidade. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de ética e pesquisa da instituição (CAAE — 24729519.7.0000.5221) e, após a coleta de dados foi realizada através de análise de prontuário via sistema informatizado.

Os dados coletados neste estudo foram organizados em uma planilha específica elaborada pelos autores, e formuladas por meio do software Microsoft office Excel 2013. As variáveis analisadas foram sexo, idade, diagnóstico de internação, dados da SAPS 3 e tempo de internação na UTI. Em relação à VNI: motivo do uso de VMNI, tempo em dias de utilização de VMNI, motivo da falha de VMNI e desfecho do uso da VNI (sucesso ou insucesso). Foi considerado sucesso na utilização da VNI a prevenção da IOT e a não utilização da VNI dentro de 48 horas após sua descontinuação. A necessidade de IOT, independentemente do tempo de utilização da VNI, foi definida como insucesso.

RESULTADOS

No período pré-estabelecido do estudo (agosto de 2018 a agosto de 2019), 1.409 pacientes estiveram internados na UTI adulta do hospital. Destes, 118 pacientes utilizaram VNI, sendo que 114 preencheram os critérios de inclusão e 4 foram excluídos da análise por permanecerem em uso do recurso ventilatório em unidade de internação após a alta da UTI, tendo o seu desfecho no referido setor (Figura 1).

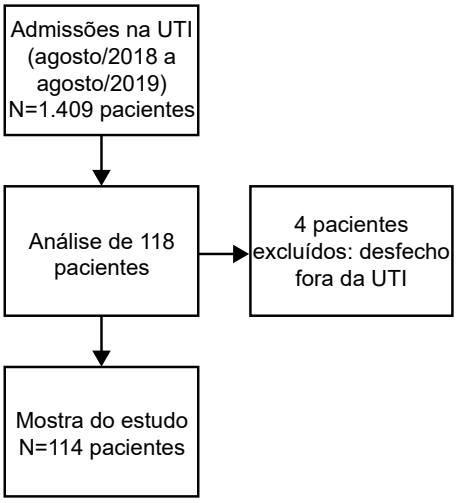

Figura 1: Fluxograma de inclusão dos pacientes no estudo.

A média da idade dos pacientes foi de 69 ± 13 anos. Em relação aos sexo, 65 (57,01%) eram do sexo masculino sendo o diagnóstico mais frequente a DPOC em 21 pacientes (18,42%). A média do tempo de internação destes pacientes foram de 13,2 ± 11,8 dias. O sistema de prognóstico SAPS 3, visando estabelecer índice preditivo de mortalidade nos pacientes admitidos na UTI, e, neste caso, os que utilizaram VNI, apresentaram em sua pontuação 59 ± 14 pontos, e na sua média percentual 45,4 ± 27%. A Tabela 1 demonstra as características clínicas da amostra estudada.

Os motivos pelos quais os pacientes utilizaram a VNI teve como prevalência a IRpA em 74 pacientes (64,9%), sendo observado também a VNI de forma preventiva após extubação em 20 pacientes (17,5%). Após o início da utilização da VNI, os pacientes permaneceram intercalando o uso da VNI, em média de 3,0 dias (±4,2) durante o período de internação, assim caracterizando o tempo em dias, desde o primeiro dia, até o último dia de uso de VNI. Em relação aos

desfechos da utilização da VNI 79(66,9%) dos pacientes apresentaram sucesso no uso, e 35(29,7%) pacientes insucesso. Já o desfecho final do total da amostra obtivemos 85 (74,56%) altas da UTI para as unidades de internação, e 29 (25,43%) óbitos sendo que os pacientes do sexo masculino no grupo de desfecho de insucesso na VNI apresentaram maior índice. A Tabela 2 demonstra os motivos e demais desfechos através da utilização da VNI, já a Tabela 3 obtêm variáveis comparativas em relação aos desfechos.

Tabela 1: Variáveis demográficas da amostra estudada.

Variáveis	Resultados
Dados Demográficos	
Idade (anos)	69±13,1
Gênero Feminino	49 (42,98)
Gênero Masculino	65 (57,01)
Diagnósticos	
DPOC	21 (18,42)
P.O. Abdominal	16 (14,3)
IRpA	10 (8,77)
Sepse Pulmonar	10 (8,77)
ICC	08 (7,01)
TEP	07 (6,14)
Outros	42 (36,84)
SAPS III	
Pontuação	59±14
%	45,4±27
Tempo de internação	
Dias	13,2±11,8

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; P.O.: Pós Operatório; IRpA: Insuficiência Respiratória Aguda; ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva; TEP: Tromboembolismo Pulmonar; SAPS III: Simplified Acute Physiology Score III e Outros.

Tabela 2: Motivos de utilização da VNI e desfechos clínicos.

Variáveis	Resultados
Motivo do uso de ventilação não invasiva	
IrpA	74(64,91)
Pós extubação – VNI preventiva	20(17,54)
Pós extubação – VNI facilitadora	11(9,64)
Pós extubação – VNI resgate	1(0,87)
EAP	5(4,38)
SARA	1(0,87)
Congestão	1(0,87)
Protocolo paliativo	1(0,87)
Desfecho VNI	
Sucesso	79(66,9)
Insucesso	35(29,7)
IOT por piora do quadro ventilatório	28(80,0)
IOT e posteriormente TQT	3(9,0)
Reintubados	4 (11,0)
Desfecho Final	
Alta da UTI	85(74,56)
Óbito	29(25,43)

IRpA: Insuficiência Respiratória Aguda; EAP: Edema Agudo de Pulmão; SARA: Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto; VNI: Ventilação Não Invasiva; IOT: Intubação Orotraqueal; TQT: Traqueostomia; UTI: Unidade de Terapia Intensiva.

Tabela 3: Análise comparativa dos desfechos VNI.

Variáveis	Sucesso	Insucesso
Idade		
Feminino	69±13,2	68±13,4
Masculino	70±13,2	69±13,5
Sexo		
Feminino	37(46,83)	12(34,28)
Masculino	42(53,16)	23(65,71)
Diagnósticos		
DPOC	16 (10)	5 (12)
P.O. Abdominal	8 (17)	8 (13)
IRpA	6 (11)	4 (16)
Sepse Pulmonar	7 (10)	3 (12)
ICC	7 (17)	1 (1)
TEP	6 (7)	1 (1)
Outros	29 (28)	13 (45)
Mortalidade		
Feminino	1 (2,70)	8 (66,66)
Masculino	3 (7,14)	17 (73,91)
Tempo de Internação		
Dias	10±11,8	12±12
Tempo de Uso de VNI		
Dias	1±3,28	1±4,9

VNI: Ventilação Não Invasiva; IOT: Intubação Orotraqueal; TQT: Traqueostomia; UTI: Unidade de Terapia Intensiva. DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; P.O.: Pós Operatório; IRpA: Insuficiência Respiratória Aguda; ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva; TEP: Tromboembolismo Pulmonar.

DISCUSSÃO

No presente estudo observamos que a utilização da VNI foi aplicada em diferentes condições clínicas dos pacientes internados na UTI, com uma taxa de sucesso de 66,9%. Dessa forma, nosso estudo corrobora com dados encontrados em outros estudos, nos quais as taxas de sucesso do uso da VNI se apresentam entre 60 a 70%, e pacientes do sexo masculino foram os que mais obtiveram sucesso na terapia com VNI[5,14]. Em relação às características gerais dos indivíduos, identificamos que a idade média em anos analisada em nosso estudo de 69 ± 13, assemelha-se à encontrada no estudo de Reis et al.[14]; com uma diferença maior na idade superior sendo que a mesma apresentou a idade média de 58,3±18,8 anos.

O estudo de Azevedo et al.[15] demonstrou que o escore de previsão de mortalidade (SAPS3) na admissão da UTI está associado com o insucesso da VNI. Em nosso estudo, encontramos que os resultados de pontuação da SAPS3 e seus percentuais, não evidenciaram o desfecho final dos pacientes em relação a utilização da VNI, pois nem todos os pacientes que apresentaram insucesso, ou até mesmo sucesso na VNI, resultaram em óbito, sendo assim não correspondendo nestes contextos o que a escala prevê.

Os principais diagnósticos analisados na nossa amostra foram DPOC, pós-operatório de cirurgia

abdominal, IRpA, TEP e sepse pulmonar. A média de dias de internação destes indivíduos na UTI foi de 13 dias, obtendo-se resultados semelhantes aos encontrados por outros autores[12,13-15]. Alguns autores verificaram que indivíduos que evoluíram com insucesso no uso da VNI permaneceram internados por maior tempo na UTI. O que corrobora em partes com os achados deste estudo, pois os pacientes que obtiveram insucesso, acabaram sendo intubados por agravamento da disfunção ventilatória e logo após foram a óbito, já os outros foram intubados, alguns posteriormente traqueostomizados submetidos a ventilação mecânica invasiva, e seguido de um desmame difícil, sendo assim permanecendo na UTI por mais dias, porém acabaram recebendo alta[14,16-18].

A DPOC é um dos diagnósticos que mais apresentam motivos de disfunção ventilatória, sendo necessária a instalação da VNI[2-4,19]. Com isso, podemos dizer que os achados deste estudo, apresentando a DPOC como principal diagnóstico, com o motivo da utilização de VNI ser a IRpA em 64,9% dos casos, confirma as recomendações e diretrizes já descritas na literatura[12,6]. Quando os pacientes são indicados à intubação e submetidos à ventilação mecânica invasiva, após a sua recuperação clínica e evolução, é feito o desmame ventilatório e possível extubação. Sendo assim, manter esse paciente extubado sem suporte ventilatório, é de extrema importância para evitar a reintubação. A reintubação após falha da extubação é um grande problema clínico[12,14,20-22].

Em contraste com os pacientes que são extubados com sucesso, aqueles que são reintubados devido à insuficiência respiratória pós-extubação apresentam um pior prognóstico, mesmo após o controle do nível de gravidade[12,18,21,22]. A reintubação está associada ao aumento da mortalidade, o que corrobora os dados encontrados neste estudo. Sendo assim, qualquer estratégia que visa reduzir a taxa de insuficiência respiratória pós-extubação e evitar reintubação deve ser considerada. A VNI pode ser um meio de evitar a reintubação, tratando a IRpA quando ela se desenvolve, ou impedindo que ela se desenvolva instituindo a VNI imediatamente após a extubação como preventiva ou facilitadora[12,6,21,22]. Assim, nossos resultados corroboram com esta possível afirmativa, pois a VNI foi utilizada de forma preventiva em 17,54% dos pacientes deste estudo.

Analisamos que em algumas situações a VNI foi utilizada como resgate para insuficiência respiratória, retardando a intubação e tendo como desfecho falha na VNI. Assim, concordamos que a recomendação de VM, sobre o uso de VNI como resgate, não é adequada como método para insuficiência respiratória pós extubação[12,6].

A utilização do recurso da VNI no perfil dos pacientes críticos internados nessa UTI, apresentaram sucesso para o uso na maioria dos casos. A VNI facilitadora e preventiva é uma alternativa que favorece o desmame ventilatório invasivo, mostrando melhores desfechos clínicos e propiciando diminuir o tempo de internação na UTI e alta desta unidade.

REFERÊNCIAS

1. Pacaganelli FL, Freire APCF, Palma MR, Paes LL, Cardoso MV, Vanderlei LCM. Comparação dos efeitos da ventilação mecânica não invasiva contínua e intermitente sobre parâmetros cardiorrespiratórios e modulação autonômica de indivíduos saudáveis. *Medicina*. 2016;49(1):68-79.

2. Adam CT, Vieira CT, Aguiar SC, Bundchen D, Vieira DS. Non-invasive mechanical ventilation weaning protocols: a systematic review. *Fisioter Pesqui*. 2017;24(4):453-460.

3. Godoy ACF, Calderan TRA, Fraga GP. Noninvasive mechanical ventilation in a patient with acute pancreatitis and respiratory failure. *J Bras Pneumol*. 2012;38(5):677-8.

4. Carneiro EM, Maneira RZ, Rocha E. Noninvasive mechanical ventilation in patient with pneumocystis jirovecii pneumonia: case report. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008;20(2):210-2.

5. Passarini JN, Zambon L, Morcillo AM, Kosour C, Saad IAB. Utilização da ventilação não invasiva em edema agudo de pulmão e exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica na emergência: preditores de insucesso. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012;24(3):278-83.

6. Barbas CSV, Ísola AM, Farias AMC, Cavalcanti AB, Gama AMC, Duarte ACM, et al. Recomendações brasileiras de ventilação mecânica 2013: parte II. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2014;26(3):89-121.

7. Rego FMP, Cardenas LZ, Caruso P, Carvalho CRR, Ferreira JC. Performance of different interfaces for noninvasive ventilation (NPPV) in a lung model simulating a COPD patient. *Rev Med*. 2012;91(2):60-8.

8. Matos RS, Timenetsky KT, Neves RCM, Shigemichi LH, Kanda SS, Maekawa C, et al. Adaptação a diferentes interfaces de ventilação mecânica não invasiva em pacientes críticos. *J Bras Pneumol*. 2013;39(3):469-75.

9. Nascimento ALS, Silva JCA, Silva LN, Rocha LPB, Mendonça ACS, Matos DFA. Evaluation of the use of non-invasive ventilation in the weaning of mechanical ventilation in adult patients: integrative review. *J Physioter Res*. 2019;9(1):139-49.

10. Ibrahiam SG, Silva JM, Borges LGA, Savi A, Forgiarini Junior LA, Teixeira C. Utilização de equipamentos de ventilação não invasiva na traqueostomia: uma alternativa para alta da UTI? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012;24(2):167-72.

11. Bassani MA, Oliveira ABF, Oliveira Neto AF, Taize R. O uso da ventilação mecânica não-invasiva nos cuidados paliativos de paciente com sarcoma torácico metastático: relato de caso. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008;20(2):205-9.

12. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1602426.

13. Adıyeke E, Ozgultekin A, Turan G, Iskender A, Canpolat G, Pektas A, et al. Ventilação mecânica não invasiva após desmame bem-sucedido: uma comparação com a máscara de Venturi. *Rev Bras Anestesiol*. 2016;66(6):572-6.

14. Reis NF, Gazola NLG, Bundchen DC, Bonorino KC. Ventilação não invasiva na unidade de terapia intensiva de um hospital universitário: características relacionadas ao sucesso e insucesso. *Fisioter Pesqui*. 2019;26(1):3-8.

15. Azevedo LCP, Park M, Salluh JIF, Rea-Neto A, Souza-Dantas VC, Varaschin P, et al. Clinical outcomes of patients requiring ventilatory support in Brazilian intensive care units: a multicenter, prospective, cohort study. *Crit Care*. 2013;17(2):R63.

16. Yamauchi LY, Travaglia TCF, Bernardes SRN, Figueiroa MC, Tanaka C, Fu C. Noninvasive positive-pressure ventilation in clinical practice at a large university-affiliated Brazilian hospital. *Clinics*. 2012;67(7):767-72.

17. Keenan SP, Sinuff T, Burns KEA, Muscedere J, Kutsogiannis J, Mehta S, et al. Clinical practice guidelines for the use of noninvasive positive-pressure ventilation and noninvasive continuous positive airway pressure in the acute care setting. *CMAJ*. 2011;183(3):E195-214.

18. Carlucci A, Richard JC, Wysocki M, Lepage E, Brochard L. Noninvasive versus conventional mechanical ventilation: an epidemiologic survey. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(4):874-80.

19. Pessoa IMBS, Costa D, Velloso M, Mancuzo E, Reis MAS, Parreira VF. Efeitos da ventilação não-invasiva sobre a hiperinsuflação dinâmica de pacientes com DPOC durante atividade da vida diária com os membros superiores. *Braz J Phys Ther*. 2012;16(1):61-7.

20. Delgado M, Marcos A, Tizón A, Carrillo A, Santos A, Balerdi B, et al. Impact of noninvasive ventilation failure upon patient prognosis: subanalysis of a multicenter study. *Med Intensiva*. 2012;36(9):604-10.

21. Ornico SR, Lobo SM, Sanches HS, Deberaldini M, Tófoli LT, Vidal AM, et al. Noninvasive ventilation immediately after extubation improves weaning outcome after acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2013;17(2):R39.

22. Amaral ERF, Reis HFC. Incidência e impacto clínico da falha de extubação em unidade de terapia intensiva. *J Physiother Res*. 2016;6(2):124-32.

Recebido: 25 ago, 2020
Aceito: 22 nov, 2020

https://doi.org/10.22491/2357-9730.107790

Tempo de permanência e motivos de retirada do cateter venoso central de pacientes renais crônicos em hemodiálise ambulatorial

Duration of use and reasons for removal of central venous catheter in patients with chronic kidney disease undergoing ambulatory hemodialysis

Karen Ferreira dos Santos[1], Guilherme Breitsameter[2], Maria Conceição da Costa Proença[3], Fernanda Guarilha Boni[4], Isabel Cristina Echer[5]

Clin Biomed Res. 2021;41(1):12-17

1 Hospital da Brigada Militar de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

3 Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

4 Escola de Enfermagem, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

5 Departamento de Assistência e Orientação Profissional da Escola de Enfermagem, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:
Karen Ferreira dos Santos
karendosantos@gmail.com
Hospital da Brigada Militar de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
Rua Allan Kardec, 637
94856-010, Alvorada, RS, Brasil.

RESUMO

Introdução: A permanência prolongada de Cateter Venoso Central (CVC) em Hemodiálise (HD) está relacionado a maior risco de complicações. O objetivo deste estudo foi avaliar o tempo, em dias, de permanência e o motivo de retirada do CVC em pacientes renais crônicos submetidos à HD ambulatorial em um seguimento de 10 meses.

Métodos: Estudo longitudinal, retrospectivo, realizado em unidade de HD de um hospital público no sul do Brasil, no período de janeiro a setembro/2019. A coleta de dados foi realizada pelos pesquisadores a partir de prontuário eletrônico e planilha de registros dos doentes renais crônicos em hemodiálise por CVC de curta e longa permanência no período em estudo. Projeto aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

Resultados: Foram avaliados 91 cateteres de 55 pacientes, com prevalência do sexo feminino 33 (60%), média de idade 55 ± 18 anos e cor branca 42 (76,3%). Quarenta e sete (52%) dos CVCs eram de curta permanência, e 70 (76,9%) inseridos em veia jugular direita. O tempo de hemodiálise com CVCs de curta permanência variou de quatro a 190 dias com mediana de 47 dias (21, 7-69, 3) e os de longa permanência de 47 a 1.486 dias, com mediana de 231 (95-676). O principal motivo de retirada dos cateteres foi a troca por outro CVC 17 (36,2%). A taxa de suspeita e/ou infecção foi de 14 (15,4%).

Conclusão: O tempo de permanência dos CVC foi prolongado o que expõe os pacientes a riscos. O principal motivo para retirar o CVC não foi a confecção de Fístula Arteriovenosa (FAV), apontando para a necessidade de revisar os processos assistenciais visando modificar e priorizar essa prática.
Palavras-chave: *Cateteres venosos centrais; fístula arteriovenosa; diálise renal; infecção*

ABSTRACT

Introduction: The prolonged permanence of Central Venous Catheter (CVC) in Hemodialysis (HD) is related to an increased risk of complications. The aim of this study was to evaluate duration of use, in days, and reasons for removal of central venous catheter (CVC) in patients with chronic kidney disease undergoing ambulatory hemodialysis in a 10-month follow-up.

Methods: This longitudinal, retrospective study was conducted at the hemodialysis unit of a public hospital in southern Brazil, from January to September 2019. Data collection was performed by the researchers using electronic medical records and a spreadsheet of records of patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis by short- and long-term CVC in the study period. The project was approved by the institution's Research Ethics Committee.

ISSN 2357-9730
CC BY

Results: Ninety-one catheters from 55 patients were evaluated. Thirty-three participants were female (60%), mean age was 55 ± 18 years, and 42 were white (76.3%). Forty-seven (52%) CVCs were short-term, and 70 (76.9%) CVCs were inserted in the right jugular vein. Hemodialysis duration with short-term CVCs ranged from four to 190 days with a median of 47 (21.7-69.3) days, and long-term CVCs ranged from 47 to 1486 days with a median of 231 (95-676) days. The main reason for removing the catheter was replacing it with another CVC, in 17 cases (36.2%). The number of cases of infection or suspected infection was 14 (15.4%).

Conclusions: The duration of CVC use was prolonged, which exposes patients to risks. The main reason for removing the CVC was not related to creating an arteriovenous fistula, demonstrating the need to review the care processes aiming to modify and prioritize this practice.
Keywords: *Central venous catheters; arteriovenous fistula; renal dialysis; infection*

INTRODUÇÃO

O Cateter Venoso Central (CVC) é um acesso vascular eficiente que permite o uso imediato e tem benefícios em casos específicos como nas urgências dialíticas. No entanto, nos pacientes em diálise pode estar relacionado a eventos adversos como fluxo sanguíneo inadequado, manipulação frequente, tração, possíveis falhas na assepsia, tanto por parte da equipe de saúde quanto do próprio paciente[1-3].

Considera-se a Fístula Arteriovenosa (FAV) o acesso mais indicado para realizar o tratamento hemodialítico, devido a fluidez de uma artéria diretamente para uma veia, o que proporciona um fluxo sanguíneo adequado e regular, além de ser o procedimento mais seguro para o paciente[4]. Sendo assim, a terapia hemodialítica em Doença Renal Crônica (DRC) somente deve ocorrer por CVC quando, por algum motivo específico, não puder acontecer por FAV, como por exemplo, urgências, necessidade de repouso do peritônio, rejeição aguda de transplante, e alterações na FAV[3].

Caso haja necessidade da permanência de cateter por tempo maior que duas semanas ou se o paciente não possuir outras opções de acesso vascular, recomenda-se o uso de CVC de longa permanência, o qual é tunelizado e possui cuff que proporciona barreira protetora e menor risco de infecção[4,5]. Cabe ressaltar que o uso de CVC de longa permanência traz limitações à vida do indivíduo, pois existe necessidade de cuidados específicos para prevenir tração e infecção, assim como, reduz a qualidade da hemodiálise e aumenta a mortalidade[3,6].

Conforme os *guidelines*, não há limite de tempo máximo para o uso do cateter de longa permanência, mas é necessária uma avaliação regular para determinar se o CVC continua sendo o acesso de diálise mais apropriado para cada paciente[5,7]. Contudo, observa-se um número elevado de pacientes em hemodiálise por CVC sem contraindicação de FAV. Além disso, a literatura aponta que o tempo de permanência desses acessos são elevados, expondo o paciente a maior período aos riscos relacionados à presença do cateter[6,8].

O risco de adquirir infecção é diretamente proporcional ao período em que o paciente permanece com CVC, sendo esse o motivo de troca ou retirada de cateteres na maioria dos casos. Dentre os demais motivos para retirar o CVC estão a perda de funcionalidade, insuficiência renal aguda revertida, início em diálise peritoneal, óbito e maturação da FAV[6,9].

Nesta perspectiva, acompanhar os pacientes crônicos ambulatoriais em hemodiálise pelo CVC de curta ou longa permanência se faz necessário para melhor compreender essa realidade. Assim, este estudo tem o objetivo avaliar o tempo, em dias, de permanência e o motivo de retirada de CVC em pacientes renais crônicos submetidos à hemodiálise ambulatorial, em um seguimento de dez meses.

MÉTODOS

Trata-se de estudo longitudinal, retrospectivo do uso CVC de curta e longa permanência em pacientes renais crônicos submetidos à hemodiálise de ambulatório, em um segmento de 10 meses. A pesquisa foi realizada em um serviço de hemodiálise de um hospital público e universitário do sul do Brasil, que oferece ampla assistência ao paciente com comprometimento renal crônico ou agudo nas situações de tratamento conservador, dialítico e transplante renal. A unidade realiza mensalmente em média 708 sessões de hemodiálise ambulatorial, destas, aproximadamente 40% são realizadas por CVC de curta ou longa permanência.

A população foi composta por pacientes portadores de DRC que realizaram tratamento hemodialítico ambulatorial no referido hospital. A amostra foi por conveniência e incluiu todos os doentes renais crônicos que realizavam hemodiálise, três vezes por semana, por meio de CVC no período de janeiro a setembro de 2019. Foram excluídos os pacientes em diálise peritoneal, hemodiálise por FAV, ou doentes renais agudos que dialisaram apenas durante o período da internação hospitalar.

Todos os pacientes da amostra tiveram seus cateteres implantados por médico nefrologista no hospital campo deste estudo, sob técnica asséptica.

A partir da segunda sessão de hemodiálise com o CVC, o local da inserção foi protegido com curativo transparente conforme protocolo institucional. Ao término de cada sessão de hemodiálise, os lúmens dos CVCs foram preenchidos por solução de heparina 5.000 u/ml, com o volume indicado no próprio cateter pelo fabricante.

A coleta de dados ocorreu no período de setembro a outubro de 2019, foi realizada pelos pesquisadores por meio de busca dos dados em prontuário eletrônico e planilha específica para os cateteres inseridos, disponível na unidade em estudo. Inicialmente, foram coletadas as informações constantes nesta planilha que é atualizada diariamente pelos enfermeiros e contém dados referentes à identificação do paciente, data do implante do cateter, local de inserção, tipo de CVC, data e motivos de retirada.

Os dados sociodemográficos, clínicos e tempo em hemodiálise foram coletados do prontuário eletrônico. As variáveis coletadas foram: idade, sexo, cor, escolaridade, diagnóstico de diabetes e/ou Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), tempo em hemodiálise, data, tipo e local da inserção de CVC, tempo de permanência com cateter e motivos de retirada.

Os dados foram organizados e codificados em banco de dados criado no programa Microsoft Excel® e após foram realizadas análises descritivas pelo software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 23.0. As variáveis contínuas foram descritas por média e desvio padrão para aquelas com distribuição normal ou mediana e intervalo interquartil para as assimétricas.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição e o número do Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) foi 86412518900005327. Os pesquisadores assinaram o termo de comprometimento para utilização de dados de prontuário.

RESULTADOS

Foram avaliados 91 cateteres, de 55 pacientes, totalizando 6.022 sessões de hemodiálise, com frequência variando de duas a 1.287 no período estudado, com mediana de 55 (33,5-123,5) sessões. O tempo em que esses pacientes estavam em hemodiálise oscilou de 14 dias a 19 anos, com mediana de 290 dias (124-446).

Houve predominância, do sexo feminino 33 (60%), média de idade 55 ± 18 anos, cor branca 42 (76,3%) e escolaridade inferior a nove anos de estudo 43 (78%). Em relação às comorbidades clínicas, 44 (80%) pacientes possuíam diagnóstico de HAS e 27 (49,9%) de diabetes (Tabela 1).

Tabela 1: Perfil sociodemográfico e clínico da amostra (n = 55). Porto Alegre, RS, Brasil. 2019.

Variáveis	N (%)
Sexo	
Feminino	33 (60)
Idade*	55 ± 8 anos
< 60 anos	28 (50,9)
≥ 60 anos	27 (49,1)
Raça/cor	
Branca	42 (76,3)
Negra	12 (21,8)
Parda	1 (1,8)
Escolaridade	
< 9 anos	43 (78)
≥ 9 anos	12 (21,8)
Comorbidades clínicas	
Hipertensão arterial sistêmica	44 (80)
Diabetes	27 (49,9)

* Resultado apresentado em média e desvio padrão

Dos 91 cateteres analisados, 47 (51,6%) foram de curta e 44 (48,3%) de longa permanência. A variação do tempo de permanência entre os cateteres de curta permanência foi de quatro a 190 dias, com mediana de 47 dias (21,7-69,3). Em relação aos de longa permanência, esse tempo variou de 47 dias a quatro anos (1.486 dias) com mediana de 231 dias (95-676). O local de inserção mais prevalente dos cateteres de ambos os grupos foi em veia jugular direita 70 (76,9%).

Os CVC de curta permanência foram retirados com maior frequência 32 (68%) do que os de longa permanência 21 (47,7%), dentre os principais motivos destacam-se, a troca do CVC de curta por um de longa permanência 17 (36%), infecção ou suspeita de infecção sete (15%) e início de diálise peritoneal quatro (9%). Em relação aos de longa permanência os principais motivos de retirada foram infecção ou suspeita de infecção sete (16%) e a presença de FAV funcionante seis (13,6%). Ao término da coleta, seis (12,7%) pacientes ainda estavam com cateter de curta permanência e 20 (45,4%) de longa permanência, conforme apresentado na Tabela 2. Dentre o total de pacientes que utilizavam o CVC, apenas quatro (6%) tinham registro em prontuário de esgotamento venoso para a confecção de FAV.

Tabela 2: Local de inserção e motivo de retirada do CVC (n = 91). Porto Alegre, RS, Brasil. 2019.

Variáveis	Cateter de curta permanência N = 47 (%)	Cateter de longa permanência N = 44 (%)
Local de inserção		
Veia jugular direita	39 (82,9)	31 (70,4)
Veia jugular esquerda	6 (12,7)	8 (18,1)
Veias femorais direita/esquerda	1 (2,1)	3 (6,8)
Veia subclávia direita	1 (2,1)	2 (4,5)
Motivo de retirada do CVC		
Troca por CVC de longa permanência	17 (36)	0 (0)
Infecção/suspeita de infecção	7 (15)	7 (16)
Iniciou diálise peritoneal	4 (9)	1 (2)
Obstrução	1 (2)	0 (0)
Baixo fluxo do CVC	1 (2)	3 (7)
Fístula arteriovenosa funcionante	1 (2)	6 (14)
Recuperação da função renal	1 (2)	0 (0)
Óbito	0 (0)	3 (7)
Extrusão *cuff*	0 (0)	1 (2)

DISCUSSÃO

Identificou-se variabilidade dos pacientes analisados, uma vez que a amostra abrangeu pacientes em tratamento dialítico por poucos dias até, aproximadamente, 12 anos. Nesse período, um único paciente chegou a dialisar 1.486 dias por CVC.

Foi identificado, dentre todos os pacientes que realizavam hemodiálise ambulatorial, que 40% usavam o CVC para o tratamento, quando segundo as recomendações científicas[5] do *Disease Outcomes Quality Initiative National Kidney Foundation* (K/DOQI), esse percentual não deveria ultrapassar 20% do total de pacientes. Este dado sugere a importância de reavaliar tal prática, uma vez que os registros não justificam o motivo da não confecção de FAV.

No presente estudo verificou-se maior prevalência de pacientes do sexo feminino em tratamento dialítico, contrariando estudos que evidenciam maior frequência do sexo masculino, com 58% de homens[8]. Em relação à idade, segundo o censo nacional[8], a maior parte dos pacientes tem mais de 60 anos, enquanto neste estudo apenas metade da amostra estudada tem essa correspondência.

As patologias associadas estudadas foram HAS e diabetes por serem as doenças de base de maior prevalência nas DRCs[4]. Estes achados vão ao encontro de dados do Censo Brasileiro de Nefrologia de 2018, em que a HAS e a diabetes apresentaram alta prevalência, sendo as principais causas da DRC no Brasil[8].

O estudo identificou um tempo de permanência dos cateteres de curta permanência cinco vezes maior que o evidenciado pela literatura, que aponta período médio entre 8,5 e 9,3 dias[9,10]. Cabe ressaltar que a K/DOQI orienta, ainda, maximizar a probabilidade de início do tratamento com a FAV confeccionada e funcionante[5]. Segundo a Portaria 389/2014 do Ministério da Saúde, os pacientes devem ser encaminhados para confecção da FAV ainda antes de iniciar a hemodiálise[11].

O censo brasileiro de 2018 identificou que 77,4% dos pacientes com DRC realizavam hemodiálise por FAV e o restante por CVC de curta ou longa permanência. Além disso, no período de 2014 a 2018, a prevalência de pacientes dialisando por cateteres apresentou redução de 5% com relação aos de curta permanência e aumento de 138% nos de longa permanência, bem como no número de óbitos que passou de 25.187 em 2017 para 25.986 em 2018[8].

Salienta-se que quatro pacientes estudados usaram CVC de longa permanência por não haver a possibilidade de outro acesso vascular, sendo este necessário para manutenção da terapia. Conforme o preconizado pela literatura[12], estes são casos em que tais cateteres poderiam permanecer por muitos meses, devido a necessidade de cada indivíduo, funcionalidade e efetividade dos cuidados para evitar infecção. Este dado, em parte, explica o fato de alguns pacientes terem permanecido com acesso de longa permanência por longo período.

Os achados deste estudo podem estar relacionados ao fato de que um paciente, que estava em hemodiálise desde abril de 2000, apresentou elevado número de episódios infecciosos associado ao uso de CVC por impossibilidade de outra forma para dialisar. Este, excepcionalmente, fez uso de um cateter de longa permanência banhado com íons de prata, o que destoa da amostra geral, causando discrepância no tempo de hemodiálise com o mesmo cateter.

A maior prevalência do local de inserção dos cateteres foi em veia jugular direita. Esse dado vai ao encontro de pesquisas que indicam esta via de acesso como melhor opção de inserção pelo fato de reduzir o risco de estenose e comprometimento vascular que impossibilite a futura FAV devido ao

acometimento dos vasos adjacentes[8,10,13]. Embora os vasos subclávios apresentem menor risco de infecção, há maior chance de outras complicações como: hemotórax, pneumotórax, perfuração e lesão de plexo braquial[4,5,12,14]. Os achados deste estudo evidenciaram a inserção do CVC nos vasos subclávios em apenas 2,3% da amostra estudada, estando de acordo com o preconizado pela literatura que sugere priorizar os vasos jugulares[7,14].

Um estudo nacional[15] evidenciou que cateteres inseridos em veia femoral apresentaram maior índice de infecção, seguidos dos em veia jugular, corroborando com achados dessa pesquisa. Apesar da taxa de infecção deste estudo ser de 15,4% no total de cateteres implantados, quando analisados apenas os quatro inseridos em veia femoral, essa taxa passa a ser de 25%. O acometimento infeccioso predispõe o paciente a um risco cinco vezes maior de apresentar intercorrências como febre e bacteremia[9,10,12]. Esses dados reforçam a necessidade da escolha de uma via de acesso com menor risco de intercorrências e infecção, sempre que possível, assim como de técnicas assépticas e capacitação das equipes envolvidas neste processo.

Os pacientes da amostra apresentaram um baixo número de infecção (15,4%) quando comparados a outras pesquisas com percentuais próximos a 50%[6,9,10]. Isso decorre, provavelmente, da técnica asséptica e rigorosa na forma como é feita a instalação e manipulação dos cateteres nesta instituição, seguindo recomendações de *guidelines* internacionais[5,7] das capacitações que são realizadas de forma sistemática com os profissionais da saúde do serviço e na educação em saúde desenvolvida com os pacientes e familiares diariamente. Destaca-se ainda, que na instituição em estudo o manuseio dos cateteres é uma atividade exclusiva do profissional enfermeiro. Estes achados são corroborados com estudos que apontam a necessidade de padronização e uso de *checklist* para melhores desfechos, assim como a importância do enfermeiro orientar os pacientes para o autocuidado[16,17]. Outros autores apontam que os principais cuidados para prevenir infecção em paciente em diálise estão relacionados ao CVC, além de cuidados gerais voltados para as diretrizes de segurança do paciente[18,19].

No presente estudo identificou-se como motivos para retirada do cateter a obstrução do CVC, extrusão do *cuff*, FAV funcionante, início em diálise peritoneal e troca de curta por de longa permanência. Tais dados são evidenciados na literatura que também inclui disfunção do cateter, recuperação da função renal, suspeita de infecção, óbito e alta ou transferência do paciente com o cateter[10].

O principal motivo para retirar o CVC de curta permanência foi a troca por um de longa permanência, que por sua vez foi retirado por infecção ou, na presença de FAV funcionante após longo período. Estes resultados evidenciam uma prática controversa, visto que a recomendação é que a confecção da FAV seja realizada o mais precocemente possível e o acesso de escolha para iniciar hemodiálise[5,20]. A ausência de um acompanhamento ambulatorial nos estágios iniciais da DRC, somado com a dificuldade de encaminhamento para a confecção de FAV, após o início da terapia, favorece atraso na substituição da via de acesso para hemodiálise e expõe os pacientes a tempos excessivos com CVC. Entende-se que esses resultados merecem uma reflexão por parte da equipe multidisciplinar no sentido de pensar em estratégias para modificar essa prática.

As limitações se devem ao fato de ser um estudo retrospectivo com coleta de dados em prontuário eletrônico com restrições de algumas informações. Além disso, o período estudado, o tamanho amostral e a assimetria nos resultados não possibilitaram a realização de testes estatísticos para identificar correlações. No entanto, enfatiza-se a relevância dos dados encontrados, assim como a necessidade do seguimento deste estudo por meio de um acompanhamento prospectivo por um período de tempo maior, possibilitando ampliar o banco de dados e, assim, obter mais informações e um panorama desta realidade para análises mais robustas.

Reitera-se, também a necessidade do desenvolvimento de estudos sobre essa temática uma vez que a equipe de saúde está presente no cuidado do paciente em hemodiálise desde a chegada até a saída da unidade, evidenciando a importância de realizar uma assistência pautada nas melhores práticas visando a segurança do paciente e da equipe.

Os resultados revelam uma variabilidade na amostra, tanto em relação ao tempo de tratamento, quanto à permanência dos CVC, evidenciando um uso excessivamente prolongado do mesmo. Diferente do que é recomendado pelo *guideline* K/DOQI, a principal causa de retirada do CVC não foi uso de FAV e sim outros oito motivos, prevalecendo a troca por outro CVC de longa permanência, embora a maioria dos pacientes da amostra não possuíam registro de esgotamento das possibilidades para confecção de FAV. Os índices de infecção encontrados não foram demasiadamente elevados, tendo em vista, o tempo de permanência destes cateteres. Entretanto, independentemente do tipo de CVC, existe uma exposição dos pacientes a complicações muitas vezes desnecessárias, sendo imperativo implementar providências visando minimizar os riscos.

Esses resultados apontam para a necessidade de promover uma revisão nos processos assistenciais, como priorizar a confecção de FAV precocemente e limitar o uso prolongado de CVC apenas para os casos de urgência e/ou impossibilidade de acesso permanente. Assim como, para a necessidade de

desenvolver protocolos assistenciais visando qualificar o cuidado, preservar a segurança dos pacientes e equipe assistencial.

Agradecimentos

Agradecemos aos responsáveis pelo curso de especialização em nefrologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) pela oportunidade da troca de conhecimento entre alunos e profissionais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), e também aos profissionais de enfermagem da nefrologia que colaboraram com o desenvolvimento deste projeto de pesquisa.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Lessa SRO, Bezerra JNM, Barbosa SMC, Luz GOA, Borba AKOT. Prevalência e fatores associados para a ocorrência de eventos adversos no serviço de hemodiálise. *Texto Contexto Enferm*. 2018;27(3):e3830017.
2. Sousa MRG, Silva AEBC, Bezerra ALQ, Freitas JS, Miasso AI. Eventos adversos em hemodiálise: relatos de profissionais de enfermagem. *Rev Esc Enferm USP*. 2013;47(1):76-83.
3. Schmidli J, Widmer MK, Basile C, Donato G, Gallieni M, Gibbons CP et al. Editor's choice – vascular access: 2018 clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc and Endovasc Surg*. 2018;55(6):757-818.
4. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. *Manual de diálise*. 5a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016.
5. Lok CE, Huber TS, Lee T, Shenoy S, Yevzlin AS, Abreo K, et al. KDOQI Clinical practice guideline for vascular access: 2019 update. *Am J Kidney Dis*. 2020;75:S1-S164.
6. Paiva PA, Paula BP, Santos MFF, Silveira BRM. Incidência de infecções da corrente sanguínea em pacientes nefropatas. *Rev Aten Saude*. 2018;16(55):72-80.
7. Frykholm P, Pikwer A, Hammarskjöld F, Larsson AT, Lindgren S, Lindwall R, et al. Clinical guidelines on central venous catheterisation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(5):508-24.
8. Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Censo 2018* [Internet]. São Paulo: Sociedade Brasileira de Nefrologia; 2018 [acesso 10 jul 2020]. Disponível em: https://www.sbn.org.br/profissional/censos-e-registros/registro-brasileiro-de-dialise/.
9. Reisdorfer AS, Giugliani R, Gouveia VA, Santos EKM, Silva JJT. Infecção em acesso temporário para hemodiálise em pacientes com insuficiência renal crônica. *Rev Pesqui Cuid Fundam*. 2019;11(1):20-4.
10. Schwanke AA, Danski MTR, Pontes L, Kusma SZ, Lind J. Central venous catheter for hemodialysis: incidence of infection and risk factors. *Rev Bras Enferm*. 2018;71(3):1115-21.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 389, de 13 de março de 2014. *Diário Oficial da União* [Internet]. 2014 mar 14 [acesso 7 fev 2020]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0389_13_03_2014.html.
12. Zerati AE, Wolosker N, Luccia N, Puech-Leão P. Cateteres venosos totalmente implantáveis: histórico, técnica de implante e complicações. *J Vasc Bras*. 2017;16(2):128-39.
13. Llapa-Rodríguez EO, Oliveira JKA, Melo FC, Silva GG, Mattos MCT, Macieira VP Jr. Inserção de cateter vascular central: adesão a bundle de prevenção de infecção. *Rev Bras Enferm*. 2019;72(3):810-6.
14. American Society of Anesthesiologists. Practice guidelines for central venous access 2020: an updated report by the American Society of Anesthesiologists task force on central venous access. *Anesthesiology*. 2020;132(1):8-43.
15. Pinho NA, Silva GV, Pierin AMG. Prevalence and factors associated with chronic kidney disease among hospitalized patients in a university hospital in the city of São Paulo, SP, Brazil. *J Bras Nefrol*. 2015;37(1):91-7.
16. Duarte TAC, Alencar TD, Custódio N. Medidas preventivas nas práticas de inserção e manipulação de cateter de hemodiálise: estudo observacional. *Rev Enferm Atual In Derme*. 2017;81(19):70-5.
17. Coelho ECS, Pompeu HHFA, Ferreira IP, Souza AS, Castilho FNF, Santos VLC, et al. Conhecimento de pacientes em hemodiálise quanto ao autocuidado com cateter venoso central. *REAS*. 2018;11(2):e141.
18. Lira ALBC, Fernandes MICD, Silva FBBL, Fortes AV. Atención de enfermería a la prevención de infecciones en pacientes en hemodiálisis. *Rev Cuba Enferm*. 2018;34(1):182-96.
19. Ribeiro RC, Nobre RAM, Andrade EGS, Santos WL. O aumento das infecções relacionadas à hemodiálise por cateter venoso central. *Rev Inic Cient Ext*. 2018;1(5):432-8.
20. Brasil. Ministério da Saúde. *diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica – DRC no Sistema Único de Saúde*. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

Recebido: 23 set, 2020
Aceito: 6 jan, 2021

https://doi.org/10.22491/2357-9730.105963

The pharmaceutical care bundle: development and evaluation of an instrument for inpatient monitoring

Jacqueline Kohut Martinbiancho[1], Daiandy da Silva[1], Giovanna Webster Negretto[1], Janaína Rodrigues Chagas Gonzatti[1], Joice Zuckermann[1], Juliana da Silva Winter[1], Ricardo Soares Gioda[1], Bruno Simas da Rocha[1,2]

Clin Biomed Res. 2021;41(1):18-26

1 Serviço de Farmácia Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

Corresponding author:
Jacqueline Kohut Martinbiancho
jmatinbiancho@hcpa.edu.br
Serviço de Farmácia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcellos, nº 2350.
CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

ABSTRACT

Introduction: Care bundles help healthcare professionals provide the best care possible in a structured and reliable way. The purpose of this study was to develop and apply an instrument for inpatient follow-up by clinical pharmacists, and evaluate its results.

Methods: The care bundle was based on previously validated instruments. Population consisted of patients monitored by clinical pharmacists at a general hospital. The study was conducted in two phases: the first involved the development and implementation of the bundle, and the evaluation of pharmaceutical interventions; the second involved analyzing data from patients treated with the bundle over one year.

Results: The bundle included fourteen pharmaceutical follow-up criteria used in different patterns by each area of care. In the first phase of the study, 3263 patients were monitored and 536 pharmaceutical interventions were performed, with an 85.3% compliance rate. In the second phase of the study, follow-up data was collected from 21,214 patients. The bundle criteria were used in a similar way in clinical, surgical and cancer patients. Pharmacotherapy review was the most prevalent intervention in all cases (60.1%). Hospital discharge planning and medication reconciliation were performed with a similar frequency in clinical, surgical, pediatric and general patients.

Conclusions: The development and validation of a bundle aimed at guiding the clinical activities of pharmacists helped standardize procedures and interventions. Pharmacotherapy review was the bundle criterion with the highest rate of application and interventions due to the hospital's complexity and the need to consider individual patient needs and follow institutional policies.

Keywords: *Pharmacy service, hospital; clinical pharmacy; pharmaceutical intervention; patient care bundles; patient safety*

INTRODUCTION

In hospital settings, 'clinical pharmacy' refers to the contribution of hospital pharmacists to drug therapy as part of the comprehensive care offered to patients in collaboration with physicians and nursing staff. The goal of clinical pharmacy services is to optimize the efficiency, effectiveness and safety of pharmacotherapy. Recent studies concluded that clinical pharmacy interventions contribute to the improvement of patient outcomes[1-3]. Pharmacist participation in medical rounds, medication reconciliation at admission or discharge, and the provision of specific pharmaceutical services reduces the frequency of adverse drug events and medication errors, improving both treatment adherence and patients' medication knowledge[1]. Clinical pharmacy services are also associated with cost savings[1-3]. A number of studies have demonstrated the clinical and economic benefits of clinical pharmacy interventions in hospital and primary care settings[1-3]. A Pharmaceutical Risk Score was also developed to assess pharmacological risk factors in hospitalized patients and contribute to pharmaceutical monitoring[4]. The scores can be used to classify patients into risk groups (high, moderate or low)

ISSN 2357-9730

CC BY

and help hospital pharmacists direct their efforts more effectively[4]. Once priorities for pharmaceutical monitoring have been identified, the follow-up procedures can be determined. The complexity of new drug therapies and improvement of therapeutic regimens due to the results of pharmaceutical interventions reinforce the importance of quality pharmaceutical care. The Institute of Healthcare Improvement developed the concept of 'bundle' to help healthcare professionals provide the best and most reliable care possible to patients receiving specific treatments with inherent risks[5].

A bundle is a structured way of improving patient care processes through a set of evidence-based practices that, when performed collectively and reliably, improve patient outcomes[5]. Effective follow-up requires the establishment of standardized pharmaceutical criteria adjusted to patient characteristics. To this end, checklists offer a moderate level of guidance but are still flexible enough to allow healthcare workers to use their own judgment[6].

Systematic reviews and meta-analyses have assessed the effectiveness of bundles in several areas of health care, including the prevention of catheter infections in neonatology and adverse events in pediatric patients[7-9]. Most meta-analyses include before-and-after studies whose results demonstrate a reduction in health care risks with the use of bundles relative to usual care[9].

FASTHUG is a mnemonic designed to systematize the care of critical patients, and is used by intensive care practitioners around the world. It lists seven items that must be reviewed daily to standardize care and prevent omissions in intensive care[10]. Notably, the FASTHUG mnemonic was not designed to identify problems related to the drugs commonly used in ICU settings[10]. Therefore, a modified mnemonic, FASTHUG-MAIDENS, was developed by clinical pharmacists to ensure that the essential standards of pharmaceutical care would be consistently met in professional practice[11].

The purpose of developing a new bundle focused on pharmacotherapy is to provide a more flexible instrument that is applicable to different settings, from pediatric to adult patients in both critical and general care, while also contemplating institutional protocols and allowing for the monitoring of patients with expected discharge dates. Such an instrument could also be useful for training and guiding pharmaceutical follow-up in multi-professional teams.

The objective of this study was to describe the development of a care bundle for inpatient follow-up by clinical pharmacists, and evaluate the results of this protocol in a general hospital.

METHODS

The study was conducted at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a tertiary university hospital accredited by the Joint Commission International. The HCPA has approximately 850 beds and 19 clinical pharmacists, who work in the following areas: clinical care (general practice, clinical specialties and psychiatry); surgery (general surgery, specialties and solid organ transplants); oncology (adult oncohematological patients, pediatric and hematopoietic stem cell transplantation, pediatric cancer); maternal and child care (maternity and neonatology); and critical care (emergency and pediatric/adult intensive care units). Follow-up in these areas is conducted according to patient needs and pre-established criteria for each particular sector.

Development of the pharmaceutical care bundle

The bundle was developed based on validated instruments used at the HCPA, including FASTHUG[10] and FASTHUG-MAIDENS[11], which include items that should be reviewed on a daily basis to ensure standardized care and avoid any omissions, thereby meeting the essential goals of pharmaceutical care[12,13]. Examples of items in these protocols include feeding, analgesia, sedation, institutional protocols, and medication reconciliation.

Population, data collection and outcome measurement

The study population consisted of patients managed by pharmacists from the clinical, surgical, oncological, pediatric, maternal and critical care units. The study was conducted in two phases. The first was a three-month pilot project (May to July 2017) to validate the pharmaceutical care bundle. The bundle was evaluated by correlating each item with the pharmaceutical interventions performed in the same period. The results of the pharmaceutical interventions were assessed based on medical compliance rates.

The pilot project allowed for adjustments to be made to the instrument prior to the next phase of the study, which consisted of monitoring patients treated with the pharmaceutical care bundle for a one-year period (January to December 2018). Information on the patients monitored by clinical pharmacists, as well as the bundle items used in each case, were recorded in a productivity monitoring system consisting of a Microsoft Excel (version 2010) spreadsheet, for further data analysis.

Ethics approval

This study was conducted according to Brazilian National Health Council guidelines (Resolution 466/12) and approved by the HCPA Research and Postgraduate Group.

RESULTS

Table 1 shows the pharmaceutical care bundle and adjustments made after the pilot phase.

Table 1: Proposed pharmaceutical care bundle (Adapted from the FASTHUG-MAIDENS[11]).

Item	Criteria	Description
1	Pharmacotherapy review	Evaluating the list of health problems and prescribing medications according to indications for use and effectiveness and safety parameters, including adverse reactions, drug interactions, therapeutic duplication, allergies and duration of therapy.
2	Medication reconciliation	Performing medication reconciliation on admission, transferring between units/specialties or hospital discharge to identify and resolve discrepancies.
3	Nutrition	Identifying the nutrition administration route (enteral or parenteral) Evaluating alternative dosage forms and suggesting changes in administration routes as needed. Reviewing interaction/incompatibilities between drugs and nutrients.
4	Analgesia	Reviewing the prescribed analgesics according to pain/analgesia protocols (pain characteristics, location and intensity; dose, interval and drug infusion time)
5	Sedation	Reviewing prescribed sedatives according to sedation protocols (sedation rating scale where applicable, dose, interval, and drug infusion time). Evaluating medications with a potential risk of falling and excessive sedation.
6	Anticoagulation/ risk of VTE	Evaluating oral anticoagulant use (monitoring INR and relevant drug interactions) and PTE/DVT treatment with anticoagulant EV and SC (indication of use, dose, route of administration and monitoring aPTT and anti-Xa where applicable). Assessing the risk of PTE/DVT according to thromboembolic event prevention protocol.
7	Delirium	Evaluating drugs with the potential to induce or worsen delirium (hyperactive, hypoactive or mixed) and treatment according to protocols. Checking the history of alcoholism or psychoactive substance use for risk of abstinence and treatment as indicated.
8	Physiological habits/stress ulcer prophylaxis	Checking physiological habits and considering medications that may change them (nausea, vomiting, constipation, diarrhea, urinary retention) and the need for pharmacological management. Evaluating the need for stress ulcer prophylaxis, including doses, monitoring of complications and treatment time.
9	Vital signs	Reviewing vital signs (blood glucose, blood pressure and heart rate, etc.), considering medications that could alter them and verifying the need for pharmacological management.
10	Antimicrobials	Evaluating antimicrobial therapy (empirical, prophylactic or culture-guided treatment/sensitivity testing) based on guidelines. Optimizing therapy (doses, treatment time and decolonization).
11	Dose adjustment	Reviewing renal function, liver tests and other parameters that could alter patient dosage. Therapeutic monitoring of medications
12	Laboratory results	Checking laboratory tests and intervening as necessary, considering drug-induced changes.
13	Hospital discharge	Planning and orienting hospital discharge for priority care lines and/or according to patient requirements. Evaluating access to the medications prescribed at discharge. Providing safety information for medications dispensed for home use.
14	Validation of medications brought by the patient	Evaluating medications brought by the patient, register in the medical record to ensure traceability and safe use during hospitalization.

VTE: venous thromboembolism; PTE: Pulmonary thromboembolism; DVP: deep vein thrombosis; INR: international normalized ratio; aPTT: Activated partial thromboplastin time; EV: endovenous; SC: subcutaneous.

The first phase of the study aimed to validate the pharmaceutical bundle. This stage involved 3,263 patients and 536 pharmaceutical interventions, which were then classified according to bundle item (Figure 1).

The mean number of interventions per patient was 0.16 in the first stage, and overall compliance with these interventions was 85.3%. Table 2 presents data on intervention adherence for each bundle item. The categories with the highest frequency of pharmaceutical interventions were medication review (53.4%) and reconciliation (16.8%); the rates of compliance with these interventions were 86.4% and 86.7%, respectively. Although other bundle items were associated with fewer interventions, they had higher adherence rates; this was the case for venous thromboembolism (VTE) risk (90.5%), delirium, hospital discharge and drug validation (100%) (Table 2).

In the second phase of the study, follow-up data were collected for 21,214 patients treated with the pharmaceutical bundle. Table 3 shows the results of pharmaceutical follow-up and bundle items applied in each area of care. Overall results for the second phase of the study revealed an adherence rate of 71.9%, and a mean of 0.37 interventions per patient.

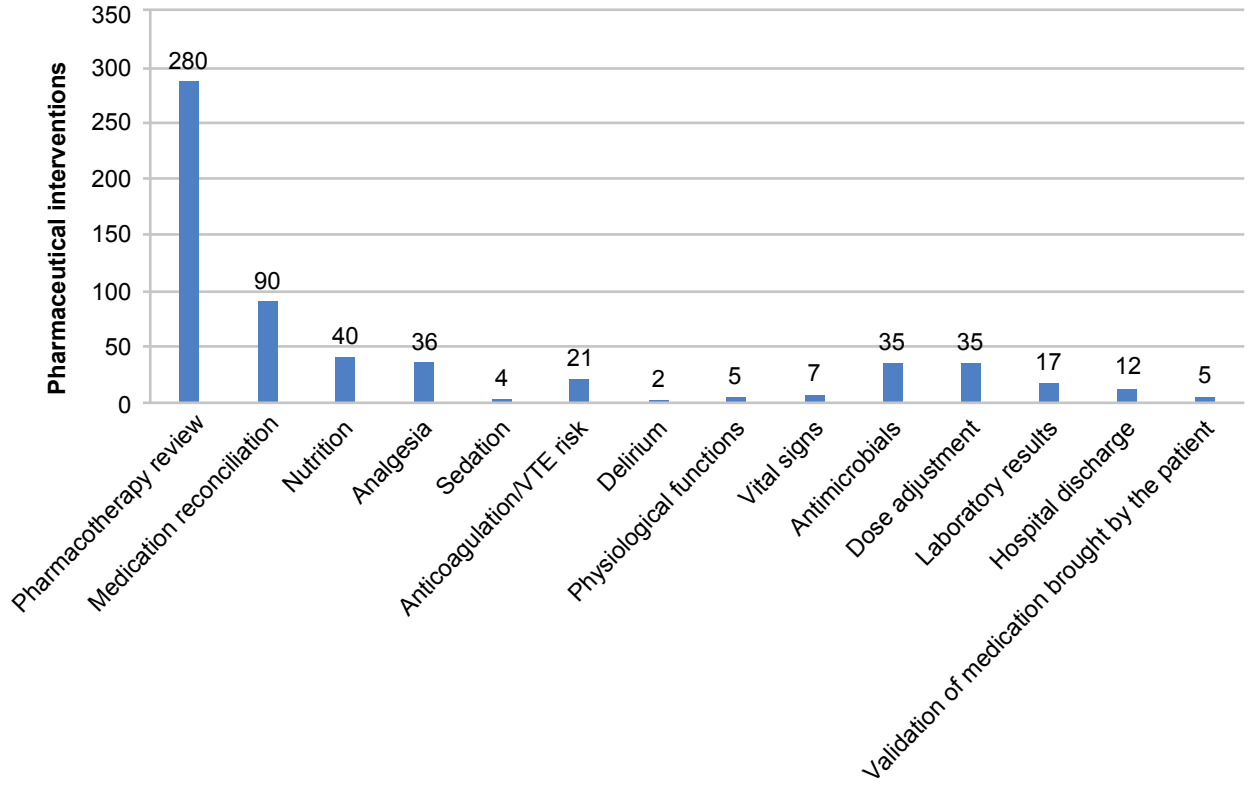

Figure 1: Pharmaceutical interventions performed in the bundle validation phase (n = 536).

Table 2: Pharmaceutical interventions and adherence according to bundle categories in the first stage of the study (n = 536).

Bundle criteria	Pharmaceutical interventions	Intervention adherence
	n (%)	n (%)
Pharmacotherapy review	286 (53.4%)	247 (86.4%)
Medication reconciliation	90 (16.8%)	78 (86.7%)
Nutrition	40 (7.5%)	30 (75%)
Analgesia	36 (6.7%)	22 (61.1%)
Sedation	4 (0.7%)	3 (75%)
Anticoagulation/ VTE risk	21 (3.9%)	19 (90.5%)
Delirium	2 (0.4%)	2 (100%)

Continua...

Table 2: Continuação

Bundle criteria	Pharmaceutical interventions	Intervention adherence
	n (%)	n (%)
Physiological habits	5 (0.9%)	4 (80%)
Vital signs	7 (1.3%)	6 (85.7%)
Antimicrobials	35 (6.5%)	29 (82.9%)
Dose Adjustment	35 (6.5%)	27 (77.1%)
Laboratory results	17 (3.2%)	16 (94.1%)
Hospital discharge	12 (2.2%)	12 (100%)
Validation of current patient medications at admission	5 (0.9%)	5 (100%)

VTE: venous thromboembolism

Table 3: Pharmaceutical follow-up data from 2018 according to pharmaceutical bundle items and areas of care (n = 21,214).

Care line Bundle criteria	Clinical patients (n = 5735)	Surgical patients (n = 5247)	Cancer patients (n = 1963)	Critical patients (n = 4884)	Pediatric patients (n = 2292)	Maternal and child care (n = 1093)	Total (n = 21214)
Medication reconciliation	873 (15.2%)	723 (13.8%)	918 (46.8%)	0	344 (15.0%)	191 (17.5%)	3.082 (14.5%)
Admission	842 (14.7%)	533 (10.2%)	510 (26.0%)	0	189 (8.2%)	0	2074 (9.8%)
Transference	39 (0.7%)	72 (1.4%)	139 (7.1%)	0	95 (4.1%)	0	345 (1.6%)
Hospital discharge	85 (1.5%)	151 (2.9%)	269 (13.7%)	0	60 (2.6%)	191 (17.5%)	756 (3.6%)
Pharmacotherapy review	3.712 (64.7%)	1.892 (36.1%)	1.835 (93.5%)	4.198 (86.0%)	767 (33.5%)	351 (32.1%)	12.755 (60.1%)
Nutrition	1.434 (25.0%)	950 (18.1%)	818 (41.7%)	1.268 (26.0%)	206 (9.0%)	58 (5.3%)	4.734 (22.3%)
Analgesia	2.243 (39.1%)	910 (17.3%)	1.053 (53.6%)	3.130 (64.1%)	87 (3.8%)	0	7.423 (35.0%)
Sedation	612(10.7%)	56 (1.1%)	176 (9.0%)	552 (11.3%)	11 (0.5%)	0	1.407 (6.6%)
Anticoagulation/ VTE risk	2.551 (44.5%)	1.417 (27.0%)	176 (9.0%)	2.398 (49.1%)	6 (0.3%)	9 (0.8%)	6.557 (30.9%)
Delirium	654 (11.4%)	50 (1.0%)	0	183 (3.7%)	0	0	887 (4.2%)
Physiological habits	1.938 (33.8%)	1.106 (21.1%)	739 (37.6%)	832 (17.0%)	33 (1.4%)	0	4.648 (21.9%)
Vital signs	2.426 (42.3%)	1.622 (30.9%)	782 (39.8%)	176 (3.6%)	93 (4.1%)	0	5.099 (24.0%)
Antimicrobials	1.569 (27.4%)	982 (18.7%)	419 (21.3%)	2.042 (41.8%)	319 (13.9%)	321 (29.4%)	5.652 (26.6%)
Dose adjustment	780 (13.6%)	104 (2.0%)	269 (13.7%)	510 (10.4%)	47 (2.1%)	4 (0.4%)	1.714 (8.1%)
Laboratory results	2.391 (41.7%)	1.688 (32.2%)	468 (23.8%)	2.572 (52.7%)	205 (8.9%)	163 (14.9%)	7.487 (35.3%)
Hospital discharge	572 (10.0%)	444 (8.5%)	362 (18.4%)	103 (2.1%)	232 (10.1%)	269 (24.6%)	1.982 (9.3%)

Continua...

Table 3: Continuação

Care line Bundle criteria	Clinical patients (n = 5735)	Surgical patients (n = 5247)	Cancer patients (n = 1963)	Critical patients (n = 4884)	Pediatric patients (n = 2292)	Maternal and child care (n = 1093)	Total (n = 21214)
Anticoagulant	178 (3.1%)	129 (2.5%)	19 (1.0%)	3 (0.1%)	2 (0.1%)	5 (0.4%)	336 (1.6%)
Oral chemotherapy	14 (0.2%)	14 (0.3%)	100 (5.0%)	0	8 (0.3%)	0	136 (0.6%)
Hospital discharge planning	151 (2.6%)	189 (3.6%)	99 (5.0%)	97 (2.0%)	164 (7.1%)	169 (15.5%)	869 (4.1%)
Other discharge orientation	136 (2.4%)	203 (3.9%)	303 (15.4%)	8 (0.2%)	144 (6.3%)	209 (19.1%)	1003 (4.7%)
Drug dispensing	66 (1.1%)	68 (1.3%)	0	4 (0.1%)	40 (1.7%)	140 (12.8%)	318 (1. +5%)

DISCUSSION

In the first stage of the study, the instrument was developed and validated by analyzing interventions implemented with the pharmaceutical care bundle.

The item with the highest frequency of interventions was pharmacotherapy review, followed in descending order by medication reconciliation, nutrition, analgesia, antimicrobials and dose adjustment (Figure 1 and Table 2). Interventions in these categories may have been more frequent because they are associated with the initial review performed on hospitalization and to pharmaceutical monitoring, as well as the adjustment of prescription dosage according to institutional protocols (e.g. analgesia, antimicrobial policy, serum vancomycin levels, monitoring of oral anticoagulants), which can affect laboratory results and prompt the need for further pharmacological interventions.

Adherence rates and the mean number of interventions per patient were consistent with the results of previous studies[14-16]. Pharmaceutical interventions were fully implemented for the items delirium, hospital discharge and validation of medication use. The small number of interventions for the item "delirium" is justified by the fact that this symptom is more frequent in clinical wards, where health care workers are also better able to detect it. Interventions at hospital discharge, including medication reconciliation, aim to ensure appropriate pharmacotherapy and help patients access the health system by providing the appropriate prescriptions and documents. The validation of medications brought by the patient for use in the hospital provides an opportunity for a review of past prescriptions, and for an assessment of patients' habits regarding the acquisition, use, and conservation of the medication, which could lead to interventions to promote safer medication use[17,18].

A review of laboratory parameters showed that adherence to the interventions was high, likely due to their relevance to treatment efficacy and drug safety. These are often structured interventions that are already systematically implemented by the hospital pharmacy service. The adherence rates for other interventions remained above 60%, similar to previous studies[16,19]. It is important to note that many pharmaceutical interventions are educational in nature, which may have contributed to the variations in acceptability rates[15].

The distribution of interventions related to each item was consistent with patient profiles. The most prevalent bundle category in all areas of care was medication review, which is performed using medical prescription data and patient records. Clinical pharmacists perform this assessment to prevent or resolve drug-related problems, which are the main cause of adverse events and could lead to outcomes such as increased length of stay, morbidity, mortality and greater hospital costs[14].

Clinical, surgical and cancer patients had similar follow-up profiles. The most prevalent interventions in these departments were associated with institutional protocols (analgesia, venous thromboembolism prophylaxis and oral anticoagulation management); the next most frequent interventions were the assessment of vital signs, laboratory results, physiological functions and nutritional status. The analysis of these items contributes to the evaluation of the efficacy and safety of pharmacotherapy and could reveal the need for further pharmaceutical interventions. Examples include dose adjustment; discontinuing medication due to suspected adverse reactions identified in vital signs or altered laboratory tests; and assessing potential interactions between medications and enteral nutrition.

Analgesia interventions were more prevalent in critical, clinical and cancer patients. Compliance with the pain management scale and appropriate use of analgesics are important strategies in these populations, and especially in cancer pain management. Pain is reported by 39.3 to 55% of cancer patients undergoing treatment and 66.4% of advanced cancer patients[20,21].

The comparison of clinical and surgical patients revealed that the latter were less likely to require a medication review due to their high turnover rates. Pharmaceutical follow-up was more frequent in surgical patients, since pharmacists must review the laboratory results of transplant recipients to examine their immunosuppressant levels and make any necessary adjustments, as well as monitor and adjust the doses of any other prescriptions.

Patients admitted to adult or pediatric intensive care units and those seen in emergency services share a similar feature: an unstable clinical condition that may lead them to become chronically critically ill over time. The most prevalent interventions in critically ill patients were associated with organ dysfunction. Issues observed in this population included hemodynamic instability, ventilatory insufficiency, acute renal failure, poor perfusion, high risk of thrombosis due to prolonged bed rest, suspected sepsis or septic shock, and other complications that occur during hospitalization in clinical, surgical or specialized wards. Emergency services treat patients who meet criteria for stroke, acute coronary syndrome and infarction protocols. This underscores the need to systematically monitor laboratory tests at least once a day for severe cases in emergency wards and ICUs; to ensure patient comfort during mechanical ventilation; and provide adequate pain management. However, the frequency with which some items were used in emergency care as compared to ICU settings differed, probably because the oral route is available in most patients in emergency care, while most ICU patients receive full enteral nutrition[10,11].

Although the profile of pediatric ICU patients is similar to that of adults, the need to monitor the risk of VTE is mostly associated with adult patients. The incidence of VTE in pediatric populations is not known. The first data on the subject were published in 1994 based on the Canadian Childhood Thrombophilia registry, which reported an incidence of 0.07 per 10 000 children from 1 month to 18 years old. In Europe, the estimated incidence is 0.07 to 0.14 per 10 000 children, which is much lower than that observed in adults (5.6 to 16 per 10 000)[22].

Antimicrobial monitoring in neonatology was very frequent, since the most common diseases in this population include those identified using a neonatal sepsis protocol (early or late onset), as well as STORCH infections (e.g. measles, toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, herpes), and necrotizing enterocolitis. Thus, the monitoring of laboratory results was also common in this population, though not as frequent as the prescription of antimicrobials due to the impossibility of further follow-up. Antimicrobial monitoring in the pediatric patient group included interventions performed in general pediatric wards and the treatment of common childhood diseases, as well as the use of antimicrobials by patients with short bowel syndrome, cystic fibrosis and recent liver transplantation, since the HCPA is a reference hospital for these conditions. It is also important to note that the 'nutrition' bundle item in pediatric patients included the consideration of alternative pharmaceutical formulations, since liquid formulations are often unavailable for these patients[17]. Vital signs in the maternal and child care group were not monitored by pharmacists; neonatal patients and pregnant women are closely monitored by the medical and nursing teams according to pre-established protocols, allowing pharmacists to concentrate on other aspects of pharmacotherapy that receive less attention from the rest of the multidisciplinary team.

Hospital discharge planning and medication reconciliation were similarly frequent in clinical, surgical, pediatric and general patients since the procedures involved in reconciliation, planning and education at hospital discharge are the same in these departments. Some issues addressed by interventions in these populations were the use of anticoagulants, oral chemotherapy, polypharmacy and medication adherence difficulties. Pediatric discharge planning includes counseling patients with chronic polypharmacy about fractional dosing, and providing information on liver transplantation, fibrocystic drugs, and intestinal rehabilitation, as needed. During discharge from the maternal and child health department, pharmacists must also consider the guidelines for pregnant and puerperal women receiving antimicrobial treatments, prophylaxis for vertical transmission of HIV and issues related to the discharge of newborns who have been prescribed different types of medications, including anticonvulsants.

All departments had to discharge patients with complex needs, provide guidance about medication acquisition, and inform patients about administration tubes and pharmaceutical formulations adapted for home use.

Medication reconciliation upon hospital discharge was more frequent among surgical and cancer patients due to the orientations and educational materials given to transplant recipients (i.e., to help organize the medications they will be using at home). In neonatology, medication reconciliation is only necessary on hospital discharge, while in pediatric patients, it must be carried out at all three points; previous studies have shown that drug-related problems are more likely to occur when reconciling medications at admission, discharge and transfer[23,24].

Limitations and expectations

This study had limitations related to institutional characteristics. The data were obtained from the secondary records of clinical pharmacists, which includes professionals in training, since our institution is a teaching hospital. Additionally, the demands of the multiprofessional team may lead pharmacists to focus on patient care rather than on the reporting of items considered essential to the bundle.

The proposed pharmaceutical care bundle is a comprehensive instrument which was tested locally at a tertiary university hospital. The results suggested that it may serve as a guide for pharmaceutical education and the training of new professionals in the institution, as well as contribute to the planning and adjustment of pharmaceutical interventions according to the profile and specialty of each department. The bundle can also be used by other hospitals with a similar health care profile in order to implement or improve a clinical pharmacy service.

We suggest that future studies pursue the development of specific bundles for different specialties or areas of care considering the characteristics and profile of each patient group.

This study aimed to develop and apply a pharmaceutical evaluation instrument to guide the clinical activities of pharmacists and help standardize their conduct and interventions. The proposed bundle is a comprehensive instrument which can serve as a guide for pharmaceutical education and the training of new professionals.

The bundle category with the most interventions was medication review, likely due to the hospital's complexity, differences between patients, and institutional policies.

This instrument can be used as the basis for instruments tailored to different specialties or areas of health care with different levels of complexity and patient profiles.

Acknowledgements

The authors would like to thank the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) Fundo de Incentivo à Pesquisa for financial support; Thalita Silva Jacoby and Simone Dalla Pozza Mahmud for supporting and encouraging the work of the Clinical Pharmacy Service in the HCPA; and the clinical pharmacists who contributed to data collection: Amanda Valle Pinhatti, Caroline Tortato, Daniel Mendes da Silva, Diego Wüst, Lídia Einsfeld, Maitê Telles dos Santos, Paola Hoff Alves, Rafael Dornelles Carrasco, Samantha Zamberlan, Tatiana Von Diemen and Vanelise Zortéa

Funding

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) Fundo de Incentivo à Pesquisa.

Conflict of Interests

The authors declare no conflict of interests.

REFERENCES

1. Jourdan JP, Muzard A, Goyer I, Ollivier Y, Oulkhouir Y, Henri P, et al. Impact of pharmacist interventions on clinical outcome and cost avoidance in a university teaching hospital. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(6):1474-81.

2. Tasaka Y, Yasunaga D, Tanaka M, Tanaka A, Asakawa T, Horio I, et al. Economic and safety benefits of pharmaceutical interventions by community and hospital pharmacists in Japan. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(2):321-9.

3. Gallagher J, McCarthy S, Byrne S. Economic evaluations of clinical pharmacist interventions on hospital inpatients: a systematic review of recent literature. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(6):1101-14.

4. Martinbiancho JK, Zuckermann J, Mahmud SDP, Santos L, Jacoby T, Silva D, et al. Development of risk score to hospitalized patients for clinical pharmacy rationalization in a high complexity hospital. *Lat Am J Pharm*. 2011;30(7):1342-7.

5. Institute for Healthcare Improvement: What is a bundle? [Internet]. Boston; 2006 [cited 2020 Jan 24]. Available from http://www.ihi.org/resources/Pages/ImprovementStories/WhatIsaBundle.aspx

6. Meyer LD, Raymond CB, Rodrigue CM. Development and evaluation of checklist for medication order review by pharmacists. *Can J Hosp Pharm*. 2011;64(3):199-206.

7. Bannan DF, Tully MP. Bundle interventions used to reduce prescribing and administration errors in hospitalized children: a systematic review. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(3):246-55.

8. Payne V, Hall M, Prieto J, Johnson M. Care bundles to reduce central line-associated bloodstream infections in the neonatal unit: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(5):F422-9.

9. Lavallée JF, Gray TA, Dumville J, Russel W, Cullum N. The effects of care bundles on patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Implement Sci*. 2017;12(142):1-12.

10. Vicent JL. Give your patient a fast hug (at least) once a day. *Crit Care Med*. 2005;33(6):1225-9.

11. Masson SC, Mabasa VH, Malyuk DL, Perrott JL. Validity evidence for FASTHUG-MAIDENS, a mnemonic for identifying drug-related problems in the Intensive Care Unit. *Can J Hosp Pharm*. 2013;66(3):157-62.

12. Bezerra CG. FAST HUG EPM: uma abordagem sistemática ao paciente crítico [dissertation]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2014.

13. Mabasa VH, Malyuk DL, Weatherby EM, Chan A. A standardized, structured approach to identifying drug-related problems in the Intensive Care Unit: FASTHUG-MAIDENS. *Can J Hosp Pharm*. 2011;64(5):366-9.

14. Ribeiro VF, Sapucaia KCG, Aragão LAO, Bispo ICS, Oliveira VF, Alves BL. Realização de intervenções farmacêuticas por meio de uma experiência em farmácia clínica. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*. 2015;6(4):18-22.

15. Reis WCT, Scopel CT, Correr CJ, Andrzejevski VMS. Análise das intervenções de farmacêuticos clínicos em um hospital de ensino terciário do Brasil. *Einstein*. 2013;11(2):190-6.

16. Ertuna E, Arun MZ, Ay S, Koçak FOK, Gökdemir B, Ispirli G. Evaluation of pharmacist interventions and commonly used medications in the geriatric ward of a teaching hospital in Turkey: a retrospective study. *Clin Interv Aging*. 2019;14:587-600.

17. Santos L, Torriani MS, Barros E, organizadores. *Medicamentos na prática da farmácia clínica*. Porto Alegre: Artmed; 2013. p. 88-99.

18. Joint Commission International. *Padrões de acreditação da Joint Commission International para hospitais*. 6th ed. Illinois; 2017.

19. Delgado-Silveira E, Fernández-Villalba EM, Freire MGM, Pérez MSA, Lagranja MPC, Martí JFP. Impacto de la intervención farmacéutica en el tratamiento del paciente mayor pluripatológico. *Farm Hosp*. 2015;39(4):192-202.

20. van den Beuken-van Everdingen MHJ, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, Tjan-Heijnen VCG, Janssen JAD. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51(6):1070-90.

21. Grisell VS. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician*. 2010;56(6):514-7

22. Sequeira AI, Branco M, Teles A, Costa M, Sousa B, Ramalho H. Trombose venosa profunda em idade pediátrica-estudo retrospectivo de 10 anos. *Nascer e Crescer*. 2016;25(3):147-53.

23. Tripathi S, Crabtree HM, Fryer KR, Graner KK, Arteaga GM. Impact of clinical pharmacist on the pediatric intensive care practice: an 11-year tertiary center experience. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2015;20(4):290-8.

24. Krzyzaniak N, Bajorek B. A global perspective of the roles of the pharmacist in the NICU. *Int J Pharm Pract*. 2017;25(2):107-20.

Received: Jul. 30, 2020
Accepted: Nov. 18, 2020

https://doi.org/10.22491/2357-9730.109565

Desenvolvimento de sistema estruturado com inteligência artificial para apoio no diagnóstico de patologias oftalmológicas mais relevantes

Development of a structured artificial intelligence system to support the diagnosis of the most relevant ophthalmic diseases

Victor Antonio Kuiava[1], Eliseu Luiz Kuiava[2], Eduardo Ottobelli Chielle[3], Roger Syllos[1,4]

RESUMO

Introdução: A inteligência artificial (IA) está revolucionando a área da saúde. Na oftalmologia, esta tecnologia pode possibilitar diagnósticos mais rápidos e precisos, impedindo a progressão das alterações na visão. Médicos e algoritimosalgoritmos podem ser mais eficientes quando trabalham juntos. Desenvolver um *software* de IA com alta especificidade e sensibilidade para apoio no diagnóstico de algumas patologias oftalmológicas.

Métodos: O *software* de *deep learning* foi construído através de redes neurais valendo de duas bases computacionais MobileNet e Inception. Para o treinamento do banco de dados foram utilizadas 2.520 imagens de glaucoma, retinopatia diabética, toxoplasmose ocular, papiledema, descolamento de retina e retina normal. Para a validação foi utilizado 428 imagens patológicas e normais para os cálculos de sensibilidade e de especificidade. Todas as imagens foram cedidas da Sociedade Americana de Especialistas da Retina.

Resultados: Os resultados de sensibilidade e especificidade foram no MobileNet de 91% (IC 95%, 89-92%) e 98,5% (IC 95%, 98-99%); no Inception, de 91,4% (IC 95%, 89-93,5%) de 98,4% (IC 95%, 98-98,8%), respectivamente. Não houve diferença significativa entre os dois métodos utilizados.

Conclusão: O software apresentou resultados promissores na distinção das condições oftalmológicas pesquisadas.

***Palavras-chave**: Doenças oftálmicas; inteligência artificial; visão; oftalmologia*

ABSTRACT

Introduction: Artificial intelligence (AI) is revolutionizing health care. In ophthalmology, this technology can enable faster and more accurate diagnoses, preventing the progression of vision Physicians and algorithms are most effective when working together. To develop an AI software with high specificity and sensitivity to support the diagnosis of some ophthalmic diseases.

Methods: A deep learning software was built through neural networks using two computational bases, MobileNet and Inception. For training the database, 2520 images of glaucoma, diabetic retinopathy, ocular toxoplasmosis, papilledema, retinal detachment, and normal retina were used. For validation, 428 pathological and normal images were used for calculations of sensitivity and specificity. All images were obtained from the American Society of Retina Specialists.

Results: The results of sensitivity and specificity were 91% (95% confidence interval [CI], 89-92%) and 98.5% (95% CI, 98-99%) on MobileNet, and 91.4% (95% CI, 89-93.5%) and 98.4% (95% CI, 98-98.8%) on Inception, respectively. There was no significant difference between the two methods.

Conclusion: The software showed promising results in distinguishing the main ophthalmic conditions surveyed.

***Keywords:** Ophthalmic diseases; artificial intelligence; vision; ophthalmology*

Clin Biomed Res. 2021;41(1):27-32

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

2 Departamento de Engenharia Elétrica, Universidade Internacional, São Miguel do Oeste, SC, Brasil.

3 Departamento de Ciências da Vida e Saúde, Universidade do Oeste de Santa Catarina. São Miguel do Oeste, SC, Brasil.

4 Departamento de Oftalmologia, Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo, RS, Brasil.

Autor correspondente:
Victor Antonio Kuiava
victorkuiava@gmail.com
Faculdade de Medicina,
Universidade de Medicina
Rua Teixeira Soares, 817
99010-080, Passo Fundo,
Rio Grande do Sul, Brasil.

ISSN 2357-9730

INTRODUÇÃO

A Inteligência Artificial (IA) é uma área da ciência da computação que desponta como evolução na área da saúde e é parte integrante do avanço tecnológico que tem permitido sistemas de diferentes campos de atuação detectarem diversos problemas e tomarem decisões com base em grandes bancos de dados. A IA é capaz de imitar a habilidade de raciocínio humano, com as suas principais características, como aprendizagem, criatividade e habilidade de resposta, no entanto, é mais veloz, autônoma e com ausência de viesses humanos. Apresentam grande potencial para aprimorar funções desempenhadas exclusivamente por humanos, com destaque na área médica[1-3].

Os exames complementares em especial de imagem também começam a ser analisados pela IA. Dentre as áreas médicas com grande potencial para serem aprimoradas, podemos citar a radiologia e a patologia. Essas duas especialidades compartilham em comum a necessidade de reconhecimento de padrões visuais para o diagnóstico adequado, papel que o computadores já são extremamente eficiente em outras áreas não médicas como reconhecimento facial e objetos[4-7].

Nesta perspectiva, a oftalmologia apresenta o mesmo potencial, pois se utiliza de registros de imagem para diagnóstico através de exames de retinografia panorâmica, tomografia de coerência óptica e angiografia fluoresceínica digital. Existem vários trabalhos para estratificação de patologias oftalmológicas por computadores principalmente para retinopatia diabética[3,8,9].

Em 2018, a FDA (Food and Drug Administration) aprovou o primeiro sistema de IA que realiza o diagnóstico de alterações oculares causadas por diabetes[9]. A ferramenta de avaliação oftalmológica IDx-DR foi desenvolvida, testada e aprovada por uma empresa norte-americana de diagnósticos e utiliza redes neurais para detectar a retinopatia diabética por meio da análise dos olhos dos pacientes[4]. O Google desenvolveu uma IA para identificar retinopatia diabética e edema macular diabético, através da análise de fotos com sinais dessas doenças e o programa foi testado recentemente em pacientes do Hospital Aravind Eye (Índia), com resultados promissores[10]. No Brasil, já foi desenvolvida uma plataforma (redcheck) que ajuda na detecção de alterações, bem como auxilia o oftalmologista na confecção de laudos mais rápidos[11].

As doenças oftalmológicas primárias bem como complicações oculares de doenças sistêmicas são condições relativamente frequentes e podem apresentar alta morbidades quando não devidamente tratadas, por acometer a visão sentido humano fundamental. Num contexto mundial, por características próprias da especialidade, existe uma dificuldade em conduzir diagnóstico e tratamento de doenças oftalmológicas[12,13]. Somado a outras circunstâncias como a falta de organização estrutural das redes de atenção básica, foi criado a Política Nacional de Atenção em Oftalmologia, para estimular o aprimoramento dos profissionais da saúde e na estruturação de fluxos de atendimento na atenção básica e no atendimento especializado[14].

Neste sentido, a IA é uma importante aliada para a área de oftalmologia, pois contribui para a precisão dos diagnóstico. Portanto, o objetivo desse trabalho foi desenvolver um software estruturado em inteligência artificial para diagnosticar as principais patologias oftalmológicas que envolvem a retina e o nervo optico. com maior prevalência e potencial de danos irreversíveis a visão e que possa ser utilizado como uma ferramenta de triagem de patologias oftalmológicas em diversos níveis de atenção à saúde.

MÉTODOS

Construção do software

Construiu-se um programa computacional com interface de PHP versão 7 e Javascript. A fundamentação operacional utilização de inteligência artificial em *deep learning,* com duas opções de análise de inteligência artificial com bibliotecas disponibilizadas o Inception V3 e Mobilenet. Este software foi estruturado em um conjunto de algoritmos sobrepostos em diversas camadas de processamento, com várias transformações lineares e não lineares. Estabeleceu-se uma interface de comunicação computacional para a avaliação de radiografias simples e panorâmica.

O software desenvolvido foi denominado de EYE. A resolução de imagens do sistema foi de 224x224 pixeis para o MobileNet, 299x299 para o Inception sendo utilizado a análise de imagens com três portais R, G e B.

Construção do banco de dados e seleção das lâminas histopatológicas

O banco de dados foi constituído através de uma biblioteca *open source* para o aprendizado em TensorFlow. Dois modelos pré-treinados, MobileNet versão 1.0 e o Inception versão 3 foram utilizados, junto com um banco de dados de retinografias da American Society of Retina Specialists. Esse banco de dados foi constituído de um conjunto de imagens pré analisadas disponibilizadas pela Google Inc.

O projeto Retina Image Bank é um projeto da Sociedade Americana de Especialistas da

Retina que disponibiliza um atlas de imagens pré-conferidas por 2 oftalmologistas especialistas em retina e vítreo. O projeto disponibiliza a utilização do banco de dados para pesquisas científicas que não tenham a intenção de fins lucrativos – categoria que enquadra este artigo.

Imagens de retinografias foram retiradas do site imagebank.asrs.org, de diversas categorias patológicas e normais. As condições analisadas foram retinopatia diabética (CID10 H36.0), tanto proliferativa, não proliferativa e edema macular; glaucoma (H40), papiledema (H47.1), toxoplasmose ocular (B58.0), descolamento de retina (H33) e retina normal. Num total de 2.948 imagens foram utilizadas na elaboração do programa, sendo 2.520 para criar o banco de dados do treinamento e 428 imagens testas para a validação do programa. Todas essas imagens foram reavaliadas. As imagens selecionadas foram analisadas pelo *software* de inteligência artificial, criando o banco de dados.

Os resultados preliminares de confiabilidade do programa foram de 93% para o MobileNet e 93,7% para o Inception.

Validação do software

Após o software ter sido treinado, ele foi submetido a teste de eficiência que se deu em 3 etapas:

Primeiro: Foram selecionadas 737 retinografias patologias e normais, destas passaram por rotações de 90, 180 e 270 grau para aumentar o banco de dados. Assim 2.948 imagens foram conseguidas para o projeto.

Segundo: Foram criados dois grupos com o total de imagens, 428 imagens foram utilizadas como teste e validação do sistema e 2.520 foram usadas para construir o banco de dados do programa.

Terceiro: As imagens em formato Jpeg foram inseridas e analisadas no Software EYE, havendo a liberação do diagnóstico.

Análise estatística

O software criou lotes em bloco de notas digitados em planilha do Microsoft Excel, criando um banco de dados. Para os cálculos da sensibilidade e especificidade foram utilizados a seguintes fórmulas: sensibilidade = verdadeiros positivos/ positivos; Especificidade = verdadeiros negativos/ negativos. Para avaliar as médias de acertos *software*, foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Foi considerado no nível de 5% de probabilidade em todos os testes e utilizado o *Software* SSPS 10.0 para as análises.

RESULTADOS

Desenvolveu-se um software de verificação de imagens retinografia, o qual foi treinado para analise e apoio na realização de diagnósticos. O *layout* e funcionalidade do programa são expostas na Figura 1 A, B, C.

Para a validação foi utilizado 48 retinografia normais; 140 de descolamento de retina; 53 papiledemas; 255 retinopatias diabéticas; 39 glaucomas; 202 toxoplasmose oculares. No total foram utilizado 161 imagens normais no banco de dados; 500 de deslocamentos; 212 papiledemas; 867 retinopatias diabéticas; 126 glaucomas e 698 toxoplasmose (Tabela 1 e Figura 2).

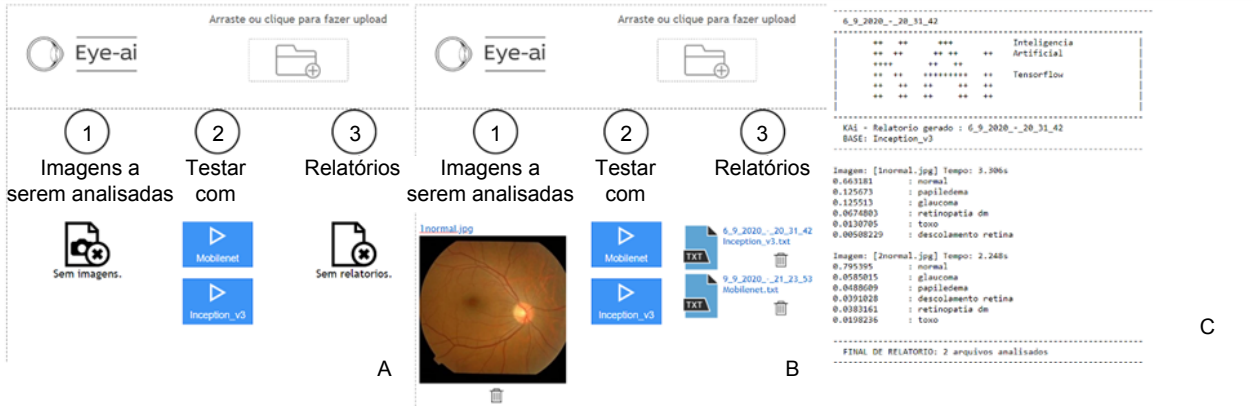

Figura 1: Layout do programa desenvolvido. A: Tela inicial do programa; B: Inserção de fotos para a análise; C:Relatórios desenvolvidos pelo programa.

Tabela 1: Variáveis utilizadas para a construção do banco de dados do programa.

	Retinografia	Banco de dados	Teste	Total
Normal	48	161	31	192
Descolamento Retina	140	500	60	560
Papiledema	53	212	44	212
Retinopatia DM	255	867	153	1020
Glaucoma	39	126	30	156
Toxoplasmose	202	698	110	808

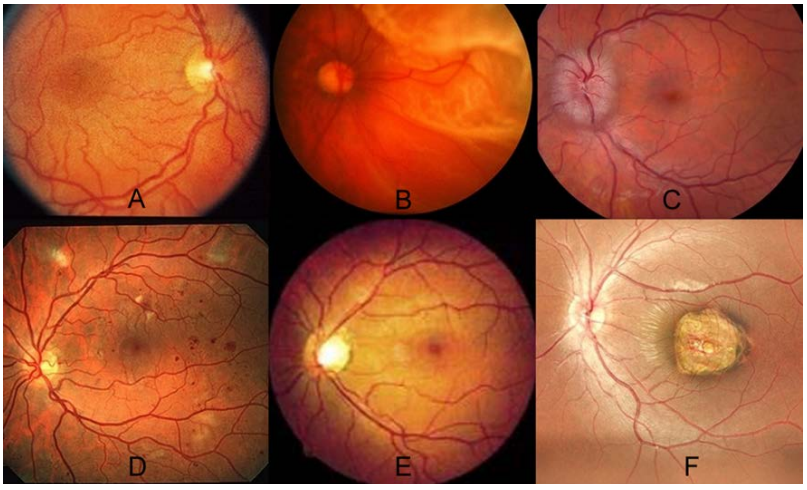

Figura 2: Acervo de fotos retinianas utilizadas para a construção do programa. A: Retina normal; B: Descolamento de retina; C: Papiledema; D: Retinopatia diabética; E: Glaucoma; F: Toxoplasmose retiniana.

Foi calculado a sensibilidade e especificidade para cada um dos modelos computacionais usados. No MobileNet, obteve-se uma sensibilidade total de 91% (IC 95%, 89-92%) e uma especificidade de 98,5% (IC 95%, 98-99%). No Inception, foi de 91,4% (IC 95%, 89-93,5%) de sensibilidade e 98,4% (IC 95%, 98-98,8%) de especificidade (Tabela 2). Não houve diferenças estatísticas entre os dois modelos desenvolvidos p = 0,83 na sensibilidade e p = 0,93 na especificidade.

Tabela 2: Porcentagem de sensibilidade e especificidade de acordo com a alterações patológica.

		MOBILE	INCEPTION
Normal	SENSIBILIDADE	90,32%	87,10%
	ESPECIFICIDADE	98,11%	98,82%
Descolamento Retina	SENSIBILIDADE	91,67%	93,33%
	ESPECIFICIDADE	99,29%	98,58%
Papiledema	SENSIBILIDADE	86,36%	90,91%
	ESPECIFICIDADE	97,88%	98,58%
Retinopatia DM	SENSIBILIDADE	91,28%	90,60%
	ESPECIFICIDADE	98,58%	97,41%
Glaucoma	SENSIBILIDADE	93,33%	96,55%
	ESPECIFICIDADE	99,29%	99,06%
Toxoplasmose	SENSIBILIDADE	93,64%	90,00%
	ESPECIFICIDADE	98,35%	98,35%
Global	SENSIBILIDADE	91,10%	91,42%
	ESPECIFICIDADE	98,58%	98,47%

DISCUSSÃO

Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) e que constam no recente documento "As Condições da Saúde Ocular no Brasil 2019", elaborado pelo Conselho Brasileiro de Oftalmologia (CBO), mostram que atualmente, estima-se que a cegueira afeta 39 milhões de pessoas em todo o mundo e que 246 milhões sofram de perda moderada ou severa da visão[15]. Desta forma, os processos de detecção precoce e correto diagnóstico de alterações oftalmológicas dependem, dentre outros fatores, do raciocínio e experiência de oftalmologistas. O uso de técnicas computacionais com diagnóstico estruturado em IA torna-se uma ferramenta importante que poderá ajudar oftalmologistas e especialmente os pacientes, melhorando e acelerando o diagnóstico desta alterações. Este trabalho propôs o desenvolvimento de um *software* que poderá auxiliar no diagnóstico das patologias oftalmológicas mais relevantes.

Os resultados obtidos mostraram que o Software EYE gerou dados promissores, apresentando sensibilidade de 91% e especificidade de 98%, com características inovadoras que poderiam ser incorporadas no futuro em clínicas, hospitais, consultórios, unidades básicas de saúde, contribuindo para um diagnóstico oftalmológico mais rápido e efetivo. O sistema apresentou resultados promissores para o diagnóstico de todas as patologias analisadas, deslocamento de retina, papiledema, retinopatia diabética, glaucoma, toxoplasmose, bem como, da diferenciação entre normalidade e patologias.

Programas computacionais que utilizam inteligência artificial tem se mostrado com grande capacidade de auxiliar em áreas da saúde. Os resultados são promissores com elevada sensibilidade e especificidade, apresentando-se como ferramentas potenciais para diagnostico destas enfermidades, podendo tornar-se forma complementar à assistência integral do paciente[6]. Alguns estudos têm demonstrado que sistemas de IA podem até superar os profissionais no diagnóstico de enfermidades específicas. Um estudo publicado em Annals of Oncology Scientific Journal, por Holger Haenssler, professor no departamento de dermatologia da Universidade de Heidelberg, na Alemanha, com participação de cientistas da França e Estados Unidos, mostrou que patologistas detectaram com precisão 86,6% de melanomas, enquanto que um sistema de IA obteve acerto em 95% dos casos[16]. Bringsjord et al descreveram que na área da saúde, o uso de sistemas de IA tem apresentado significativos progressos, sendo assim visto como uma das principais formas de auxiliar diagnósticos[17,18].

Sistemas de apoio à decisão propõem ajudar os clínicos no diagnóstico e decisões terapêuticas relacionadas ao paciente. Eles também facilitam o acesso dos profissionais a dados precisos na literatura científica, possibilidades propedêuticas, estabelecimento de diagnóstico diferencial, além de destacar características específicas em novos padrões clínicos[19]. Essa tecnologia pode auxiliar em muitos países como o Brasil que apresenta dimensões continentais, onde ainda há má distribuição de algumas especialidades médicas, dentre ela a oftalmologia[20]. A agregação de tecnologia na assistência aos pacientes contribui para o diagnóstico e eventual conduta mesmo em áreas geográficas que não possuem especialistas[21].

O sistema de leitura e identificação facilita a leitura e diagnóstico de imagens oftalmológicas, permitindo que oftalmologistas possam diagnosticar as mesmas estruturas à distância, como em cidades afastadas de centros metropolitanos, vilas e regiões ribeirinhas que não contam com profissionais capacitados para o diagnóstico[22,23]. Esse tipo de procedimento tem potencial de reduzir vários custos e também garantir a realização de um diagnóstico mais rápido e assertivo[24]. Com base no banco de dados, o sistema de leitura e diagnóstico é capaz de disponibilizar recomendações mais enfáticas para cada patologia em alguns minutos, mostrando também o melhor tratamento.

As características que conferem potencial de uso médico no programa aqui apresentado são a grande utilização de imagens da retina e do nervo óptico para a construção do banco de dados e na interface intuitiva para a avaliação do programa. O EYE diferencia-se por possuir dois bancos de dados pré-treinados, que potencializa a validação dos dados, garante maior segurança de resultados e melhor validação externa e pode ser incluído como medida complementar no programa de governo da Política Nacional de Atenção em Oftalmologia, n.º 957, de 16 de maio de 2008, através da articulação de assistência entre os sistemas de cuidado dos pacientes. Exemplos dessa integração já foram realizados por parcerias de público-privado na Índia como forma de maximizar o fluxo de paciente para o atendimento especializado da retinopatia diabética[14].

Destacamos o fato de que é improvável que uma máquina substitua inteiramente profissionais humanos[25,26]. A Assistência de profissionais de saúde sempre será fundamental na área de cuidado ao paciente[27,28]. A necessidade de avaliação integral das características clínicas e individuais, torna improvável a completa substituição de toda equipe de saúde pela tecnologia. À medida que esta é incorporada à avaliação médica, torna-se necessário atualização especializada para domínio destas novas técnicas[10].

Programas computacionais que utilizam inteligência artificial apresentam grande potencial para melhorar a assistência médica aos pacientes.

O programa desenvolvido apresentou elevados valores de sensibilidade e especificidade, 91 e 98%, respectivamente. A incorporação de programas de inteligência artificial como apoio ao profissionais de saúde, junto com a tecnologia já existente a serviço da medicina pode contribuir de forma significativa na eficiência diagnóstica e avaliações médicas a distância e em locais onde o especialista não é disponibilizado

Conflitos de interesse

Os autores negam qualquer conflito de interesse

REFERÊNCIAS

1. Souza AR, Talon AF. Inteligência Artificial Aplicada à Medicina. *Cad Estud Tecnológicos*. 2013;1(1):14.
2. Szolovits P. Artificial intelligence and medicine. *Artif Intell Med*. 2019;41(2):1-19.
3. Dutt S, Sivaraman A, Savoy F, Rajalakshmi R. Insights into the growing popularity of artificial intelligence in ophthalmology. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(7):1339.
4. Moraru A, Costin D, Moraru R, Branisteanu D. Artificial intelligence and deep learning in ophthalmology – present and future (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20:3469-73.
5. Chielle EO, Kuiava EL, Kuiava VA. Sistema estruturado com inteligência artificial para apoio no diagnóstico de parasitas intestinais. Anais do 26º Seminário de Iniciação Científica e do 13º Seminário Integrado de Ensino, Pesquisa e Extensão da Unoesc;2020 Oct 19-23; Joaçaba, SC. Joaçaba: Editora da Unoesc; 2020.
6. Kuiava VA, Kuiava EL, Rodriguez R, Beck AE, Rodriguez JPM, Chielle EO. Method of histopathological diagnosis of mammary nodules through deep learning algorithm. *J Bras Patol e Med Lab*. 2019;55(6):620-5.
7. Santos MK, Wada DT, Priscilla A, Henrique M, Barbosa N, Mazzoncini P, et al. Inteligência artificial, aprendizado de máquina, diagnóstico auxiliado por computador e radiômica : avanços da imagem rumo à medicina de precisão. *Radiol Bras*. 2019;52(6):387-96.
8. Ting DSW, Lin H, Ruamviboonsuk P, Wong TY, Sim DA. Artificial intelligence, the internet of things, and virtual clinics: ophthalmology at the digital translation forefront. *Lancet Digit Health*. 2020;2(1):e8-9.
9. Korot E, Wood E, Weiner A, Sim DA, Trese M. A renaissance of teleophthalmology through artificial intelligence. *Eye (Lond)*. 2019;33(6):861-3.
10. Padhy SK, Takkar B, Chawla R, Kumar A. Artificial intelligence in diabetic retinopathy: A natural step to the future Srikanta. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(7):1004.
11. RedCheck [Internet]. São Paulo: RedCheck; 2020 [cited 2020 Nov 12]. Available from: https://redcheck.com.br/site
12. Kara José AC, Passos LB, Kara José FC, Kara José N. Ensino extracurricular em Oftalmologia: grupos de estudos/ligas de alunos de graduação. *Rev Bras Educ Med*. 2007;31(2):166-72.
13. Carvalho JA. Oftalmologia e realidade virtual. *Rev Bras Oftalmol*. 2012;71(1):40-7.
14. Brasil. Portaria nº 957, de 15 de maio de 2008. Diário Oficial da União. 2008 May 16;1:43.
15. Ottaiano JAA, Ávila MP, Umbelino CC, Alexandre T. As Condições de Saúde Ocular no Brasil. São Paulo: Conselho Brasileiro de Oftalmologia; 2019.
16. Mar VJ, Soyer HP. Artificial intelligence for melanoma diagnosis: How can we deliver on the promise? *Ann Oncol*. 2018;29(8):1625-8.
17. Stone P, Brooks R, Brynjolfsson E. Artificial intelligence and life in 2030. Stanford: Stanford University; 2016.
18. Bringsjord S, Bello P, Ferrucci D. Creativity, the Turing Test, and the (Better) Lovelace Test. Minds Machin. 2001; 11:3-27.
19. Brynjolfsson E, McAfee A. The Second Machine Age. New York: WW Norton Co.; 2014.
20. Nogueira PTA, Bezerra AFB, Leite AFB, Carvalho IMDS, Gonçalves RF, de Brito-Silva KS. Características da distribuição de profissionais do Programa Mais Médicos nos estados do Nordeste, Brasil. *Cienc Saude Colet*. 2016;21(9):2889-98.
21. Cossy-Gantner A, Germann S, Schwalbe NR, Wahl B. Artificial intelligence (AI) and global health: How can AI contribute to health in resource-poor settings? *BMJ Glob Heal*. 2018;3(4):1-7.
22. Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton GE. ImageNet Classification with Deep Convolutional Neural Networks. Proceedings of the 25th International Conference on Neural Information Processing Systems; December 3-6, 2012; Lake Tahoe, NV. Red Hook: Curran Associates; 2012.
23. Gunkel DJ. Comunicação e inteligência artificial: novos desafios e oportunidades para a pesquisa em comunicação. *Galaxia*. 2017;34(2012):5-19.
24. Atun R. Transitioning health systems for multimorbidity. *Lancet*. 2015;6736(14):8-9.
25. Badawi O, Brennan T, Celi LA, Feng M, Ghassemi M, Ippolito A, et al. Making Big Data Useful for Health Care: A Summary of the Inaugural MIT Critical Data Conference. *JMIR Med Inf*. 2014;2(2):22.
26. Sugi M, Murakami H, Yoshida K. Projection of future changes in the frequency of intense tropical cyclones. *Clim Dyn*. 2017;49(1-2):619-32.
27. Kuiava VA, Pavan NR, Grisolia ET, Hoppe L, Reichert PR, Navarini D. Ecological study of viral hepatitis in Brazil: A geographical and temporal analysis. *Clin Biomed Res*. 2019;39(2):122-7.
28. Kuiava VA, Chielle EO. Epidemiology of cervix cancer in Brazil (2005-2015): study of mortality and hospital intervention rates. *Arch Biosci Heal*. 2019;1(1):45-60.

Recebido: 2 dez, 2020
Aceito: 23 dez, 2020

https://doi.org/10.22491/2357-9730.103865

Transitions of care in mental health

Denise Bueno[1,2], Larissa Gallo Detanico[1], Tatiana Von Diemen[3], Carine Líbio dos Santos[1], Lenise Petter Francesconi[1], Keila Ceresér[2,3]

ABSTRACT

Introduction: The occurrence of mental disorders and chronic diseases is associated with low treatment compliance and an increased mortality. The main objective of this study was to analyze medication prescriptions at hospital discharge in order to verify the patients' access to the prescribed treatment.

Methods: This is a descriptive and retrospective study performed between September 2013 and September 2018 with patients admitted in the psychiatric ward of a university hospital in the state of Rio Grande do Sul. The studied patients consisted of 274 adults over 18 years of age admitted to this hospital with at least one psychiatric comorbidity included in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) who lived in the city of Porto Alegre used specially controlled drugs, and had been hospitalized for at least 7 days.

Results: Out of the 274 patients, 68.5% were readmitted once, 17.5% were readmitted twice, 9.5% were readmitted 3times, and 4.5% went through this process 4 times or more. A significant association (p = 0.014) was observed between the number of drugs not included in the Municipal Essential Medicines List upon first readmission and the number of readmissions. Among patients who were readmitted 3 times or more, 79% were prescribed drugs that were not on this list.

Conclusions: The understanding of how therapeutic itineraries are established when searching for drugs contributes to setting effective lines of care where professionals may position themselves more proactively to reduce mental health complications.

Keywords: *Mental health; psychiatric; drugs; primary health care; pharmaceutical care*

Clin Biomed Res. 2021;41(1):33-38

1 Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

3 Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:
Denise Bueno
denise.bueno@ufrgs.br
Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Av. Ipiranga, 2752
90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

INTRODUCTION

Mental disorders account for approximately 12% of the global burden of disease[1,2]. The World Health Organization (WHO) defines mental health as "a state of well-being in which every individual realizes his or her potential, can cope with the normal stresses of life, can work productively and fruitfully, and is able to make a contribution to her or his community"[3]. With population aging and the management of comorbidities, psychiatric and physical disorders have become more relevant. These disorders are associated with an increased hospitalization risk, worse health outcomes, and increased costs[4].

Among adults diagnosed with mental disorders, 68% also present chronic diseases. According to Alegria et al.[5] (cited by Abernathy et al.[6]), data indicate that the occurrence of mental disorders and chronic diseases is associated with low treatment compliance and increased mortality[5].

The management of prevalent mental disorders is a major public health issue involving primary care[7,8]. Building a mental health system that supports individuals with psychiatric disorders in a comprehensive manner is a challenge to mental health services[9].

Improving access to primary care is important, since most patients with mental health disorders are assessed by primary care physicians after being discharged[6]. Patients may not receive proper treatment due to medication discontinuation, increased costs, lack of trust, and the stigma associated with their illnesses. Because of hindrances to treatment within primary care,

CC BY

only 41% of adults with mental health disorders received treatment in 2012[6]. The communication between staff and patients is infrequent, impairing the designed therapeutic plans[10].

The rate of psychiatric readmission is a widely used indicator in mental healthcare. Reducing the number of readmissions should be a priority for the effectiveness of health services and the improvement of outcomes for service users[11,12]. Psychiatric readmission rates are negative indicators of the operation of the healthcare network[13-15]. Readmission is not only an indicator of hospital care quality[15,16], but also of subsequent care in the whole mental healthcare system[15,17]. Identifying health conditions associated with potential hospital readmissions may provide health care professionals and services with paths to prevent this problem[18].

Inappropriate care transitions may result in poor communication between patients and health care professionals, incongruous changes in drug prescriptions, and in the patient's meager understanding of the situation as well as a weak understanding of the patient's condition[19].

Transition of care refers to the various points where a patient moves to, or returns from, a particular physical location or makes contact with a health care professional with the aim of receiving health care. This includes transitions between the patient's home, the hospital, residential care settings, and consultations with different health care providers in outpatient facilities. Care transition strategies have been studied as a potential path for reducing readmissions[19]. In Brazil, public outpatient services have been increasingly valued in the last four decades[20], as the previous model was hospital-centered[21]. To constitute an organized and integrated psychosocial care network with a focus on transitions of care and aiming at an effective whole-person care, we have reviewed the drug prescriptions issued to mental health patients upon their discharge from a university hospital.

METHODS

This is a descriptive study, with a retrospective analysis, performed between September 2013 and September 2018 with patients admitted in the psychiatric ward of a university hospital. The selection criteria used in the study were: being an inpatient in the hospital's psychiatric unit and undergoing medication reconciliation.

The AGHUse software (Management Application for University Hospitals) contains medical records obtained by the nursing team informing which and how many drugs under special control are being used by the patient for subsequent transcription to the drug reconciliation form and comparison with those prescribed upon hospital discharge. Using SPSS, a database was created with non-identifiable socio-demographic variables: gender, age, education, and occupation.

Data were analyzed using SPSS version 21.0. Variables were described as absolute and relative frequencies. The normality of quantitative variables was verified through the Kolmogorov-Smirnov test to define parametric and non-parametric tests. The Chi-squared test was used to assess differences among groups; whenever its requirements were not met, the Fisher's Exact test was used in substitution. To verify the association between categorical and quantitative variables, the Chi-squared test and Spearman's correlation were respectively used. The significance level used in this study was 0.05.

The study was submitted to and approved by the Research Ethics Committee of the university hospital according to Resolution no. 466/2012 of the National Health Council, with the Approval Statement under No. 2.921.289.

RESULTS AND DISCUSSION

The study included 274 patients aged 18 years or older who were admitted to the psychiatric unit of the university hospital with at least one psychiatric comorbidity mentioned in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5); all patients lived in Porto Alegre, used continuous medications, and were hospitalized for at least 7 days. Patients who had not previously used any drugs or whose clinical conditions did not allow adequate information collection for their medical histories were excluded. Female patients accounted for 54.4% of the participants, and those cared for by the public health system consisted in 79.9% of the sample; 54.4% were aged between 36 and 65 years (considered of productive age) and 43.4% had low education levels. One to two psychiatric readmissions in the previous five years were observed in 85.8% of the patients (Table 1).

When analyzing medication prescriptions, we observed that haloperidol was prescribed to 50 (18.2%) patients during hospitalization, of which 32 (11.7%) had the prescription maintained at hospital discharge. Chlorpromazine was prescribed during hospitalization for 33 (12.0%) patients and, at discharge, maintained for 7 (2.5%) patients. Biperiden was prescribed to 22 (8.0%) patients at admission and 1 at discharge. These medications were selected from the list of medications provided by the municipality.

Table 1: Demographic data of the sample.

Characteristic	n (%)
Gender	
Female	149 (54.4)
Male	125 (45.6)
Health Care System	
Public	219 (79.9)
Private	55 (20.1)
Age	
18–35	75 (27.4)
36–65	149 (54.4)
> 65	50 (18.2)
Education	
Unfinished primary school	88 (32.1)
Primary school	31 (11.3)
Unfinished secondary school	18 (6.6)
Secondary school	57 (20.8)
Unfinished university major	25 (9.1)
University major	42 (15.3)
Not known/none	13 (4.8)
Number of readmissions	
1	187 (68.3)
2	48 (17.5)
3	27 (9.8)
4 or more	12 (4.4)
Readmissions (more than once)	
Yes	84 (30.6)
No	190 (69.4)

Clozapine was prescribed to 36 (13.1%) patients during hospitalization and to 58 (21.2%) at hospital discharge. Quetiapine was prescribed to 38 (13.9%) hospitalized patients and to 53 (19.3%) patients at hospital discharge. Olanzapine was prescribed during hospitalization to 37 (13.5%) patients and at hospital discharge to 60 (21.9%) patients. Risperidone was prescribed at hospital admission to 60 (21.9%) and at hospital discharge to 54 (19.7%) patients. These drugs are not on the municipality's drug list, hence are not selected for being supplied by the municipality.

Among the 274 studied patients, 187 (68.5%) were readmitted once within 5 years, 48 (17.5%) were readmitted twice, 26 (9.5%) were readmitted 3 times, and 12 (4.5%), 4 times or more. A significant association ($p = 0.014$) was observed between drugs not included in the municipality's medication list but prescribed at first admission and the number of readmissions; moreover, 217 (79.2%) patients who were readmitted 3 or more times received prescriptions of drugs that were not included in the list of medications provided by the municipality.

In medical settings, the term "clinical handover" is used to describe the transfer of care from one health care professional to another. However, the concept of clinical handover is limited in its capacity to capture the broad range of issues involved in the transfer of a patient and his or her care responsibilities from one part of the health care system to another; it is focused on the role of the health care professional and does not acknowledge the patient's role and needs[22].

Transitional mental health care is based on a comprehensive care plan and the availability of well-trained health professionals with current information on the patient's goals, preferences, and clinical status, as well as how he or she purchases medications. It includes logistical arrangements, patient and family education, and coordination among health care professionals. Transition care, which covers the sending and receiving aspects of the transfer, is essential for people with complex fulfillment needs, and the lack of access to medications compromises the entire treatment[14].

We observed that 203 (74.1%) patients received prescriptions for clozapine, quetiapine, and olanzapine, medications that are not on the Municipal Essential Medicines List. Studies corroborate our findings and show that drugs used as a second line in the treatment of psychiatric disorders are not available on the municipal list and yet are still prescribed by doctors[23].

There is no easy solution to providing safer care transitions in mental health; various strategies are needed. Both large- and small-scale interventions need to be undertaken in the organization and delivery of health services. Transitions of care are an integral part of a patient's journey through the health care system. Effectively managing transitions from primary care to hospital care and vice versa is essential. Transitions between hospital and primary care settings are recognized as high-risk scenarios for patient safety in mental health[19].

The impacts of problems identified at transitions of care in mental health include: increases in morbidity (temporary or permanent injury or disability) and in the number of adverse events, delays in receiving appropriate treatment and community support, additional emergency department visits, preventable readmissions, emotional and physical pain and suffering by service users, caregivers, and families, as well as patient and provider dissatisfaction with care coordination[19].

When treating schizophrenia, haloperidol or chlorpromazine are the drugs of choice. These are included in the medications list, which is not the case with clozapine, considered the drug of choice for treating patients who do not respond to other antipsychotics. In our sample, between first admission and discharge, there was a decrease of 36.0% in haloperidol prescriptions and of 78.8% in chlorpromazine prescriptions. For patients who are not responsive to the first line of treatment, the use of clozapine, which is not on the list, is recommended. Transitions from one care setting to the next are often accompanied by changes in health status. Patients transferred between health care sectors may have a new diagnosis, new treatment plan, or a change in functional status that affects their ability to manage their own conditions outside of the health care setting.

People with mental health disorders are most likely to undergo multiple transitions of care and are at the highest risk for adverse events and safety incidents[19].

The patient's journey through the health care system can involve interfaces between primary, community, and hospital care. The only constants in these transitions are patients and their families and caregivers. Therefore, the patient's role and responsibilities must be considered key to any strategies that support safe and effective transitions of care.

Factors that go beyond the clinical determinants that may influence transitions of care include the patient's cognitive status, activity level, and functional status, the availability of support from caregivers and family, and whether the patient is able to obtain the necessary medications[24].

Transition of care is a complex set of processes. The risk of errors needs to be minimized and check points need to be established to mitigate the impact of failures that may still happen. Strategies to minimize risk include a standardized medication list accessible to healthcare professionals and patients, an agreement on the terminology used by health care providers and care settings, and the standardization of information transfer[19].

Discharge planning is typically described as the development of an individualized plan for a patient to ensure that he or she leaves the hospital at an appropriate time with proper referral arrangements to ensure a smooth transition from one level of care to another. An intervention that has been found to be effective and can be implemented across health care systems, regardless of their structure, size, and funding, is medication reconciliation. The target group includes all patients, but particularly those who have prescription drugs for mental health disorders.

Medication errors are a common safety issue. More than 40% of all medication errors are believed to result from inadequate reconciliation in handoffs during hospital admission, transfer, and discharge. Among these errors, around 20% are believed to result in harm[25].Many of these errors can be averted by medication reconciliation, which is defined as the process of comparing a patient's medication orders to all the medications he or she has been taking. Medication reconciliation also verifies discontinued and previous medications, as well as medications added at the hospital. This should be done at every transition of care where new medications are ordered or existing orders are rewritten[25].

The process of medication reconciliation involves identifying current medications, listing those to be prescribed, comparing medication lists, making clinical decisions based on this comparison, and explaining the new list to the patient and health care professionals. The exact strategies may differ depending on the care context. Nevertheless, performing medication reconciliation at every transition point can reduce adverse drug events and prevent hospital admissions[19].

In addition to medication reconciliation at points of transition, a patient's medication list should be maintained in the primary care records. Although there are logistic challenges in high-through put services, especially when patients seek treatment from multiple health care providers, this is an important area of focus to support safer care. The medicines list did not meet all the prescriptive needs of patients after hospital discharge. The prescription of drugs not included in the list to patients admitted for the first time was found to be associated with a larger number of readmissions ($p = 0.014$); this association was not found in the other admissions and discharges.

Data from Europe, the USA, and Canada indicate that up to 13% of users of mental healthcare services are readmitted to hospitals soon after being discharged following an acute psychiatric admission[26]; in our study, this number was higher (30.6%). An Australian study has described hospital readmission as a standard mechanism within the mental healthcare system[27]. The term "revolving door," related to the constant patient admissions and discharges, is used to depict the repeated hospitalizations undergone by patients of psychiatric institutions[28].

Some studies show evidence of progress originated in the Brazilian Psychiatric Reform; this includes deinstitutionalization, which dismisses the pattern of asylums and fosters inclusion by integrating individuals in the various venues of society[26]. This could be justified by patients undergoing regular monitoring and being aligned with the Brazilian Mental Health Public Policy. Deinstitutionalization was the main alternative to the mental hospital practice, seeking care in the patient's freedom. In this study, only 30.6% of the patients were readmitted, and a significant difference was observed between the number of patients admitted once and those who were admitted twice or more ($p < 0.001$). These data differ from the high number of psychiatric readmissions found in the literature[9,29].

These readmissions are characterized by distinct frequency criteria: the number of admissions and the intervals in between. Bezerra and Dimenstein[29] describe a significant number of readmissions to psychiatric hospitals caused by irregular medication use. These authors justify the repeated admissions with the lack of access to proper mental health care or with a non-adherence to medication treatment by the discontinuation of prescribed drugs[30]. In studies performed in Spain and Portugal, rates of 10% of patient readmissions were found; another study, in the USA[12], showed that 79.8% of the patients were readmitted to the hospital during the 2 years the research was performed[30]. According to Vigod et al.[14,31], new admissions soon after hospital discharge may reflect poor transitions of care. The provision of a wide offer of care to chronic mental disorder patients faces many challenges. The lack of access to appropriate drug prescriptions may be the

factor that causes hospital readmissions. Therefore, structuring the drug choice so that it comprehends mental health may prevent difficulties when transitioning care for these individuals. The mental healthcare team should be aware of the sequence of the prescribed treatment to prevent gaps upon hospital discharge by considering the patient in longitudinal care. Mental health care services need to be integrated to offer a broader and more complete care to their users[31].

The roles of basic health care and Family Health Strategy (FHS) in mental health are addressed in several legislative, regulatory, and technical documents of the Brazilian public health system. Basic care is referred to as fundamental in the Mental Health Care Network, although there is no specific operational guidance for primary health care in this document[32].

People affected by mental disorders need health systems that supply their care needs according to the best possible scientific evidence. The academic production gathered by the Global Mental Health shows that these psychosocial and pharmacological resources are cost-effective and must be globally accessible. Achieving this objective is only possible, in the short term and in a sustainable manner, by building a strong primary care that is integrated to an organized mental health network and specialized resources for forming the basis of mental health care[33].

Professionals from the interdisciplinary mental health team represent psychosocial rehabilitation as a complex process of developing the autonomy of patients with mental health disorders, allowing their social integration and abandoning a unilateral view of the patient's symptoms. For psychosocial rehabilitation to occur, professionals consider that therapeutic planning should be elaborated together with a competent team, diagnosing the patients 'needs, providing them with further information and better treatment, and considering each patient's potentialities instead of focusing on the limitations entailed by the mental illnesses[34].

Limitations of the present study include the fact that patient evaluation was performed in a single center and the non-uniform prescription of medications, which may have been responsible for measurement bias.

CONCLUSIONS

This article aims to problematize mental health care in Brazil in light of the concept of transitions of care. Important factors include the potential location of health services, patient registries, shared decision support systems across services, the development of clinical pathways for specific conditions, and formalized relationships between health care professionals or health services in different sectors. Understanding how transitions of care happen in mental health services may contribute to diminishing what the theoretical framework refers to as the revolving door, characterized by multiple hospital admissions. Drugs seem to be closely correlated to hospital readmissions; their absence interrupts transitions of care when the patient arrives in primary health care, resulting in the need for specialized care medications. Understanding how transitions of care are established when the patient is looking for medications searching for drugs contributes to setting effective lines of care in which professionals may position themselves more proactively to reduce mental health complications.

Acknowledgments

We are grateful to Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), particularly to the Psychiatry Service, for allowing us to complete this study; to the medical staff, pharmaceutical staff, nursing staff, employees, and patients for participating in the study; and to the statistical consultant Vânia Hirakata for her assistance in the analyses. We would also like to thank Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) for the provided grants.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Knudsen AK, Harvey SB, Mycletun A, Øverland S. Common mental disorders and long-term sickness absence in a general working population. The Hordal and Health Study. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;127(4):287-97.
2. Skapinakis P, Bellos S, Koupidis S, Grammatikopoulos PNT, Mavreas V. Prevalence and sociodemographic associations of common mental disorders in a nationally representative sample of the general population of Greece. *BMC Psychiatry*.2013;13:163.
3. Galderisi S, Heinz A, Kastrup M, Beezhold J, Sartorius N. Toward a new definition of mental healh. *World Psychiatry*. 2015; 14(2):231-3.
4. Sartorius N. Comorbidity of mental and physical diseases: a main challenge for medicine of the 21st century. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2013; 25(2): 68-9.
5. Alegria M, Jackson JS, Kessler RC, Takeuchi D. Collaborative Psychiatric Epidemiology Surveys (CPES), 2001-2003 [United States]. ICPSR20240-v8. Ann Arbor, MI: Inter-university Consortium for Political and Social Research[distributor]; 2015.
6. Abernathy K, Zhang J, Mauldin P, Moran W, Abernathy M, Brownfield E et al. Acute Care Utilization in Patients With Concurrent Mental Health and Complex Chronic Medical Conditions. *J Prim Care Community Health*. 2016;7(4):226-33.

7. Planner C, Gask L, Reilly S. Serious mental illness and the role of primary care. *Curr Psychiatry Rep*. 2014;16(8):458.

8. Berardi D, Ferrannini L, Menchetti M, Vaggi M. Primary Care Psychiatry in Italy. *J Mental Nerv Dis*. 2014;202:460Y463.

9. Li X, Srasuebkul P, Reppermund S, Trollor J. Emergency department presentation and readmission after index psychiatric admission: a data linkage study. *BMJ Open*. 2018;8:e018613.

10. Lakin JR, Block SD, Billings JA, Koritsanszky LA, Cunningham R, Wichmann L, et al. Improving Communication About Serious Illness in Primary Care: A Review. *JAMA Intern Med*. 2016;176(9):1380-7.

11. Tulloch AD, David AS. Thornicroft G. Exploring the predictors of early readmission to psychiatric hospital. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2015;25(2):181-93.

12. Duhig M, Gunasekara I, Patterson S. Understanding readmission to psychiatric hospital in Australia from the service users' perspective: a qualitative study. *Health Soc Care Community*. 2017;25(1):75-82.

13. Moss J, Li A, Tobin J, Weinstein IS, Harimoto T, Lanctôt KL. Predictors of readmission to a psychiatry inpatient unit. *Compr Psychiatry*. 2014;55(3):426-30.

14. Vigod SN, Kurdyak PA, Dennis CL, Leszcz T, Taylor VH, Blumberger DM, et al. Transitional interventions to reduce early psychiatric readmissions in adults: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2013;202(3):187-94.

15. Baeza FLC, Rocha NS, Fleck MPA. Readmission in psychiatry inpatients within a year of discharge: The role of symptoms at discharge and post-discharge care in a Brazilian sample. *Gen Hosp Psychiatry*. 2018;51:63-70.

16. Zhang J, Harvey C, Andrew C. Factors associated with length of stay and the risk of readmission in an acute psychiatric inpatient facility: a retrospective study. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011;45(7):578-85.

17. Durbin J, Lin E, Layne C, Teed M. Is readmission a valid indicator of the quality of inpatient psychiatric care? *J Behav Health Serv Res*. 2007;34(2):137-50.

18. Vasiliadis HM, Milan R, Guerra SG, Fleury MJ. Patient and health system factors associated with hospital readmission in older adults without cognitive impairment. *Gen Hosp Psychiatry*. 2018;53:44-51.

19. World Health Organization. Transitions of Care: Technical Series on Safer Primary Care. Geneva: WHO; 2016.

20. Tenório F. A reforma psiquiátrica brasileira, da década de 1980 aos dias atuais: histórias e conceitos. *Hist Cienc Saude Manguinhos*. 2002;9(1):25-59.

21. Amarante P. Novos sujeitos, novos direitos: o debate em torno da reforma psiquiátrica. *Cad Saude Publica*. 1995;11:491-4.

22. Anderson J, Malone L, Shanahan K, Manning J. Nursing bed side clinical handover – an integrated review of issues and tools. *J Clin Nurs*. 2015;24(5-6):662-71.

23. Simas BR, Werlang MC. Psicofármacos na Estratégia Saúde da Família: perfil de utilização, acesso e estratégias para a promoção do uso racional. *Cienc Saude Colet*. 2013;18(11):3291-300.

24. Mitchell AJ, Malone D, Doebbeling CC. Quality of Medical Care for People with and without Comorbid Mental Illness and Substance Misuse: Systematic Review of Comparative Studies. *Br J Psychiatry*. 2009;194(6):491-9.

25. Gleason KM, Groszek JM, Sullivan C, Rooney D, Barnard C, Noskin GA. Reconciliation of discrepancies in medication histories and admission orders of newly hospitalized patients. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61:1689-95.

26. Donisi V, Tedeschi F, Salazzari D, Amaddeo F. Pre- and post-discharge factors influencing early readmission to acute psychiatric wards: implications for quality-of-care indicators in psychiatry. *Gen Hosp Psychiatry*. 2016;39:53-8.

27. Zhang J, Harvey C, Andrew C. Factors associated with length of stay and the risk of readmission in an acute psychiatric inpatient facility: a retrospective study. *Aust N ZJ Psychiatry*. 2011;45(7):578-85.

28. Haywood TW, Kravitz HM, Grossman LS, Cavanaugh JL Jr., Davis JM, Lewis DA. Predicting the "revolving door" phenomenon among patients with schizophrenic, schizoaffective, and affective disorders. *Am J Psychiatry*. 1995;152(6):856-61.

29. Bezerra CG, Dimenstein M. O fenômeno da reinternação: um desafio à Reforma Psiquiátrica. Mental. 2011; 9(16):303-26.

30. Graca J, Klut C, Trancas B, Borja-Santos B, Cardoso G. Characteristics of frequent users of an acute psychiatric inpatient unit: a five-year study in Portugal. *Psychiatr Serv*. 2013;64(2):192-5.

31. Vigod SN, Taylor VH, Fung K, Kurdyak PA. Within-hospital readmission: an Indicator of readmission after discharge from psychiatric hospitalization. *Can J Psychiatr*. 2013;58(8):476-81.

32. Wenceslau, LD, Ortega F. Mental health within primary health care and Global Mental Health: international perspectives and Brazilian context. *Interface*. 2015;19(55):1121-32.

33. Machado DK, Camatta MW. Apoio matricial como ferramenta de articulação entre a saúde mental e atenção primária à saúde. *Cad Saude Colet*. 2013;21(2):224-32.

34. Rebello T, Marques A, Gureje O, Pike KM. Innovative strategies for closing the mental health treatment gap globally. *Curr Opin Psychiatry*. 2014;27(4):308-14.

Received: June 3, 2020
Accepted: Feb 9, 2021

https://doi.org/10.22491/2357-9730.105514

Avaliação do processo de dispensação de medicamentos na saúde indígena por meio de simulação de atendimento

Drug dispensing process evaluation in Brazilian indigenous health care using simulation

Priscila Becker Packeiser[1], Mauro Silveira de Castro[2]

RESUMO

Introdução: A atuação do farmacêutico no atendimento da população indígena ainda é pouco explorada no Brasil. Em 2016, foi realizado curso de capacitação em parceria com o Ministério da Saúde e a Universidade Federal do Rio Grande do Sul para profissionais farmacêuticos atuantes na saúde indígena visando atender as necessidades e especificidades desta população específica. Uma das etapas do curso foi a realização da simulação da dispensação de medicamentos como forma de aprimoramento e consolidação dos conhecimentos.

Métodos: Estudo transversal e retrospectivo que avaliou as gravações das simulações de dispensação de medicamentos a pacientes indígenas através de formulário específico.

Resultados: A pontuação geral dos participantes variou de 2,4 a 8,3 pontos. Os casos de infecção pediátrica foram os que apresentaram o pior desempenho entre os participantes. A média de tempo para realização da dispensação foi de 8,8 minutos. Em relação ao conhecimento técnico, os participantes apresentaram uma média de 4,4 pontos.

Conclusão: O baixo desempenho dos participantes nas simulações reflete o despreparo dos farmacêuticos para realizarem a dispensação de medicamentos a pacientes indígenas. As limitações quanto as barreiras linguísticas e culturais foram identificadas de forma marcante na avaliação das simulações.

Palavras-chave: *Simulação; saúde indígena; assistência farmacêutica*

ABSTRACT

Introduction: The pharmacist's role in providing care to the indigenous population is still little explored in Brazil. In 2016, a training course sponsored by the Ministry of Health and the Federal University of Rio Grande do Sul was offered for pharmaceutical professionals working in indigenous health care to meet the needs and specificities of this population. One of the course sections was based on drug dispensing simulation as a way of improving and consolidating knowledge.

Methods: This cross-sectional, retrospective study evaluated recordings of drug dispensing simulations with indigenous patients using a specific form.

Results: The overall score of the participants ranged from 2.4 to 8.3 points. The cases of pediatric infection had the worst performance among the participants. The mean dispensing time was 8.8 minutes. Regarding technical knowledge, the participants had a mean score of 4.4 points.

Conclusion: The poor performance of the participants in the simulations reflects pharmacists' lack of preparation to dispense medications to indigenous patients. Limitations regarding language and cultural barriers were markedly identified in the evaluation of simulations.

Keywords: *Simulation; indigenous health; pharmaceutical care*

Clin Biomed Res. 2021;41(1):39-47

1 Departamento de Pós-graduação em Assistência Farmacêutica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Faculdade de Farmácia, Departamento de Produção e Controle de Medicamentos, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:
Mauro Silveira de Castro
mauro.silveira@ufrgs.br
Faculdade de Farmácia/
Departamento de Produção
e Controle de Medicamentos,
Universidade Federal
do Rio Grande do Sul
Avenida Ipiranga, 2752
90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

CC BY

INTRODUÇÃO

Conforme censo demográfico do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), os indígenas residentes no Brasil representam uma população de 817.693 habitantes[1]. Presentes em todas as unidades federativas do Brasil falam 274 línguas indígenas diferentes, sendo que cerca de 17,5% não falam a língua portuguesa[2].

Entre as atribuições do farmacêutico na atenção à saúde indígena, estabelecidas na Resolução do Conselho Federal de Farmácia nº 649, de 28 de setembro de 2017, destaca-se "prestar cuidado ao usuário, à família e à comunidade indígena, de forma a promover o uso racional e seguro de medicamentos, e otimizar a farmacoterapia, com o propósito de contribuir para a melhoria dos indicadores de saúde e a sustentabilidade do subsistema, respeitando os ditames socioculturais da comunidade assistida", além de "planejar e implantar métodos de atendimento/educação/informação para usuários de medicamentos que não sejam fluentes em português escrito ou falado, principalmente com a ajuda de Agentes Indígenas de Saúde (AIS) ou de Agentes Indígenas de Saneamento (AISAN) fluentes nos idiomas/dialetos"[3].

Ao contrário de outras populações indígenas, como na Austrália, em que existe uma subutilização de medicamentos nas comunidades indígenas, no Brasil, há um consumo elevado de medicamentos alopáticos pelos indígenas, através de prescrição médica[4,5]. Todavia, este consumo não está necessariamente relacionado ao uso adequado dos medicamentos.

A barreira linguística, em virtude do dialeto característico da população, se torna um obstáculo para a compreensão fidedigna do que o paciente refere sobre sua saúde[6]. A necessidade de compreensão de dialetos e símbolos de difícil entendimento pode resultar em equívocos, esbarrando naquilo que é intraduzível, diante de um vocabulário técnico da área da saúde e do próprio idioma em questão, que podem levar a impossibilidade de tradução integral[6,7].

O uso apropriado da comunicação verbal e não-verbal, independentemente de o paciente ser de origem indígena ou não, é de extrema importância para que o farmacêutico possa orientar quanto a utilização correta e racional da farmacoterapia e promover adesão ao tratamento medicamentoso[8]. Quando o aconselhamento se refere a população indígena, o desafio de comunicar de forma efetiva é ainda maior, visto que populações especiais, como os indígenas, são pouco ou não contemplados durante a formação acadêmica do farmacêutico.

Considerando este cenário, em 2016, o Ministério da Saúde solicitou, por intermédio da Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI), ao Grupo de Pesquisa e Desenvolvimento em Atenção Farmacêutica (GPDAF) vinculado à Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), a realização de uma edição especial do curso de aperfeiçoamento "Farmacêuticos na atenção básica/primária: trabalhando em rede" voltada para a capacitação de farmacêuticos atuantes na saúde indígena do Brasil, com o intuito de qualificar o processo de dispensação de medicamentos e promover uma melhor orientação ao paciente indígena[9-11].

O curso foi dividido em etapas presenciais e à distância. Uma das atividades da etapa presencial foi a simulação de uma situação real de dispensação de medicamentos pelo profissional farmacêutico ao paciente indígena e seu AIS, utilizando o método de aprendizagem ativa *role-play*. O *role play* consiste em uma técnica onde o aluno assume o papel de profissional e interage com um paciente-ator em uma situação simulada, permitindo que o mesmo pratique a comunicação e consolide o aprendizado teórico-prático[12].

Escassos são os estudos publicados envolvendo a capacitação de farmacêuticos para o atendimento da população indígena. Neste artigo serão apresentados os resultados obtidos com a simulação de dispensação de medicamentos à população indígena pelo profissional farmacêutico, possibilitando identificar lacunas e barreiras existentes na educação do farmacêutico atuante nas comunidades indígenas do Brasil.

MÉTODOS

Descrição do curso

O curso envolveu etapa presencial e a distância. A etapa presencial contou com uma carga horária de 60 horas, que foram organizadas em dois encontros. O primeiro momento presencial teve carga horária de 20 horas e aconteceu no início do curso. O segundo momento presencial, de encerramento do curso, contou com uma carga horária de 40 horas. A etapa de Educação a Distância (EaD), teve uma carga horária de 290 horas.

As atividades à distância foram desenvolvidas no ambiente virtual de ensino-aprendizagem MOODLE (*Modular Oriented-Object Dinamic Learning*).

No segundo encontro presencial procurou-se consolidar os conhecimentos sobre a atuação do farmacêutico na atenção primária à saúde. Os alunos receberam embasamento teórico sobre os métodos de dispensação e orientação farmacêutica. As simulações presenciais foram individuais e contaram com a participação de "pacientes padrão" e "agente indígena de saúde padrão" e foram filmadas.

O objetivo do presente trabalho foi avaliar o desempenho dos farmacêuticos que trabalhavam na saúde indígena na simulação da dispensação de medicamentos para problemas de saúde comuns a população indígena.

Delineamento do estudo

Foi realizado estudo transversal e retrospectivo por meio da visualização e avaliação dos vídeos de simulação dos farmacêuticos que realizaram o curso de aperfeiçoamento.

Coleta de dados

Os dados pessoais, acadêmicos e profissionais dos participantes foram obtidos do banco de dados gerados a partir das informações constantes das fichas de inscrição para o curso.

A coleta de dados foi realizada por meio da análise das gravações das simulações realizadas durante o segundo encontro presencial. Foi utilizada a técnica de observação sistemática, onde o observador dispõe de um método de anotação para a coleta de dados susceptíveis de tratamento estatístico[13]. A gravação de vídeo é uma estratégia única de observação para analisar comportamentos descontextualizados, comportamentos simultâneos e comportamentos não verbais, que são difíceis de observar e analisar em tempo real, além de reduzir distorções de análise[12].

O formulário para coleta de dados foi composto por domínios de avaliação, e cada domínio foi composto por itens, onde o avaliador marcou "sim", "não" ou "NSA" (não se aplica), quando foi o caso. Em uma coluna ao lado, foi registrada a pontuação correspondente ao resultado da variável, obtendo-se o somatório de pontos no final da avaliação que gerou o escore obtido pelo farmacêutico, sendo o valor máximo de 10 pontos. O instrumento foi testado e validado por dois pesquisadores e realizado teste piloto com cinco gravações para avaliar a qualidade do instrumento e a concordância das avaliações entre os pesquisadores.

Cada vídeo foi avaliado duas vezes em momentos distintos, por um mesmo pesquisador, em local silencioso e isento de interrupções. As gravações foram identificadas numericamente, não sendo registrados dados que identificassem os alunos e atores participantes. A segunda avaliação foi comparada com a primeira, e as divergências nos quesitos foram revistas e esclarecidas pelos pesquisadores.

Casos simulados

A Figura 1 apresenta a descrição dos objetivos de cada domínio de avaliação das simulações e as especificidades de cada caso.

O paciente-padrão indígena simulava não compreender a língua portuguesa e dirigia-se a farmácia acompanhado de um AIS. O farmacêutico deveria dirigir suas perguntas ao agente indígena de saúde e esperar que o mesmo traduzisse para o paciente-padrão e, após, relatasse a resposta ao farmacêutico. Esse, deveria propiciar o tempo necessário para a realização dessas atividades, bem como dar tempo para que o AIS pudesse memorizar o que foi falado e traduzir para o paciente. Foram simulados três diferentes tipos de caso:

1. Caso hipertensão: Paciente-padrão com prescrição dos medicamentos anlodipino e hidroclorotiazida, havia utilizado os medicamentos por um mês e suspendeu sem conhecimento médico devido a dores e inchaço nos membros inferiores.

2. Caso infecção adulto: Paciente-padrão do sexo feminino com prescrição de amoxicilina, com posologia inadequada, e paracetamol, devido a infecção respiratória com início há poucos dias.

3. Caso infecção pediátrica: Cuidadora-padrão, mãe do paciente, com prescrição de amoxicilina, com sobredose, e paracetamol, devido a infecção respiratória com início há poucos dias. Quando questionada, a mãe relatava que o paciente não ingeria o paracetamol e que utilizava em substituição o ibuprofeno.

Domínio	Descrição do comportamento, habilidade ou conhecimento técnico a ser avaliado
Apresentação ao paciente	Etapa inicial do atendimento onde se espera que o farmacêutico utilize vestimenta de trabalho adequada (jaleco), realize breve saudação e se apresente relatando nome e profissão ao paciente ou cuidador.
Receptividade e acolhimento	Nesta etapa, o farmacêutico deve acolher o paciente/cuidador, verificando sua disponibilidade de tempo para conversar, permitindo que fique à vontade no ambiente e, quando disponível, oferecendo local para sentar. Deve explicar brevemente sobre o serviço farmacêutico que está sendo ofertado.
Identificação do paciente	Identificar, por meio de pergunta(s) aberta(s), para quem é(são) o(s) medicamento(s) prescrito(s). Deve-se ter o cuidado para não tentar deduzir respostas, como "esse medicamento é para seu filho?", "esta receita é sua?" etc, utilizando perguntas como "para quem são estes medicamentos?", "para quem é esta prescrição?"
Formulação de perguntas	Demonstrar capacidade de estruturar perguntas de forma organizada e racional, seguindo uma sequência lógica e coerente, formular perguntas abertas de forma adequada e realizar perguntas fechadas somente quando for pertinente, de forma a não induzir as respostas do paciente/cuidador. Exemplo de perguntas abertas: "Como você utiliza este medicamento?", "Que problemas de saúde você possui?". Exemplo de perguntas fechadas: "Você sabe como utilizar esse medicamento?", "Você entendeu o que lhe expliquei?"
Conhecendo o paciente	No caso do método de orientação farmacêutica deve-se obter informações adicionais sobre o paciente, sua saúde e seus hábitos: questionar quais problemas de saúde possui, que profissão ou atividades realiza e em quais horários, que tipo de hábitos possui (se fuma, ingere bebidas alcoólicas, pratica atividade física) e como é sua rotina alimentar. Nos dois métodos deve questionar o paciente sobre como utiliza seus medicamentos e na orientação, principalmente, se utiliza outros.
Informação sobre os medicamentos	Nesse domínio o farmacêutico deve demonstrar seus conhecimentos de farmacologia clínica/farmácia clínica. Nos casos simulados foram apresentadas situações com medicamentos de uso prevalente em atenção primária. Era necessário que o farmacêutico fornecesse a orientação necessário ao paciente, ou seja, principalmente o que o mesmo desconhecesse: informar nome do medicamento, indicação terapêutica, posologia, duração do tratamento, o que fazer caso ocorra o esquecimento de alguma dose, como deve ser utilizado, como e onde armazenar, o que fazer com as sobras do medicamento, se pode ocorrer alguma interação com algum alimento ou com outro medicamento, que possíveis efeitos adversos podem ocorrer e que medidas não farmacológicas podem ser utilizadas para auxiliar no tratamento. Deve ainda verificar se o paciente possui alguma alergia ou se já teve alguma reação adversa a algum medicamento.
Uso de processo de comunicação adequado	Deve ser utilizada linguagem clara e de fácil compreensão do paciente/cuidador, sem o uso de linguagem técnica, jargões, gírias, vícios de linguagem, expressões faciais, gestos ou entonação de voz que dificultem o entendimento das orientações e que induzam ou venham a constranger ou inibir a resposta do paciente. As orientações devem ser transmitidas olhando sempre para o paciente ou cuidador. Não falar rápido nem devagar demais.
Uso de recursos disponíveis	Realizar orientação por escrito, que poderá ser feita em uma folha a parte, na própria receita médica ou na caixa do medicamento, de forma a facilitar o entendimento do paciente. Orientar sobre o manuseio de dispositivos relacionados ao problema de saúde do paciente, a ser: no caso antibioticoterapia – orientar sobre a utilização de termômetros, caso hipertensão – orientar sobre o uso de aparelho para monitorização da pressão arterial, caso asma – orientar sobre a utilização de inaladores e espaçadores.
Implementação do plano de orientação farmacêutica/aconselhamento	Deve fornecer orientações básicas para a compreensão da prescrição médica, identificar aspectos básicos da rotina do paciente para adequação dos horários de administração do medicamento, orientar sobre cuidados com a saúde que podem auxiliar na melhoria da saúde ou impedir a complicação da doença e realizar um acordo com o paciente acerca das orientações tanto farmacológicas quanto não farmacológicas que deverão ser seguidas para o sucesso do tratamento.
Postura e ética profissional	Em caso de dúvidas em relação à prescrição médica, deve entrar em contato com o prescritor para esclarecimento; realizar o processo de cuidado de forma profissional e sem invadir a intimidade da pessoa – não realizar perguntas ou orientações que possam constranger o paciente/cuidador; não realizar nenhuma ação inadequada do ponto de vista ético (alteração da prescrição médica; críticas ao prescritor, etc).
Finalização da orientação/dispensação	Deve realizar *feedback*, retomando com paciente/cuidador as informações que foram transmitidas para confirmar se houve entendimento; orientar para procurar o farmacêutico caso surja alguma dúvida e encerrar a orientação/dispensação com uma breve despedida. No caso da orientação farmacêutica, deve também realizar o registro escrito da orientação realizada e agendar novo encontro para acompanhamento do paciente.

Fonte: Adaptado de BEARDSLEY; KIMBERLIM; TINDALL, 2016; BERGER, 2011.

Figura 1: Descrição dos atributos necessários a serem atingidos em cada domínio de avaliação da simulação de dispensação e orientação farmacêutica.

Análise de dados

Os dados coletados das fichas de inscrições e a avaliação das gravações foram tabulados em planilha do Microsoft Excel e após submetidos a análise estatística.

A normalidade dos dados quantitativos foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilks. As variáveis com distribuição normal foram apresentadas em média e desvio-padrão e as variáveis com distribuição anormal em mediana e intervalo interquartil. As medidas qualitativas foram apresentadas em frequência absoluta e relativa.

A comparação dos dados quantitativos entre dois grupos/categorias foi realizada pelo teste T de Student. As análises múltiplas entre três ou mais grupos/categorias foram realizadas pelo teste de ANOVA, seguido do teste de Tukey, quando necessário. As medidas qualitativas foram analisadas pelo teste de Qui-quadrado de Pearson, com análise de resíduos ajustados.

Para análise de correlação entre tempo utilizado no atendimento e escore geral utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman, que mede o grau de associação entre as variáveis. Todas as análises e processamento dos dados foram realizados no programa SPSS 18.0. O nível de significância adotado foi de 5% ($p<0,05$).

Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFRGS sob parecer nº 3.051.517 e CAAE 00180918.3.0000.5347. Os pesquisadores assinaram o Termo de Compromisso para utilização do banco de dados com os arquivos audiovisuais, garantindo a confidencialidade, sigilo e privacidade sobre o desempenho dos participantes.

RESULTADOS

Foram analisadas 76 simulações de dispensação farmacêutica, onde 69,74% (n=53) eram do sexo feminino, 89,5% tinha até 40 anos, 85,5% residiam em cidades de médio a alto IDHM (Índice de Desenvolvimento Humano Municipal). A Tabela 1 apresenta a distribuição das características basais dos participantes avaliados nas simulações e a respectiva média do escore geral.

Tabela 1: Características basais dos participantes do curso "Farmacêuticos na AB/APS: trabalhando em rede na saúde indígena" que realizaram atividade de simulação de dispensação de medicamentos.

Variável		Frequência absoluta n	Frequência relativa %	Escore geral média (DP)
Gênero	Feminino	53	69,7	5,4 (±1,0)
	Masculino	23	30,3	5,2 (±1,2)
Idade	22 - 30 anos	33	43,4	5,3 (±1,1)
	31 - 40 anos	35	46,1	5,4 (±1,0)
	41 - 50 anos	5	6,6	5,5 (±0,1)
	Mais de 51 anos	2	2,6	4,2 (±0,7)
IDHM	Muito baixo (<0,499)	1	1,3	4,5 (±0,0)
	Baixo (0,500 a 0,550)	4	5,3	4,7 (±1,0)
	Médio (0,550 a 0,699)	20	26,3	5,4 (±1,2)
	Alto (0,700 a 0,799)	45	59,2	5,3 (±1,0)
	Muito alto (>0,800)	6	7,9	5,8 (±1,0)
Local de atuação	Farmácia Polo Base	21	27,6	5,5 (±1,1)
	Farmácia CASAI	19	25,0	5,3 (±0,7)
	DSEI	33	43,4	5,2 (±1,1)
	Aldeia	3	3,9	5,8 (±1,2)
Tempo de atuação	1 a 5 anos	58	76,3	5,4 (±1,1)
	6 a 10 anos	14	18,4	5,1 (±0,8)
	Mais de 10 anos	4	5,3	4,8 (±1,1)
Tipo de graduação	Pública	19	25,0	5,5 (±1,2)
	Privada	57	75,0	5,3 (±1,0)

Continua...

Tabela 1: Continuação

Variável		Frequência absoluta n	Frequência relativa %	Escore geral média (DP)
Região da graduação	Sul	4	5,3	5,9 (±0,7)
	Sudeste	7	9,2	5,6 (±0,8)
	Norte	27	35,5	5,2 (±1,3)
	Nordeste	22	28,9	5,5 (±1,0)
	Centro-oeste	16	21,1	5,0 (±0,6)
Tipo de pós-graduação	Especialização/MBA	42	55,3	5,5 (±1,0)
	Residência	2	2,6	5,1 (±1,6)
	Sem pós ou não especificado	32	42,1	5,1 (±1,3)
Tipo de caso	Hipertensão	31	40,8	5,6 (±1,0)
	Infecção adulto	25	32,9	5,2 (±1,1)
	Infecção pediátrica	20	26,3	4,9 (±0,9)
Total		76	100,0	5,3 (±1,17)

DP: desvio-padrão; IDHM: Índica de Desenvolvimento Humano Municipal; CASAI: Casa de Saúde Indígena; DSEI: Distrito Sanitário Especial Indígena; MBA: *Master of Business Administratrion.*

A maioria dos participantes (96%) atuava em farmácias de Polo Base, de Casas de Saúde Indígena (CASAI) ou nos Distritos Sanitários Especiais Indígenas (DSEIs) e 76,3% trabalhavam de 1 a 5 anos nestes locais. Em relação à formação, 75% eram formados em universidades privadas e 55,3% possuíam especialização ou MBA (*Master of Business Administratrion).*

O escore geral dos participantes variou de 2,4 a 8,3 pontos, de um máximo de 10 pontos, sendo a média de 5,3 pontos. As variáveis com as características dos participantes foram comparadas em relação ao desempenho geral, porém nenhuma delas apresentou diferença estatisticamente significativa. Os casos de simulação de infecção pediátrica foram os que apresentaram o pior desempenho, com mediana de 4,9 pontos.

Em relação ao tempo de realização da simulação de dispensação, a média foi de 8,8 minutos, variando de 3 a 17 minutos. Os casos simulados de infecção pediátrica foram os que apresentaram uma média maior de tempo para serem realizados, com uma média de 9,5 minutos, variando de 3 a 16 minutos.

Foi realizada a análise de correlação de Spearman entre as variáveis tempo de realização da simulação e escore geral, onde encontrou-se uma correlação moderada positiva, com r=0,475 e p<0,01. Este resultado sugere que, de modo geral, quanto maior o tempo que o farmacêutico levou para realizar a simulação de dispensação de medicamentos, melhor foi o resultado em termos de escore, ou seja, melhor foi o seu desempenho na atividade. Porém, esta correlação é controversa, pois na simulação dos casos simulados de infecção pediátrica o tempo de realização foi maior e o resultado do desempenho menor que os demais.

Os itens avaliados de cada domínio na simulação de dispensação encontram-se disponibilizados na Tabela 2.

Tabela 2: Desempenho avaliado por escore nos processos de simulação de dispensação de medicamentos por farmacêuticos participantes de curso de aperfeiçoamento.

Domínio	Item avaliado	Frequência	
		n	%
Apresentação	Nome do farmacêutico	39	51,32
	Profissão	35	46,05
	Jaleco	76	100
	Saudação	74	97,37
Receptividade e acolhimento	Tempo do paciente	0	0
	Local para sentar	29	38,16
Identificação do paciente	Confirma para quem é	30	39,47
Formulação de perguntas	Perguntas abertas	57	75,00
	Perguntas organizadas	47	61,84

Continua...

Tabela 2: Continuação

Domínio	Item avaliado	Frequência	
		n	%
Informações sobre os medicamentos	Nome e indicação	54	71,05
	Posologia	66	86,84
	Duração do tratamento	34	44,74
	Esquecimento	6	7,89
	Alergia	4	5,26
	Utilização	54	71,05
	Armazenamento	12	15,79
	Interações	19	25,00
	Medidas não farmacológicas	28	36,84
	Efeitos adversos	19	25,00
	Sobras	2	2,63
Linguagem adequada	**Linguagem fácil e acessível**	**66**	**86,84**
	Olha para o paciente	76	100
Uso de recursos disponíveis	Orientação escrita	16	21,05
	Manuseio de dispositivos	0	0
Aconselhamento/implementação do plano de orientação farmacêutica	Orientações básicas	35	46,05
	Ajuste de horários	12	15,79
	Cuidados com a saúde	19	25,00
	Espaço aberto	50	65,79
Postura e ética profissional	Cuidado profissional	76	100
Finalização do atendimento/ orientação	Feedback	14	18,42
	Dúvidas	21	27,63
	Despedida	71	93,42
Total		76	100

NA: não se aplica.

Os quesitos que não foram atendidos por nenhum farmacêutico estão relacionados à receptividade e acolhimento do paciente indígena, onde nenhum dos farmacêuticos questionou acerca da disponibilidade de tempo para receber as orientações sobre os medicamentos, e ao uso de recursos disponíveis, onde todos os farmacêuticos esqueceram de orientar quanto ao manuseio de dispositivos envolvidos com a doença apresentada pelo paciente.

Entre os procedimentos realizados de forma adequada por todos os farmacêuticos estão a utilização do jaleco, o fornecimento de explicações olhando para o paciente e a realização do processo de cuidado de forma profissional e sem invadir a intimidade da pessoa em atendimento.

O conhecimento técnico dos participantes foi avaliado individualmente, através do domínio "Informações sobre os medicamentos", onde os farmacêuticos obtiveram uma pontuação média de 4,4 pontos, de um total de 10 pontos, sendo que a maior pontuação foi de 9 pontos e a menor de 0 pontos. Somente dois (2,63%) participantes explicaram sobre a conduta quanto às sobras de medicamentos, quatro (5,26%) questionaram se o paciente apresentava alguma alergia e 6 (7,89%) orientaram sobre a administração do medicamento em caso de esquecimento de alguma dose.

Dentre os comportamentos inadequados mais frequentes, destaca-se que 59% (n=45) dos participantes não confirmaram para quem seriam os medicamentos prescritos, 30% (n=23) realizou poucas ou nenhuma pergunta ao paciente e 25% (n=19) formularam perguntas de forma a induzir a resposta do paciente e/ou cuidador.

DISCUSSÃO

O escore médio geral de 5,3 pontos dos farmacêuticos é inferior ao estudo de Swain e Taylor[14], onde os alunos de Farmácia da Austrália apresentaram um desempenho que variou de 72 a 88% após a realização de um curso de capacitação para atendimento da população indígena, composto por aulas à distância, leituras, sessões de *role play* e a criação de materiais informativos para auxiliar os agentes indígenas de saúde nas orientações transmitidas ao paciente indígena. Na sessão de *role play*, os alunos deveriam simular o aconselhamento ao paciente indígena, sendo avaliada a capacidade de conscientização sobre questões culturalmente sensíveis e o uso de linguagem apropriada.

Os resultados encontrados refletem a inexperiência, pouca habilidade e baixo nível de conhecimento

do farmacêutico no manejo de pacientes indígenas durante o curso de capacitação e ainda que todos os participantes atuassem na área. O envolvimento de muitos farmacêuticos somente com atividades burocráticas, como a gestão de estoque dos medicamentos, pode acabar distanciando o farmacêutico da prática clínica, situação comum para os farmacêuticos que ficam alocados nos Polos Bases ou DSEIs, e que acabam não realizando a dispensação do medicamento e orientação ao paciente, e que vem a corroborar com o baixo resultado encontrado no desempenho da prática de dispensação de medicamentos[15].

O acolhimento adequado na saúde indígena é fundamental para a formação de vínculo entre profissional, agente indígena de saúde e paciente ou cuidador. Além da formação de vínculo está a necessidade de verificar como a intervenção por meio de uma farmacoterapia é compreendida e aceita pelos envolvidos. Por outro lado, é uma forma de aproximar diferentes olhares/saberes, podendo facilitar a percepção das reais necessidades desse paciente[16].

A barreira linguística pode ser considerada uma das principais dificuldades encontrada durante a simulação, onde pode-se perceber o despreparo dos farmacêuticos diante da necessidade de se comunicar com o paciente indígena, mesmo com a presença do AIS para auxiliar durante o processo de atendimento do paciente. Esta atuação em conjunto com os AIS é indispensável para evitar o abandono do tratamento, inserindo uma figura confiável, um membro da própria etnia, que viabiliza e potencializa a adesão ao tratamento na grande maioria dos casos[14]. Por outro lado, esse comportamento pode gerar erros de medicação, os quais podem induzir a danos à saúde do usuário de medicamentos. A ausência de verificação de para quem seria o tratamento prescrito por mais da metade dos farmacêuticos é um fator preocupante, podendo ocorrer inúmeros equívocos na orientação sobre o uso do medicamento e sua correta administração.

É de suma importância que o farmacêutico reconheça o agente indígena de saúde como um profissional da saúde, capaz de trocar informações sobre o paciente indígena e auxiliá-lo de forma efetiva para o correto uso do tratamento farmacoterapêutico prescrito, ajudando a monitorar a adesão ao mesmo e a relatar situações que possam vir a comprometer a saúde do indígena.

Independentemente de o paciente ser de origem indígena ou não, o uso apropriado da comunicação verbal e não verbal na orientação sobre os medicamentos é extremamente importante[17]. Embora não fosse o objetivo do estudo, pode-se identificar durante a análise das gravações, as limitações dos farmacêuticos para adaptar as orientações da terapia medicamentosa à compreensão e realidade do indígena, como quando, por exemplo, o paciente relatava não ter relógio na comunidade ou não saber verificar os horários para a administração dos medicamentos nos intervalos adequados. O farmacêutico atuante na saúde indígena deve ter um olhar mais amplo, de forma a compreender todo o contexto de vida do indígena dentro de sua cultura para que possa promover uma orientação factível à realidade do paciente.

A maneira como são oferecidas as informações sobre os medicamentos, de forma a verificar se o indígena compreendeu como deve ser tomado, a percepção dos efeitos adversos e a melhora sintomática, são relatadas na literatura como as principais razões para os pacientes indígenas não iniciarem ou pararem o tratamento[18].

Através desta avaliação pode-se realizar o diagnóstico de que os farmacêuticos apresentam dificuldades para se comunicar e interagir com o paciente indígena, deixando de fornecer informações importantes sobre os medicamentos, sem verificar se houve entendimento das orientações repassadas e deixando de adaptar à realidade e cultura do indígena. Somente a fase teórica e a realização da atividade prática de simulação não foram capazes de proporcionar mudanças na conduta dos profissionais.

Através da simulação, os participantes tiveram a oportunidade de praticar suas habilidades de comunicação e testar seu nível de conhecimento técnico interagindo com os atores da simulação. As limitações quanto às barreiras linguísticas e culturais foram identificadas de forma marcante na avaliação das simulações.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatistica. *Indígenas*: gráficos e tabelas [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2010 [citado 20 jul. 2019].Available at: https://indigenas.ibge.gov.br/graficos-e-tabelas-2.html

2. Fundação Nacional do Índio. *Quem São* [Internet]. Brasília: FUNAI; 2010 [citado 25 abr. 2019]. Available at: http://www.funai.gov.br/index.php/indios-no-brasil/quem-sao#

3. Brasil. Resolução nº 649, de 28 de setembro de 2017. *Diário Oficial da União*. 2017.

4. Swain L, Griffits C, Pont L, Barclay L. Attitudes of pharmacists to provision of Home Medicines Review for Indigenous Australians. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(6):1260-7.

5. Santos MMH. Assistência Farmacêutica na Saúde Indígena. *Pharm Bras*. 2007;(62):75-9.

6. Silva DM, Nascimento da EHS, Santos LA, Martins NVN, Sousa MT, Figueira MCS. Dificuldades enfrentadas pelos indígenas durante a permanência em uma Casa de Saúde Indígena na região Amazônica/Brasil. *Saude Soc*. 2016;25(4):920-9.

7. Pereira PPG. Limites, traduções e afetos: profissionais de saúde em contextos indígenas. *Mana*. 2012;18(3):511-38.

8. Universidad Federal de Rio Grande do Sul. *Curso de aperfeiçoamento Farmacêuticos na atenção básica/ primária à saude* [Internet]. Porto Alegre: UFRGS; 2016 [citado 20 maio 2020]. Available at: http://www.ufrgs.br/farmaceuticosabemrede

9. Moore P, Leighton MI, Alvarado C, Bralic C. Pacientes simulados en la formación de los profesionales de salud: el lado humano de la simulación. *Rev Med Chil*. 2016;144(5):617-25.

10. Costa RRO, Medeiros SM, Martins JCA, Menezes RMP, Araújo MS. O uso da simulação no contexto da educação e formação em saúde e enfermagem: uma reflexao acadêmica. *Espaç Saude*. 2015;16(1):59-65.

11. Rabelo, L; Garcia VL. Role-Play for the Development of Communication Skills. *Rev Bras Educ Med*. 2015;39(4):586-96.

12. Torrecilha N, Ferreira LB, Machado SHS. A técnica de observação em estudos de administração. In: Anais do 36th Encontro da Associação Nacional de Pós-Graduação e Pesquisa em Administração; 2012; Rio de Janeiro, RJ. Maringá: ANPAD; 2012.

13. Dias CM. "Olhar com Olhos de Ver". *Rev Port Pedagog*. 2009;(43):175-88.

14. Swain L, Taylor SJ. Pharmacy Student Education Helping To Improve Indigenous Medication Management & Health. *Australas J Pharm*. 2002;6:490-4.

15. Costa FAS, Catanio PAG, Aragão AEA, Ponte HMS, Fardin FP, Araújo LM. Práticas populares em saúde indígena e integração entre o saber científico e popular: revisão integrativa. *Sanare*. 2016;15(2):112-9.

16. Pereira ÉR, Biruel EP, Oliveira, LSS, Rodrigues DA. A experiência de um serviço de saúde especializado no atendimento a pacientes indígenas. *Saude Soc*. 2014;23(3):1077-90.

17. Diehl EE, Grassi F. Uso de medicamentos em uma aldeia Guaraní do litoral de Santa Catarina, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2010;26(8):1549-60.

18. Souza JMO, Silva FR, Oliveira KM, Venancio AF, Hermann PRS, Magro MCS. Debriefing como ferramenta de avaliação qualitativa no ensino simulado. *Investig Qual em Saúde*. 2017;2(1):841-8.

Recebido: 20 jul, 2020
Aceito: 13 nov, 2020

https://doi.org/10.22491/2357-9730.107535

Análise do perfil de doadores de sangue positivos para hemoglobina S em hemocentro do estado do Rio Grande do Sul

Profile assessment of blood donors with sickle cell trait in a public blood bank in Southern Brazil

Natasha Coralles Laps[1], Julia Poeta[1], Vera Salazar[2]

Clin Biomed Res. 2021;41(1):48-52

1 Centro Universitário Ritter dos Reis. Porto Alegre, RS, Brasil

2 Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul. Cidade, Porto Alegre, RS, Brasil

Autor correspondente:
Natasha Coralles Laps
natasha_claps@hotmail.com
Centro Universitário Ritter dos Reis
Rua Orfanotrófio, 555
90840440, Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO

Introdução: Portadores do traço falciforme podem doar sangue, porém requerem maior atenção ao direcionamento da sua transfusão. Considerando o perfil étnico-racial da região sul do Brasil, o presente artigo teve como objetivo analisar o perfil e a prevalência de Hemoglobina S em um hemocentro público de Porto Alegre.

Métodos: Estudo transversal retrospectivo realizado através de uma pesquisa em banco de dados cadastrais e de resultados de testes imunológicos no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2019.

Resultados: Foram obtidos um total de 8.2363 registros cadastrais e 6.7184 testes imunológicos. Dos testes, 467 foram positivos para Hemoglobina S de 134 doadores distintos. O percentual de Hb S positiva apresentou uma média de 0,7% anual entre todos os doadores. Entre doadores autodeclarados "Negros" a prevalência é de 0,92% e "Caucasianos" é de 0,13%.

Conclusão: Os dados corroboram com a literatura, porém o espectro social que abrange as denominações "Caucasiano Brasileiro" e "Mestiço" permanecem em questionamento dentro da relevância do marcador étnico da Hemoglobina S no Rio Grande do Sul.

***Palavras-chave*:** *Doadores de sangue; hemoglobina S; hemoterapia; etnia e saúde*

ABSTRACT

Introduction: People with sickle cell trait can donate blood, but special attention should be paid to the transfusion recipient. Considering the ethnic-racial profile of Southern Brazil, this article aimed to analyze the profile and prevalence of hemoglobin S in a public blood bank in Porto Alegre.

Methods: A quantitative, retrospective, and cross-sectional study was conducted to assess the profile of blood donors positively screened for hemoglobin S from January 2015 to December 2019 in a public blood bank in Southern Brazil.

Results: A total of 82,363 records and 67,184 immunohematological tests were obtained. Regarding the tests, 467 were positive for hemoglobin S among 134 different donors. The percentage of positive hemoglobin S has remained stable over the years, with an annual average of 0.7%. The prevalence of self-reported "black" and "Brazilian Caucasian" blood donors was 0.92% and 0.13%, respectively.

Conclusions: The data are in accordance with the literature; however, the social spectrum that comprises the terms "Brazilian Caucasian" and "mixed-race" remains in question regarding the relevance of the ethnic marker of hemoglobin S in Southern Brazil.

***Keywords*:** *Blood donors; hemoglobin S; hemotherapy; ethnicity and health*

ISSN 2357-9730

CC BY

INTRODUÇÃO

A hemoglobina humana (Hb) é uma proteína em forma de tetrâmero encontrada na linhagem vermelha do sangue e é composta por dois pares de cadeias globínicas denominadas alfa e beta[1]. As principais funções associadas à hemoglobina são o transporte de oxigênio no organismo e o encaminhamento do dióxido de carbono para os pulmões[1,2].

Condições genéticas que afetam a síntese e funcionalidade da hemoglobina são bastante comuns no mundo[1]. Estima-se que cerca de 12 a 15% da população humana carregam consigo diferentes padrões de hemoglobinas que podem passar despercebidos, como mutações silenciosas e até mesmo condições clínicas letais[3,4].

No caso da Anemia Falciforme, ocorre uma variação da posição de aminoácidos (GAG → GTG) no gene da beta globina. Essa alteração, quando sintetizada, é conhecida como hemoglobina S (Hb S) e por se tratar de um distúrbio autossômico recessivo pode se manifestar, também, como um traço falciforme (Hb AS)[1,5]. Mesmo que proveniente do continente africano, a Anemia Falciforme é considerada a doença hematológica e genética de maior prevalência no Brasil[6].

O Brasil por ser um país continental historicamente influenciado pela colonização europeia, pelo regime de escravidão e pelas constantes ondas migratórias de todo o mundo, possui um perfil epidemiológico muito particular em cada região[5,7-9]. De acordo com a literatura, a frequência do traço falciforme tende a ser maior nas regiões Norte e Nordeste do país e com maior prevalência entre a população negra[10,11].

Cançado e Jesus[12] estimaram a frequência da Hb S em 6 estados do Brasil, como a Bahia, que apresentou a maior prevalência da pesquisa, com 5,3% e proporção de 01 portador a cada 17 nascidos vivos (1:17), e o RS, a menor prevalência da pesquisa, com 2% de prevalência e proporção de 1:65 para o traço falciforme.

O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) contabiliza aproximadamente 3.500 crianças brasileiras nascidas com doença falciforme todos os anos e 180.000 com traço falciforme[13]. Os três estados da região sul do país demonstram uma proporção de 1:65 com traço falciforme e o RS apresenta uma proporção de 1:11.000 de acometimento por doença falciforme[14].

No caso do traço falciforme, muitos indivíduos podem doar sangue, pois são clinicamente e hematologicamente saudáveis. Entretanto, os componentes sanguíneos desses doadores não devem ser desleucocitados e requerem maior atenção ao direcionamento da sua transfusão[15-17].

Bernieri et al.[17] avaliaram a presença de Hb S entre doadores de sangue de um hemocentro na cidade de Passo Fundo, Rio Grande do Sul, obtendo uma prevalência de 0,4%. A distribuição dessa prevalência foi quantificada por gênero de doadores de sangue, sendo 60,8% homens e 39,2% mulheres.

Em um outro estudo, de Lidani et al.[18], realizado a partir da coleta de informações de doadores de sangue de um hemocentro em Curitiba, Paraná, demonstra uma prevalência de Hb S em cerca de 0,9% da população estudada, sendo distribuída por grupo étnico obtendo 0% entre asiáticos-brasileiros, 0,7% em euro-brasileiros e 2,7% entre os afro-brasileiros.

Calvo-Gonzalez[19] introduz um contexto em que condições genéticas, principalmente hemoglobinopatias, mobilizam noções e interpretações altamente racializadas. E aponta como o conhecimento específico se funde com o cotidiano e como os diferentes conceitos se influenciam mutuamente.

Reconhecendo a importância da literatura prévia sobre o assunto, a presente pesquisa teve como objetivo realizar análise do perfil de doadores de sangue provenientes de um hemocentro público da cidade de Porto Alegre, capital do Rio Grande do Sul, a fim de contribuir com estudos de prevalência de Hb S na região sul do país.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal retrospectivo para avaliar o perfil de doadores de sangue de um hemocentro público de Porto Alegre a partir da coleta de dados do sistema informatizado. Toda produção imunohematológica foi analisada no presente estudo, com a informação de que o número de doações é igual ao número de testes e que o número de testes de pré triagem para Hb S é o mesmo ara todos os outros testes imunohematológicos realizados, como grupo ABO e fator Rh. Foramc onsiderados todos os resultados positivos e descartados todos os resultados negativos para a pesquisa de pré-triagem para Hb S, através do teste de solubilidade padrão do serviço, durante o período entre janeiro de 2015 e dezembro de 2019. Considerou-se apenas as doações diretamente realizadas na central do hemocentro em questão, desconsiderando outros serviços conveniados e nem coletas externas em unidades móveis.

Os dados foram coletados através do sistema de Gerenciamento em Serviços de Hemoterapia chamado Hemovida, utilizado no serviço desde 2003. O sistema Hemovida, no período da pesquisa, demonstra as seguintes descrições étnicas como opções pré estabelecidas no ato do cadastro: “Caucasiano”, “Caucasiano Brasileiro”, “Negro”, “Amarelo”, “Mestiço” e “Índio”. Considerando a complexidade da declaração e estrutura étnico racial, também foi realizada uma pesquisa no sistema pelo número total de candidatos a doação de sangue por

etnia reconhecida no ato do cadastramento durante o período analisado. Os códigos de doação no sistema, resultados imunohematológicos de grupo ABO e fator Rh, etnia autodeclarada e sexo biológico foram categorizados em uma planilha de Microsoft Excel.

RESULTADOS

Considerando o número total de autodeclarações étnicas no cadastramento no período da pesquisa foi observada uma discrepância com o número de candidatos a doação cadastrados e os testes imunohematológicos realizados. A justificativa é que essa discordância numérica pode estar relacionada a fatores como impossibilidade de doação perante a triagem médica, existência de intercorrências durante as coletas e até mesmo desistência dos candidatos à doação de sangue. A partir disso foram obtidos 82363 registros de candidatos a doação de sangue e 67184 testes imunohematológicos realizados no hemocentro. Dos testes imunohematológicos, 467 resultados mostraram-se positivos para o teste de pré-triagem para Hb S, sendo de 134 doadores diferentes (52% homens e 48% mulheres) com média de idade de 35 anos (desvio padrão de 11,84).

No decorrer dos anos o percentual de resultados positivos para Hb S e o total de testes imunohematológicos realizados manteve-se estável, com média de 0,7% anual, apresentando pouca ou nenhuma alteração entre os anos acompanhados (Tabela 1).

Tabela 1: Prevalência de resultados de Hemoglobina S positiva por testes de solubilidade realizados entre janeiro de 2015 a dezembro de 2019 em um hemocentro de Porto Alegre.

Ano	Testes Hb S	Hb S positiva	Percentual
2015	13110	102	0,8%
2016	11631	94	0,8%
2017	12829	86	0,7%
2018	13622	94	0,7%
2019	15992	91	0,6%
Total	**67184**	**467**	**0,7%**

Em relação ao marcador étnico, expresso na Tabela 2, dos 134 indivíduos que apresentaram resultado positivo para Hb S nesse recorte, 81 doadores de sangue se autodeclararam como "Caucasianos Brasileiros", 51 "Negros" e 2 "Caucasianos". Quando comparados com o total de declarações étnicas no hemocentro a Hb S positiva mostrou-se mais prevalente nos doadores autodeclarados como "Negros", com 0,92%, seguido por 0,13% de autodeclarados "Caucasianos Brasileiros" e 0,02% de autodeclarados "Caucasianos". Não foram encontrados resultados para comparação de resultados positivos para Hb S com outras etnias autodeclaradas no serviço, como "Amarelo", "Índio" e "Mestiço". Considerando dados representados nas Tabelas 1 e 2, a média anual de candidatos a doação que procuram o serviço mostrou-se ser de 13727, enquanto a de doadores de sangue demonstrou-se ser 13436.

Tabela 2: Prevalência de Hemoglobina S positiva por etnia autodeclarada disponibilizada no ato de cadastramento do doador nos anos de 2015 a 2019 em um hemocentro de Porto Alegre.

Etnia	Autodeclarados	Hb S positiva	Prevalência
Caucasiano	13168	2	0,02%
Caucasiano Brasileiro	63376	81	0,13%
Negro	5558	51	0,92%
Amarelo	29	0	-
Índio	33	0	-
Mestiço	199	0	-
Total	**82363**	**134**	**0,16%**

Quanto ao grupo ABO, as maiores frequências entre os doadores analisados estão com os grupos O, com 52,24%, e A, com 33,58%, entre os indivíduos positivos para Hb S no período (Tabela 3). Os grupos de Rh positivo e negativo apresentaram 91,79% e 8,21%, respectivamente (Tabela 4).

Tabela 3: Frequência de Hemoglobina S positiva em grupos ABO/Rh, a partir de testes imunohematológicos realizados no período em um hemocentro de Porto Alegre.

Grupo ABO/Hb S	Testes ABO	Hb S positiva	Frequência
A	25315 (37,68%)	45	0,18%
B	6383 (9,50%)	17	0,27%
AB	2286 (3,40%)	2	0,09%
O	33200 (49,42%)	70	0,21%
Total	**67184 (100%)**	**134**	0,20%

Tabela 4: Frequência de Hemoglobina S positiva por Fator Rh, a partir de testes imunohematológicos realizados no período em um hemocentro de Porto Alegre.

Fator Rh	Testes Rh	Hb S positiva	Frequência
Rh negativo	9045 (13,46%)	11	0,12%
Rh positivo	58139 (86,54%)	123	0,21%
Total	**67184 (100%)**	**134**	**0,20%**

DISCUSSÃO

Os dados obtidos na presente pesquisa apresentam similaridade com demais estudos de prevalência de Hb S entre doadores de sangue, principalmente considerando outros estudos realizados na região sul do Brasil. A proporção de homens e mulheres positivos para Hb S é parecida com os dados do

estudo realizado em Passo Fundo, tendo homens como maioria entre doadores de sangue, e apresenta pouca diferença na prevalência encontrada no estudo similar realizado em Curitiba[17,18].

Embora a prevalência média encontrada na Tabela 1 (0,7%) represente quase o dobro de Passo Fundo (0,4%), a discrepância pode estar ligada ao tamanho populacional e fluxo migratório da capital gaúcha. Situação essa que pode ser mais bem explorada no futuro.

Analisando a Tabela 2 é possível concluir que Hb S é cerca de sete vezes mais frequente em "Negros" (0,92%) do que entre doadores que se identificam como "Caucasianos Brasileiros" (0,13%) no serviço estudado. E que, em relação de candidatos a doação de sangue registrados, "Caucasianos Brasileiros" doam sangue cerca de 11 vezes mais do que "Negros" autodeclarados.

No presente estudo, 83 pessoas de 76544 que se autodeclaram "Caucasianas" ou "Caucasianas Brasileiras" apresentam Hb S positiva, sendo 0,1% dos doadores de sangue estudados, o que pode significar uma insistência dessas pessoas por um reconhecimento étnico europeu, arremetido apenas ao fenótipo branco, mesmo que exista miscigenação com demais etnias. Dados disponibilizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2013, revelam que o RS apresenta a maior incidência nacional de população denominada "Branca", com resultados de 63,5% por autodeclaração e de 82,4% por alternativas de identificação[20].

Embora envolvam outras noções como ancestralidade e racialidade, a associação histórica persistente da Hb S com a população negra já aparece sendo questionada e discutida na literatura envolvendo estudos sociais, biomédicos, políticas públicas e intercessores[21-23]. Calvo-Gonzalez[19] apresenta discussões de raça e condições genéticas, já que a associação da Hb S com a população negra remonta um conceito biomédico do início do século XX e existem outras hemoglobinopatias, que também foram inicialmente associadas à marcadores étnico-raciais, inclusive ao fenótipo branco, que não parecem receber a mesma estigma.

As Tabelas 3 e 4 estão em consonância com a realidade esperada da distribuição de grupos sanguíneos na população brasileira, da qual os grupos "O" e "A" e fator Rh positivo são mais frequentes[24,25]. A condição da pesquisa não obter dados suficientes de "Mestiços" com Hb S positiva e a discrepância dos registros com outras autodeclarações pode indicar uma possível inadequação da utilização dos termos do sistema. Porém, o espectro social que abrange a autodeclaração étnica no sistema permanece em questionamento, visto que não há diferença suficientemente clara entre "Caucasiano Brasileiro" e "Mestiço" no ato do cadastramento. E a mesma questão se aplica para quando o indivíduo apresenta uma resposta divergente às opções pré-estabelecidas, como "Branco", podendo sugerir a necessidade de readequação do sistema de cadastramento para uma autodeclaração étnico-racial mais contemporânea e livre de constrangimentos.

Os autores reconhecem as limitações do estudo, principalmente geográfica, visto que não foi possível a inclusão de coletas externas e nem serviços conveniados para compreender a abrangência dos doadores de sangue captados pelo serviço provenientes de cidades satélites da capital. Porém destaca-se a importância da contribuição bibliográfica para estudos de prevalência de Hb S no RS.

REFERÊNCIAS

1. Thom CS, Dickson CF, Gell DA, Weiss MJ. Hemoglobin variants: biochemical properties and clinical correlates. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(3):a011858.
2. Zago MA, Pinto ACS. Fisiopatologia das doenças falciformes: da mutação genética à insuficiência de múltiplos órgãos. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29(3):207-14.
3. Leoneli GG, Imperial RE, Marchi-Salvador DP, Noaum PC, Bonini-Domingos CR. Hemoglobinas anormais e dificuldade diagnóstica. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2000;22(3):396-403.
4. World Health Organization Working Group. Hereditary anaemias: genetic basis, clinical features, diagnosis, and treatment. *Bull World Health Organ*. 1982;60(5):643-61.
5. Kato GJ, Hebbel RP, Steinberg MH, Gladwin MT. Vasculopathy in sickle cell disease: biology, pathophysiology, genetics, translational medicine, and new research directions. *Am J Hematol*. 2009;84(9):618-25.
6. Batista A, Andrade TC. Anemia falciforme: um problema de saúde pública no Brasil. *Univ Cienc Saude*. 2005;3(1):83-9.
7. Soares LF, Lima EM, Silva JA, Fernandes SS, Silva KMC, Lins SP, et al. Prevalência de hemoglobinas variantes em comunidades quilombolas no estado do Piauí, Brasil. *Cienc Saude Colet*. 2017;22(11):3773-80.
8. Lindenau JD, Wagner SC, Castro MS, Hutz MH. The effects of old and recent migration waves in the distribution of HBB*S globin gene haplotypes. *Genet Mol Biol*. 2016;39(4):515-23.
9. Ramalho AS, Magna LA, Giraldi T. A complexidade da mistura racial no Brasil: a hemoglobina S como marcador étnico nas suas populações. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2006;28(1):69-70.
10. Rosenfeld LG, Bacal NS, Cuder MAM, Silva AGD, Machado IE, Pereira CA, et al. Prevalência de

hemoglobinopatias na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde 2014-2015. *Rev Bras Epidemiol*. 2019;22:E190007.SUPL.2.

11. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Manual de doenças mais importantes, por razões étnicas, na população brasileira afro-descendente. Brasília: Ministério da Saúde; 2001.

12. Cançado RD, Jesus JA. A doença falciforme no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29(3):203-6.

13. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Manual de educação em saúde: volume 1: autocuidado na doença falciforme. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2008.

14. Simões BP, Pieroni F, Barros GMN, Machado CL, Cançado RD, Salvino MA, et al. Consenso brasileiro em transplante de células-tronco hematopoéticas: comitê de hemoglobinopatias. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(1):46-53.

15. Silva JEP, Giovelli LL. Traço falciforme: uma visão para os centros de hemoterapia. *Saude (Sta Maria)*. 2010;36(1):23-8.

16. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução-RDC/ANVISA nº 153, de 14 de julho de 2004. Determina o Regulamento Técnico para os procedimentos hemoterápicos, incluindo a coleta, o processamento, a testagem, o armazenamento, o transporte, o controle de qualidade e o uso humano de sangue, e seus componentes, obtidos do sangue venoso, do cordão umbilical, da placenta e da medula óssea.. Diário Oficial da União [Internet]. 24 jul. 2004 [citado em 12 mar. 2021].

17. Bernieri T, Fior D, Ardenghi PG. Prevalência de hemoglobina S em doadores de sangue do Hemocentro de Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil. *Rev Bras Pesqui Saude*. 2017;19(4):104-8.

18. Lidani KCF, Barros RF, Bovo F. Relationship between the prevalence of hemoglobin S and the ethnic background of blood donors in Paraná state. *J Bras Patol Med Lab*. 2015;51(4):212-7.

19. Calvo-Gonzalez E. Hemoglobinas variantes na área médica e no discurso cotidiano: um olhar sobre raça, nação e genética no Brasil contemporâneo. *Saude Soc*. 2017;26(1):75-87.

20. Petruccelli JL, Saboia AN, organizadores. Características étnico-raciais da população: classificações e identidades. Rio de Janeiro: IBGE; 2013.

21. Fry PH. O significado da anemia falciforme no contexto da "política racial" do governo brasileiro 1995-2004. *Hist, Cienc Saude*. 2005;12(2):347-70.

22. Laguardia J. No fio da navalha: anemia falciforme, raça e as implicações no cuidado à saúde. *Estud Fem*. 2006;14(1):243-62.

23. Calvo-Gonzalez E, Rocha V. Está no sangue: a articulação de ideias sobre raça, aparência e ancestralidade entre famílias de portadores de doença falciforme em Salvador, Bahia. *Rev Antropol*. 2010;53(1):276-320.

24. Fontana B, Marrone LC, Bridi AT, Merele R. Prevalência da distribuição do Sistema ABO entre doadores de sangue de um Hospital Universitário. *Rev AMRIGS*. 2006;50(4):277-9.

25. Beiguelman B. Os sistemas sanguíneos eritrocitários. 3a ed. Ribeirão Preto: FUNPEC; 2003.

Recebido: 14 set, 2020
Aceito: 3 fev, 2021

https://doi.org/10.22491/2357-9730.104737

Efeitos da utilização da realidade virtual não imersiva na reabilitação de membro superior de pacientes acometidos por AVC em um hospital público de Porto Alegre

Non-immersive virtual reality effects on upper limb rehabilitation of patients with stroke in a public hospital in Porto Alegre

Gabriela Cornely Rocha[1], Débora Schmidt[2], Camila Wohlgemuth Schaan[2], Daniele Rossato[1,2]

RESUMO

O presente estudo teve por objetivo relatar os efeitos do uso da realidade virtual não imersiva através de um jogo criado para a reabilitação de membro superior pós AVC. O mesmo foi aplicado com quatro pacientes na Unidade de Cuidados Especiais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sendo realizado duas vezes ao dia durante a semana e uma vez ao dia nos finais de semana, desde a avaliação ao momento da alta hospitalar. Foi realizado a avaliação inicial e final da escala de Rankin modificada e selecionou-se as jogadas inicial e final para a verificação dos resultados. A análise dos dados foi realizada através de estatística descritiva. Os resultados demonstraram uma diminuição do tempo de execução do jogo com aumento da pontuação alcançada durante os desafios na maioria dos pacientes. Entende-se que jogos sérios podem ser utilizados como complemento na reabilitação pós-AVC.

Palavras-chave: *Realidade virtual; fisioterapia; reabilitação; acidente vascular cerebral*

ABSTRACT

The present study aimed to report the effects of using a non-immersive virtual reality game on patients undergoing upper limb rehabilitation after stroke. The intervention was administered to 4 patients in the Special Care Unit at Hospital de Clínicas de Porto Alegre; it was performed twice a day during the week and once a day on weekends, from baseline to discharge. The initial and final evaluations were conducted using the modified Rankin scale, and the initial and final moves were selected to check the results. Data analysis was performed using descriptive statistics. The results showed a decrease in game execution time with an increase in the score achieved during the challenges in most patients. It is believed that serious games can be used as an additional tool in post-stroke rehabilitation.

Keywords: *Virtual reality; physical therapy specialty; rehabilitation; stroke*

Clin Biomed Res. 2021;41(1):53-56

1 Faculdade de Fisioterapia, Universidade do Vale do Rio dos Sinos (Unisinos). São Leopoldo, RS, Brasil.

2 Serviço de Fisioterapia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:
Gabriela Cornely Rocha
gabrielacornely@gmail.com
Faculdade de Fisioterapia,
Universidade do Vale do Rio dos Sinos
Avenida Unisinos, 950
93022-750, São Leopoldo, RS, Brasil.

INTRODUÇÃO

Indivíduos com acidente vascular cerebral (AVC) são acometidos por diversas incapacidades, sendo uma das sequelas mais frequentes, a hemiparesia de membro superior, acometendo cerca de 85% dos indivíduos[1,2]. O processo de recuperação funcional deve ser iniciado o mais precocemente possível, estimulando o processo de plasticidade cerebral. Para tal, a fisioterapia procura utilizar técnicas que trabalhem os movimentos de forma repetitiva e intensa para a aprendizagem neuromotora e recuperação da função afetada[3].

Contudo, isso pode tornar-se exaustivo e desinteressante para o indivíduo, fazendo com que desista da terapia. Dessa forma, a realidade virtual (RV) tem sido utilizada para proporcionar aos pacientes a um tratamento dinâmico e lúdico através de jogos, mantendo os objetivos da reabilitação com tarefas

CC BY

simuladas em um ambiente virtual, promovendo maior motivação durante o tratamento[4,5].

Neste trabalho, utilizou-se a realidade virtual não-imersiva (RVNI), definida por utilizar uma janela (tela do monitor) pela qual o jogador é transportado parcialmente para o domínio do *game*, preservando seu senso de presença no mundo real[6]. Deste modo, o objetivo geral deste estudo foi relatar os efeitos do uso da RVNI através de um jogo criado para a reabilitação de membro superior pós AVC.

RELATO DE CASOS

Utilizou-se um jogo em RVNI desenvolvido através do *hardware Leap Motion Controller* – LMC (Leap Motion, Inc., San Francisco, CA, USA), para pacientes com sequela de membro superior pós AVC. Este *game*, chamado de AVenCer, possui quatro fases distintas com o objetivo de encaixe de figuras geométricas, dispondo de um tempo máximo de realização de dez minutos e pontuação máxima de 400 pontos (Figura 1). Controle de tronco preservado, força muscular mínima grau três (realiza movimento contra a gravidade, porém sem resistência adicional) no membro acometido e sem distúrbios de coordenação, foram os critérios de inclusão do estudo.

A terapia ocorreu em um hospital público de Porto Alegre – RS, durante o período de dois meses, envolvendo desde a avaliação inicial até a alta hospitalar, sendo aplicada duas vezes ao dia durante a semana e uma vez ao dia nos finais de semana, com o paciente sentado a beira do leito. Quatro pacientes participaram do estudo, os quais foram avaliados na primeira sessão e reavaliados no momento da alta hospitalar (Tabela 1), aplicando-se também, a escala de incapacidade de Rankin[7].

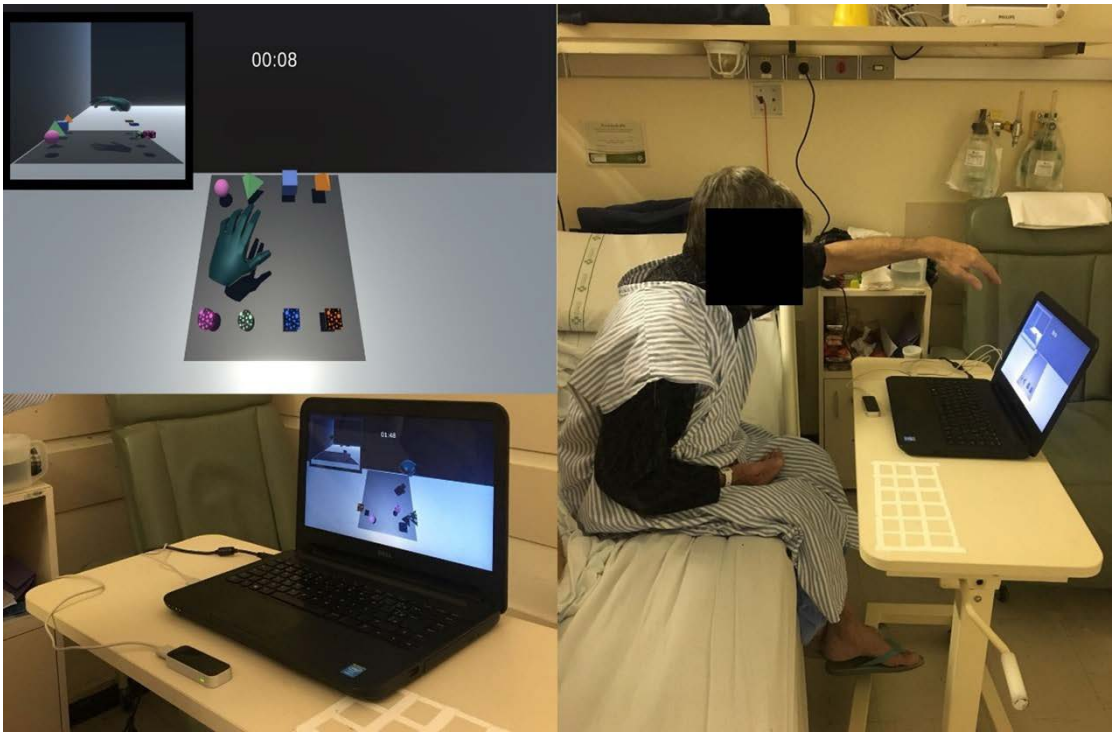

Figura 1: Layout do game e utilização da terapia no leito hospitalar.

Tabela 1: Disposição dos participantes e suas progressões de fase, tempo e pontuação com o jogo AVenCer. Porto Alegre, RS, Brasil, 2018 (n=4).

Intervenção Inicial					Intervenção Final				
Paciente	**ID Fase***	**Tempo (min)**	**Pontos**	**Rankin**	**ID Fase***	**Tempo (min)**	**Pontos**	**Rankin**	**N° de Intervenções**
A	Fase 3	10	225	1	Fase 4	7,17	400	0	36
B	Fase 2	10	100	1	Fase 4	10	325	1	6
C	Fase 2	10	150	3	Fase 1	10	75	3	7
D	Fase 2	10	150	1	Fase 4	6,81	400	1	5

*ID Fase inicial e final: Identificação da fase do jogo alcançada pelo paciente no atendimento inicial e final, respectivamente.

Paciente A

Paciente do sexo masculino, 62 anos, destro, diagnóstico de AVC isquêmico de etiologia cardioembólica, com comprometimento do hemicorpo esquerdo. Classificação inicial na escala de Rankin como 1 – nenhuma incapacidade significativa. Houve um total de 36 intervenções com o *game*, mostrando uma redução de 28,3% no tempo de execução do jogo e, sendo capaz de atingir a pontuação máxima do *game* ao final da intervenção, sendo observado um aumento de 43,55% em comparação com a primeira jogada. Rankin final classificado como 0 – sem sintomas.

Paciente B

Paciente do sexo masculino, 62 anos, destro, diagnóstico de AVC isquêmico por oclusão de pequenas artérias, com comprometimento à esquerda. Houve um total de seis intervenções com o *game*, sem redução no tempo utilizado nas jogadas. Contudo, o paciente apresentou um aumento de 30,7% entre a pontuação inicial e final. Classificação de Rankin manteve-se como 1.

Paciente C

Paciente do sexo masculino, 73 anos, destro, diagnóstico de AVC isquêmico de origem indeterminada, com comprometimento do hemicorpo direito. Rankin inicial e final classificado como 3 – incapacidade moderada. Foram realizadas sete intervenções com o *game*, porém, sem redução no tempo de execução do jogo. Além disso, foi o único paciente a apresentar uma diminuição de 50% na pontuação do *game*, quando comparado a pontuação inicial e final.

Paciente D

Paciente do sexo feminino, 63 anos, destra, diagnóstico de AVC isquêmico por oclusão de pequenas artérias, com comprometimento à esquerda. No total, foram cinco intervenções com o *game*, em que foi observada redução do tempo de execução do jogo de 31,9%, bem como um aumento na pontuação final do *game* de 62,5%. A classificação de Rankin foi mantida como 1.

DISCUSSÃO

Entende-se que a aplicação de jogos sérios com design específico pode melhorar a participação e engajamento do indivíduo na terapia. Consequentemente, o fator recompensa apresentado pelo ganho de pontos por cada desafio completo, pode provocar maior motivação e assim, obter aprendizado sobre a tarefa em uso[8,9].

O sistema de recompensa está relacionado com o sistema límbico, responsável pelo gerenciamento das emoções, porém, de forma mais específica, o núcleo accumbens acaba estimulando a liberação do neurotransmissor dopamina, regulando desejos e incentivos. As informações visuais que chegam ao sistema nervoso central, como o *feedback* da RVNI, desencadeiam emoções que são reguladas por esse sistema[8,10], podendo aumentar a ativação cerebral em algumas áreas específicas, resultando em aprendizado através das experiências repetitivas treinadas através de *games*[11].

Os dados obtidos sobre tempo de execução do jogo durante as intervenções com o AVenCer, corroboram com o estudo semelhante de Iosa et al.[12], onde os autores buscaram avaliar a eficácia e a variabilidade da utilização do LMC para a recuperação da mão parética de pacientes pós AVC subagudo, onde foram submetidos a sessões de fisioterapia convencional associado a aplicação de RVNI. Na verificação do tempo gasto no *game* durante as intervenções, houve diminuição nas últimas sessões, sendo menores em comparação ao tempo inicial utilizado. Em pesquisa semelhante, Soares et al.[13] avaliaram durante três dias consecutivos o uso do jogo *Playground 3D*® do próprio LMC, em três casos crônicos de AVC, mostrando igualmente melhora no desempenho do *game*, bem como, em teste físico de destreza manual, ao comparar antes e após a intervenção.

Levando-se em consideração que questões como engajamento e motivação são itens importantes para a execução dos jogos, cumpre aqui ressaltar que a piora dos escores do paciente C tenha possivelmente relação com um trauma emocional familiar ocorrido no dia da reavaliação.

Contudo, é importante salientar que avanços na função motora de pacientes pós AVC ocorrem devido à reorganização cerebral como consequência da recuperação espontânea, da aprendizagem e treinamento, onde se fortalece através de tarefas que exijam repetição intensiva. Com isso, a realidade virtual empregada na reabilitação permite programar atividades intensas, fornecendo estímulos visuais e interativos que podem ir além de um simples jogo, mas propiciar neuroplasticidade nesses indivíduos[14].

Por fim, entende-se que o tempo de coleta da pesquisa, o número de participantes e a falta de critérios mais rígidos para a quantidade de intervenções propostas, apresentaram-se como limitações neste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Pollock A, Farmer SE, Brady MC, Langhorne P, Mead GE, Mehrholz J, et al. Interventions for improving upper limb function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(11):CD010820.

2. Gonçalves MG, Piva MFL, Marques CLS, Costa RDM, Bazan R, Luvizutto GJ, et al. Effects of virtual reality therapy on upper limb function after stroke and the role of neuroimaging as a predictor of a better response. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(10):654-62.

3. Gosseaume A, Lejeune P, Marco OD, Urbanczyk C. Mise au point sur les accidents vasculaires cérébraux. *Revue Francophone d'Orthoptie*. 2016;9(2):71-6.

4. Carneiro MIS, Oliveira DM, Maciel ABR, Cardoso ACA, Teichrieb V, Monte-Silva K. Applicability of a motor rehabilitation system in stroke victims. *Fisioter Mov*. 2016;29(4):723-30.

5. Laver K, Lange B, George S, Deutsch JE, Saposnik G, Crotty M. Virtual reality for stroke rehabilitation. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2017;11(11):CD008349.

6. Nunes F. Desenvolvendo aplicações de RVA para saúde: imersão, realismo e motivação. In: Ribeiro MWS, Zorzal ER, organizadores. *Realidade virtual e aumentada: aplicações e tendências*. Porto Alegre: Sociedade Brasileira de Computação; 2011. p. 82-95.

7. Wilson JTL, Hareendran A, Grant M, Baird T, Schulz UGR, Muir KW, et al. Improving the assessment of outcomes in stroke: use off a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke*. 2002;33(9):2243-6.

8. Lohse K, Shirzad N, Verster A, Hodges N, Van der Loos HFM. Video games and rehabilitation: using design principles to enhance engagement in physical therapy. J *Neurol Phys Ther*. 2013;37(4):166-75.

9. Mukamel R, Ekstrom AD, Kaplan J, Iacoboni M, Fried I. Single-neuron responses in humans during execution and observation of actions. *Curr Biol*. 2010;20(8):750-6.

10. Machado A, Haertel LM. *Neuroanatomia funcional*. 3a ed. São Paulo: Atheneu; 2013.

11. Pessini RA, Reis RM, César HV, Gamez L. Análise da plasticidade neuronal com o uso de jogos eletrônicos. *J Health Inform*. 2018;10(1):25-9.

12. Iosa M, Morone G, Fusco A, Castagnoli M, Fusco FR, Pratesi L, et al. Leap motion controlled videogame-based therapy for rehabilitation of elderly patients with subacute stroke: a feasibility pilot study. *Top Stroke Rehabil*. 2015;22(4):306-16.

13. Soares NM, Pereira GM, Figueiredo RIN, Morais GS, Melo SG. Terapia baseada em realidade virtual usando o Leap Motion Controller para reabilitação do membro superior pós acidente vascular cerebral. *Sci Med*. 2017;27(2): ID25935.

14. Barcala L, Grecco LAC, Colella F, Lucareli PRG, Salgado ASI, Oliveira CS. Visual biofeedback balance training using wii fit after stroke: a randomized controlled trial. *J Phys Ther Sci*. 2013;25(8):1027-32.

Recebido: 25 jun, 2020
Aceito: 29 set, 2020

https://doi.org/10.22491/2357-9730.106453

Protective effect of n-acetyl-L-cysteine and rosuvastatin against oxidative stress in fibroblasts from asymptomatic patients with X-ALD: a preliminary study

Desirèe P. Marchetti[1], Graziela O. S. Ribas[2], Bruna Donida[1], Verônica Brito[3], Dinara J. Moura[3], Daniella M. Coelho[2], Andryele Z. Machado[2], Rejane G. Kessler[2], Adriana S. Coitinho[4], Carmen R. Vargas[1,2]

ABSTRACT

Introduction: Several studies in the literature have evaluated the role of oxidative stress and adjuvant therapies for X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD). Here, we investigated whether n-acetyl-L-cysteine (NAC) and rosuvastatin (RSV) could influence the generation of reactive species, redox status and nitrative stress in fibroblasts from asymptomatic patients with X-ALD.

Methods: Skin biopsy samples were cultured and treated for 2 hours (37 °C) with NAC and RSV.

Results: X-ALD fibroblasts generated high levels of reactive oxygen species. These levels were significantly lower in fibroblasts treated with NAC and RSV relative to untreated samples. The X-ALD fibroblasts from asymptomatic patients also had higher catalase activity, and only NAC was able to increase enzyme activity in the samples.

Conclusions: Our results indicated that NAC and RSV were able to improve oxidative stress parameters in fibroblasts from asymptomatic patients with X-ALD, showing that adjuvant antioxidant therapy may be a promising treatment strategy for asymptomatic patients with this disease.

Keywords: *X-linked adrenoleukodystrophy; fibroblasts; n-acetyl-L-cysteine; rosuvastatin; oxidative stress*

Clin Biomed Res. 2021;41(1):57-64

1 Programa de Graduação em Ciências Biológicas, Departamento de Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

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

4 Instituto de Ciências da Saúde Básica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

Corresponding author:
Desirèe Padilha Marchetti
desireepmarchetti@gmail.com
Serviço de Genética Médica, HCPA
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

INTRODUCTION

X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) is a severe neurodegenerative disorder caused by a defective ABCD1 transporter protein. This gene encodes ALDP, a protein involved in the peroxisomal uptake of very long chain fatty acids (VLCFA) as well as their CoA-esters. This results in a buildup of fatty acids, predominantly hexacosanoic (C26:0) and tetracosanoic acids (C24:0), in body fluids, adrenal glands, tissue and plasma[1,2].

X-ALD is the most common peroxisomal disorder, occurring in all regions of the world with an estimated incidence of 1 per 17,000 births (male and female)[3,4]. Moser et al.[1] described four main phenotypes in patients with X-ALD: childhood cerebral form (CCER), adrenomyeloneuropathy (AMN), asymptomatic and heterozygous (HTZ) females. Asymptomatic individuals have the genetic abnormality and accumulation of VLCFA associated with X-ALD, but no adrenal or neurological involvement[1]. The diagnosis of X-ALD is based on increased concentration of VLCFA in serum, as well as high C24:0/C22:0 (docosanoic acid) and C26:0/C22:0 ratios. However, mutation analysis is considered the best method to establish carrier status in women and currently, over 643 different mutations have been identified in the ABCD1 gene[4,5]. In recent years, LC–MS/MS methods have also been developed to screen dried blood spots for hexacosanoyl-2-lyso-sn-3-glycero-phosphorylcholine,

CC BY

a biomarker that has been shown to be elevated at birth in the blood of patients with X-ALD and other peroxisomal blood disorders[6].

Oxidative damage caused by reactive oxygen and nitrogen species is an important mediator of neurodegeneration since the brain has relatively low levels of antioxidant defenses, high lipid content and large quantities of catecholamines, which are highly susceptible to free radical attack[7]. The mechanisms responsible for tissue damage in X-ALD are not well elucidated; however, the literature has demonstrated that oxidative stress is involved in the pathophysiology of the disease[8-11].

Many studies have shown the potential effects of antioxidants as adjuvant treatment for symptomatic patients. N-acetyl-L-cysteine (NAC) is a compound with antioxidant and anti-inflammatory activities that have been studied in X-ALD[9,12,13]. It stimulates glutathione synthesis, scavenges free radicals and is hypothesized to play a neuroprotective role[14-16]. Rosuvastatin (RSV) is one of the most potent widely available statins, and is an approved treatment to reduce circulating low-density lipoprotein[17]. The anti-inflammatory and antioxidant effects of RSV on leukocytes from patients with X-ALD and C26:0-enriched glial cells have been established in the literature[9,16].

Oxidative stress in the plasma, leukocytes, fibroblasts and post-mortem brain samples of symptomatic patients with X-ALD have been previously reported[8,9,18-21]. Our research team has also found, in previous studies, that NAC and RSV were effective in reducing inflammation, oxidative and nitrative stress in symptomatic patients with X-ALD. As such, in this study, we aimed to analyze the effect of these compounds on oxidative and nitrative stress in fibroblasts from asymptomatic patients with X-ALD.

METHODS

Subjects

Primary fibroblast cell lines were generated from blood and skin samples collected by the Medical Genetics Department of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre from asymptomatic patients with X-ALD and healthy participants. Sample characteristics are shown in Table 1. Mutation analysis was performed as previously described by Pereira and colleagues[22] and all diagnoses were confirmed by the analysis of plasma C26:0 and blood C26:0-lysophosphatidylcholine (C26:0-LPC) levels (Table 2). This study was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (number 15-0487) and all patients provided written informed consent to participate in the investigation.

Table 1: Asymptomatic X-ALD patients and healthy age-matched controls' data.

Subjects	Ages (years)	Gender	Sample collection
Patient 1	37	female	Blood
Patient 2	39	female	Blood
Patient 3	38	female	Blood
Patient 4	9	male	Blood and fibroblast
Patient 5	10	male	Blood and fibroblast
Patient 6	11	male	Blood and fibroblast
Mean ± SD	24 ± 15.4	-	-
Control 1	35	female	Blood
Control 2	36	female	Blood
Control 3	22	female	Blood
Control 4	21	female	Blood
Control 5	10	male	Blood
Control 6	9	male	Blood and fibroblast
Control 7	8	male	Blood and fibroblast
Control 8	38	female	Blood and fibroblast
Mean ± SD	22 ± 12.7	-	-

Table 2: Concentrations of hexacosanoic acid (C26:0) and lysophosphatidylcholine-C26:0 (LC-C26:0) in controls and X-ALD patients.

Subjects	C26:0 (µmol/L) (in plasma)	LC-C26:0 (µg/mL) (in whole blood)
Healthy controls (n = 8)	0.35 ± 0.10	0.51 ± 0.07
X-ALD males (n = 3)	0.80 ± 0.17	0.80 ± 0.17 *
X-ALD females (n = 3)	1.35 ± 0.45 **	1.12 ± 0.17 *** and #

*p<0.05 and ***p<0.001 compared to controls. #p<0.05 compared to X-ALD females. Results represent mean ± SD (standard deviation). One-way analysis of variance ANOVA followed by Tukey post hoc test.

Sample collection and preparation

Plasma was prepared from whole blood samples collected from fasting individuals (controls and patients with X-ALD) by venipuncture into heparinized vials. Whole blood was centrifuged at 1000 x g for 10 minutes. Plasma was removed by aspiration and frozen at -80°C until use. An aliquot of whole blood was blotted on filter paper to prepare dried blood spots for the measurement of C26:0-LPC levels. Fibroblasts were collected and frozen in liquid nitrogen until analysis.

Cell culture and antioxidant treatment

Skin biopsies were taken from patients under local anesthesia and placed in sterile polyethylene

vials (type Falcon T25). Primary and secondary cells were cultured in DMEM (Dulbecco's modified Eagle medium) (GIBCO, Grand Island, NY, USA) containing 5% fetal bovine serum at 37 °C in a humid atmosphere of 5% CO_2 and harvested by treatment with 0.15 % trypsin–0.08 % EDTA in PBS (phosphate buffered saline). Cells were treated at confluence for 2 hours at 37 °C with NAC (100 µM) and RSV (5 µM)[16]. Cells and supernatants were harvested for the analysis of oxidative stress.

Cell viability assay

Cytotoxicity was evaluated using neutral red uptake assay, as described by Repetto et al.[23].

Nitrite and nitrate assay

The quantification of NO equivalents in cell supernatants was performed using a nitrate/nitrite colorimetric assay kit (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI) according to the manufacturer's instructions.

Protein determination

Protein concentration in the extracts prepared from fibroblasts after treatment was determined according to the method described by Bradford[24], using bovine serum albumin as standard.

Dichlorofluorescein Diacetate Oxidation (H2DCF-DA) measurement

The generation of reactive oxygen species (ROS) can be estimated as described by LeBel et al.[25] using H_2DCF-DA. ROS exposure induces the oxidation of H_2DCF-DA to dichlorofluorescein (DCF), a fluorescent product that can be quantified by fluorimetry. A calibration curve was determined with standard DCF (10 µM) and the levels of ROS expressed as µmol DCF / mg protein.

Superoxide Dismutase (SOD) activity

SOD activity was measured as described by Misra and Fridovich[26]. A unit (U) of SOD is defined as the amount of enzyme required to inhibit 50% of adrenaline oxidation, so that activity is expressed as U SOD / mg protein.

Catalase (CAT) activity

CAT activity was determined as described by Aebi[27]. One unit (U) of CAT is defined as the amount required to catalyze the decomposition of 1 µmol H_2O_2 per minute, with activity expressed as U CAT / mg protein.

Fatty acid analysis

Blood levels of C26:0-LPC

Dried blood spot samples from control subjects and patients with X-ALD were analyzed using liquid chromatography coupled to mass spectrometry (LC/MS/MS). The samples were processed using the method described by Turgeon and collaborators[6], with some adaptations. The results were expressed as µg/mL.

Plasma C26:0 levels

Plasma levels of C26:0 were determined according to the technique described by Moser and Moser[5]. A total lipid extract was prepared and treated with methanolic HCl (3N) for the formation of fatty acid methyl esters, which were then purified by thin-layer chromatography. The purified fatty acid methyl esters were extracted with hexane and analyzed by gas chromatography. This was carried out using a Varian gas chromatograph equipped with an HP-5 column (5% methylphenyl silicone, 0.33 mm film thickness, 0.2 mm inner diameter and 25 m length), a flame ionization detector, a split/splitless injector, and helium as the mobile phase. C26:0 concentrations were expressed in µmol/L. Heptacosanoic acid was used as an internal standard.

Statistical analysis

Results were expressed as mean ± SEM (standard error of the mean). Comparisons between mean values were made using one-way analysis of variance ANOVA followed by Tukey post-hoc tests. Results with $p < 0.05$ were considered significant. Data analysis and plotting were performed using GraphPad Prism, version 5.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA).

RESULTS

Cell viability assay

Fibroblast viability was determined by neutral red assay. Figure 1 demonstrates the absence of significant differences between the control group, untreated X-ALD fibroblasts, and X-ALD fibroblasts treated with 100µM of NAC and 5µM of RSV, respectively ($F[3,8] = 1.36$, $p > 0.05$). These results indicate that the antioxidants were not cytotoxic and did not impair cell growth.

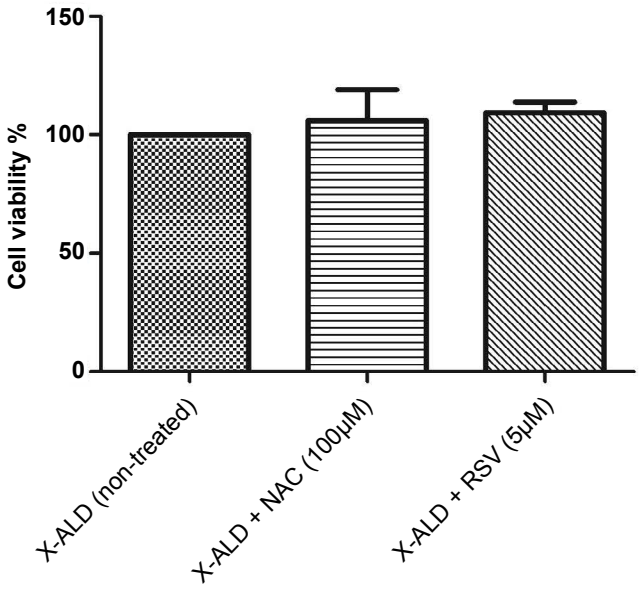

Figure 1: Neutral red viability assay in untreated X-ALD fibroblasts, X-ALD fibroblasts treated with 100 μM n-acetyl-L-cysteine (NAC) and X-ALD fibroblasts treated with 5μM rosuvastatin (RSV) (n = 3 per group). Results represent mean ± SEM (standard error of the mean), compared by one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey post hoc tests.

Markers of oxidative and nitrative stress

As can be seen in Figure 2a, higher levels of ROS were generated by X-ALD fibroblasts from asymptomatic patients than control samples. The comparison of untreated X-ALD fibroblasts to the two antioxidant groups showed that both treatments were able to reduce ROS levels, though this effect was more pronounced for NAC than RSV ($F[3,9] = 40.73$, $p < 0.0001$).

Figures 2b and 2c show that only CAT activity was altered in X-ALD fibroblasts compared to controls. Additionally, only NAC was able to increase CAT and SOD activity ($F[3,8] = 21.18$, $p < 0.001$) and ($F[3,8] = 13.79$, $p < 0.01$), respectively, relative to untreated X-ALD fibroblasts and fibroblasts treated with RSV.

Nitrative stress was determined by measuring NO equivalents. Figure 2d shows that there were no differences between groups, suggesting that NAC and RSV were unable to suppress nitrative stress in X-ALD fibroblasts from asymptomatic patients ($F[3,8] = 0.82$, $p > 0.05$).

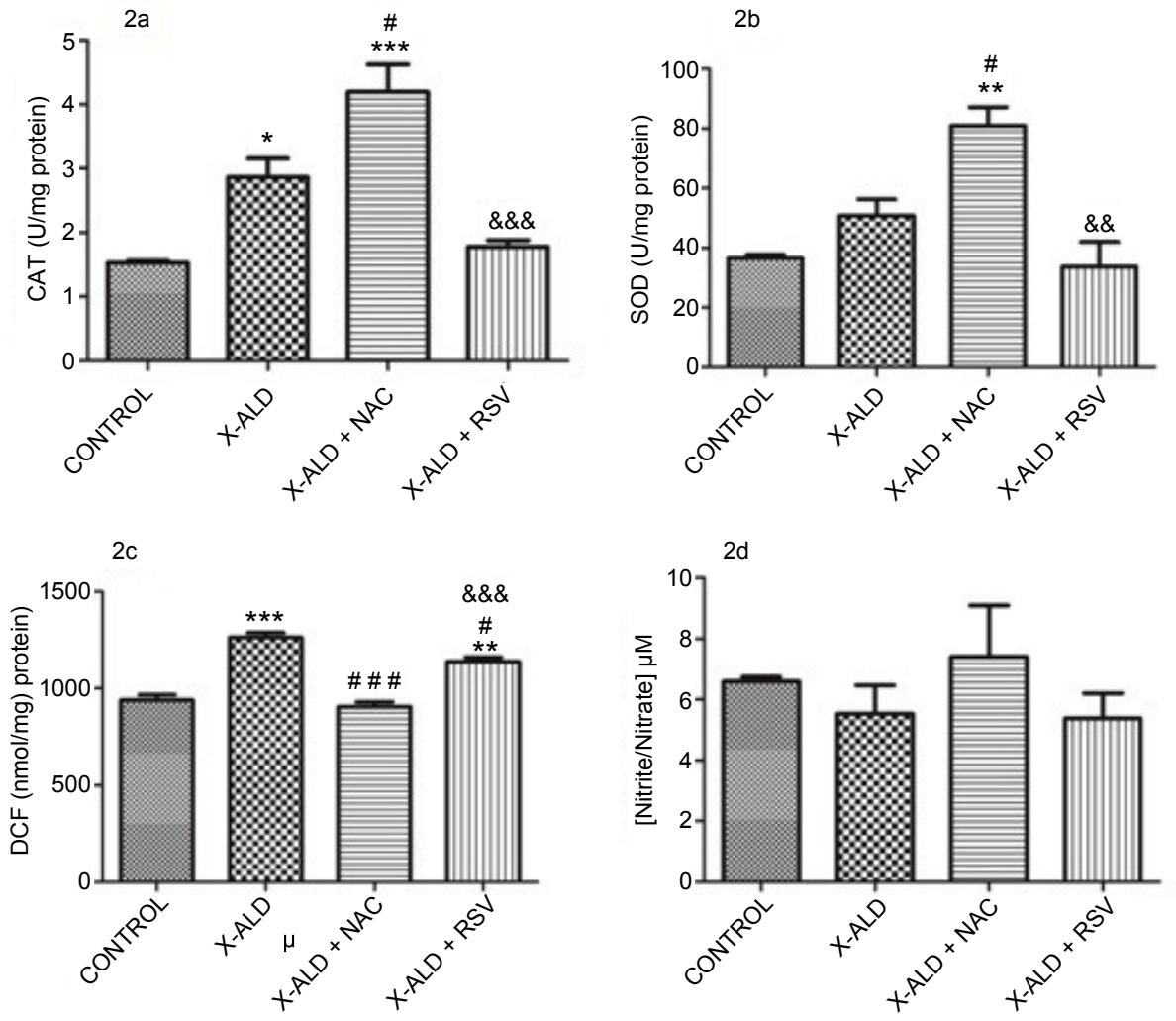

Figure 2: Oxidative and nitrative stress in control fibroblasts, untreated X-ALD fibroblasts, X-ALD fibroblasts treated with 100 µM n-acetyl-L-cysteine (NAC) and X-ALD fibroblasts treated with 5µM rosuvastatin (RSV) (n = 3 per group). A: catalase (CAT) activity; B: superoxide dismutase (SOD) activity; C: reactive oxygen species (ROS) production; D: nitrite/nitrate levels. Results represent mean ± SEM (standard error of the mean). $^{*}p < 0.05$, $^{**}p < 0.01$ and $^{***}p < 0.001$ compared to controls. $^{\#}p < 0.05$ and $^{\#\#\#}p < 0.001$ compared to X-ALD group. $^{\&\&}p < 0.01$ and $^{\&\&\&}p < 0.001$ compared to X-ALD + NAC groups. Data analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey post hoc tests.

DISCUSSION

Many studies have reported that oxidative stress may be involved in the pathophysiology of neurodegenerative disorders. The chemical structure of free radicals includes a single unpaired electron in the outermost shell, resulting in a highly reactive molecule that can combine nonspecifically with proteins, lipids and DNA[7]. To avoid the cell damage caused by free radical formation, biological systems have developed antioxidant defenses capable of converting these reactive species into inactive derivatives. Antioxidants may be enzymatic or non-enzymatic. Enzymatic antioxidants include catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase[7]. There are also non-enzymatic antioxidants, such as metal binding proteins and vitamins (such as E, A, C)[7]. The literature has shown that many compounds, such as NAC and RSV, have antioxidant properties and can be used in the treatment of several diseases, since they have the ability to chelate ROS and convert them into inactive derivatives. Oxidative stress occurs when the balance between antioxidant capacity and reactive species formation shifts in favor of the latter, due to a decrease in antioxidant defenses and/or an increase in the intracellular concentration of ROS[7].

In this study, we investigated the effects of NAC and RSV on oxidative and nitrative stress in X-ALD fibroblasts from asymptomatic patients. We verified

that these fibroblasts generated higher levels of ROS than those of control participants, and that NAC and RSV were able to reduce ROS formation relative to untreated fibroblasts. Moreover, NAC was more effective than RSV in this regard. We also showed that X-ALD fibroblasts had higher CAT activity compared to control samples, and when treated with NAC, the fibroblasts showed an increase in SOD and CAT activity relative to untreated X-ALD fibroblasts. Nitrative stress markers did not significantly differ between X-ALD fibroblasts and the other study groups, and antioxidants were not able to alter NO production. Overall, our results suggest that NAC seems to be more potent than RSV as an inhibitor of oxidative stress in X-ALD fibroblasts from asymptomatic patients. Previous studies have demonstrated that NAC provides cysteine for glutathione synthesis and thereby contributes to the treatment of disease-associated oxidative stress[28,29]. Moreover, NAC has been shown to reduce disulfide bonds in proteins, scavenge free radicals and bind metals to form complexes[28].

Several studies have reported oxidative changes in the plasma, fibroblasts and leukocytes of symptomatic patients with X-ALD[8-10,20,21], and many investigations have demonstrated the protective effect of antioxidants such as NAC and RSV on X-ALD, both in vivo and in vitro[8,9,13,16]. Marchetti et al.[9] demonstrated that the antioxidants NAC, Trolox (water soluble analog of vitamin E-TRO) and RSV were able to reduce DNA damage in leukocytes from symptomatic patients with X-ALD. Likewise, Marchetti et al.[16] verified that glial cells enriched with C26:0 induced oxidative DNA damage, lipid oxidative damage, antioxidant enzyme imbalance, NO release and increased levels of IL-1β. Furthermore, these authors found that NAC, TRO and RSV were able to reduce some of the damage caused by C26:0 in glial cells[16].

In line with the present findings, Vargas and colleagues[18] observed a significant increase in CAT activity in fibroblasts from patients with symptomatic X-ALD compared to controls. Additionally, Powers et al.[19] examined Mn-SOD expression in skin fibroblasts derived from control individuals and symptomatic patients with X-ALD and found that X-ALD was associated with increased Mn-SOD expression in X-ALD consistent with a response to oxidative stress. On a similar note, Fourcade et al.[8] reported that fibroblasts from patients with X-ALD (CCER and AMN phenotypes) showed markedly increased oxidative, glicoxidative and lipoxidative damage, as evidenced by N1-malondialdehyde-lysine (MDAL), N1-carboxyethyl-lysine (CEL), N1-carboxymethyl-lysine (CML), aminoadipic semialdehyde (AASA) and glutamic semialdehyde (GSA) levels. The authors also observed an antioxidant response after incubating X-ALD and control fibroblasts with C26:0, since the presence of C26:0 induced the expression of SOD2. After incubation, lipoxidative (MDAL), glicoxidative/lipoxidative (CEL, CML) and protein oxidative (GSA, AASA) marker levels nearly doubled in the fibroblast samples from symptomatic patients with X-ALD. Additionally, TRO prevented SOD2 induction in human fibroblasts, and corrected levels of oxidative damage markers[8]. In 2010, Fourcade and colleagues[30] also reported that valproic acid induces ABCD2 gene expression in the fibroblasts of symptomatic patients with X-ALD and reduces oxidative damage to proteins.

López-Erauskin et al.[31] suggested that an early and carefully tailored intervention using an antioxidant mixture could be a possible therapeutic option for AMN patients, who do not suffer from severe neuroinflammation and demyelination, given the ability of NAC, TRO and lipoic acid (LA) to scavenge the ROS caused by excess C26:0 in the fibroblasts of symptomatic patients with X-ALD. All three antioxidants were able to individually normalize ROS levels after the addition of C26:0. Combining the antioxidants at low doses led to a synergistic effect, resulting in the full prevention of ROS accumulation in X-ALD fibroblasts. In 2012, the authors verified that X-ALD fibroblasts from symptomatic patients could not survive when forced to rely on mitochondrial energy production. Furthermore, treatment with antioxidants (NAC and LA) rescued mitochondrial damage markers in X-ALD, including oxidative modifications of cyclophilin D[32]. Other studies in the literature have also shown that the excess C26:0 in X-ALD fibroblasts led to mtDNA oxidation and specifically impaired oxidative phosphorylation triggering mitochondrial ROS production from electron transport chain complexes[33].

In light of our findings, we may conclude that NAC and RSV have the potential to improve oxidative imbalance in fibroblasts from asymptomatic patients with X-ALD. Future studies with a larger number of X-ALD fibroblasts should be conducted to better elucidate our preliminary results. Nevertheless, these results allow us to infer that antioxidants may be considered as an adjuvant treatment for this severe neurogenetic disorder, especially in asymptomatic patients that can be treated early, before the onset of neurologic symptoms.

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgements

This study was supported by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE/HCPA). We thank the patients, their families and the staff from the Serviço de Genética Médica/Hospital de Clínicas de Porto Alegre for their support to this study.

REFERENCES

1. Moser HW, Smith KD, Watkins PA, Powers J, Moser AB. X-linked adrenoleukodystrophy. In: Scriver CR, Beaudet al, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler, KW, et al., editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3257-301.

2. Moser HW, Raymond GV, Dubey P. Adrenoleukodystrophy: new approaches to a neurodegenerative disease. *JAMA*. 2005;294(24):3131-4.

3. Bezman L, Moser HW. Incidence of X-linked adrenoleukodystrophy and the relative frequency of its phenotypes. *Am J Med Genet*. 1998;76(5):415-9.

4. Kemp S, Pujol A, Waterham HR, van Geel BM, Boehm CD, Raymond GV, et al. ABCD1 mutations and the X-linked adrenoleukodystrophy mutation database: role in diagnosis and clinical correlations. *Hum Mutat*. 2001;18:499-515.

5. Moser HW, Moser AB. Measurement of saturated very long chain fatty acid in plasma. In: Hommes FA, editor. *Techniques of diagnostic human biochemical genetics*. Hoboken: Wiley; 1991. p. 177-191.

6. Turgeon CT, Moser AB, Morkrid L, Magera MJ, Gavrilov DK, Oglesbee D, et al. Streamlined determination of lysophosphatidylcholines in dried blood spots for newborn screening of X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab*. 2015;114(1):46-50.

7. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2007.

8. Fourcade S, López-Erauskin J, Galino J, Duval C, Naudi A, Jove M, et al. Early oxidative damage underlying neurodegenaration in X-adrenoleukodystrophy. *Hum Mol Genet*. 2008;17(12):1762-73.

9. Marchetti DP, Donida B, Rosa HT, Manini PR, Moura DJ, Saffi J, et al. Protective effect of antioxidants on DNA damage in leukocytes from X-linked adrenoleukodystrophy patients. *Int J Dev Neurosci*. 2015;43:8-15.

10. Deon M, Marchetti DP, Donida B, Wajner M, Vargas C. Oxidative stress in patients with x-linked adrenoleukodystrophy. *Cell Mol Neurobiol*. 2016;36(4):497-512.

11. van de Beek MC, Ofman R, Dijkstra I, Wijburg F, Engelen M, Wanders R, et al. Lipid-induced endoplasmic reticulum stress in X-linked adrenoleukodystrophy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017; 1863(9):2255-65.

12. Di Biase A, Di Benedetto R, Salvati S, Attorri L, Leonardi F, Pietraforte D. Effects of L- mono methy-arginine, N-acetyl-l-cysteine and diphenyleniodonium on free radical release in C6 glial cells enriched in hexacosenoic acid. *Neurochem Res*. 2005;30(2):215-23.

13. Tolar J, Orchard PJ, Bjoraker KJ, Ziegler RS, Shapiro EG, Charnas L. N-Acetyl-l-cysteine improves outcome of advanced cerebral adrenoleukodystrophy. *Bone Marrow Transpl*. 2007;39(4):211-5.

14. Harvey BH, Joubert C, du Preez JL, Berk M. Effect of chronic N-acetyl-l-cysteine administration on oxidative status in the presence and absence of induced oxidative stress in rat striatum. *Neurochem Res*. 2008;33:508-17.

15. Henderson JT, Javaheri M, Kopko S, Roder JC. Reduction of lower motor neuron degeneration in wobbler mice by N-acetyl-l-cysteine. *J Neurosci*. 1996;16(23):7574-82.

16. Marchetti DP, Steffens L, Jacques CE, Guerreiro GB, Mescka CP, Deon M, et al. Oxidative imbalance, nitrative stress, and inflammation in c6 glial cells exposed to hexacosanoic acid: protective effect of N-acetyl-L-cysteine, trolox, and rosuvastatin. *Cell Mol Neurobiol*. 2018;38(8):1505-16.

17. Luvai A, Mbagaya W, Hall AS, Barth JH. Rosuvastatin: a review of the pharmacology and clinical effectiveness in cardiovascular disease. *Clin Med Insights Cardiol*. 2012;6:17-33.

18. Vargas CR, Wajner M, Sirtori LR, Goulart L, Chiochetta M, Coelho D, et al. Evidence that oxidative stress is increased in patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1688(1):26-32.

19. Powers JM, Pei Z, Heinzer AK, Deering R, Moser AB, Moser HW, et al. Adreno-leukodystrophy: oxidative stress of mice and men. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005;64(12):1067-79.

20. Deon M, Garcia MP, Sitta A, Barschak AG, Coelho DM, Schimitt GO, et al. Hexacosanoic and docosanoic acids plasma levels in patients with cerebral childhood and asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy: Lorenzo's oil effect. *Metab Brain Dis*. 2008;23(1):43-9.

21. Deon M, Sitta A, Barschak AG, Coelho DM, Terroso T, Schimitt GO, et al. Oxidative stress is induced in female carriers of X-linked adrenoleukodystrophy. *J Neurol Sci*. 2008;266:79-83.

22. Pereira FS, Matte U, Habekost CT, Castilhos RM, El Husny AS, Lourenço CM, et al. Mutations, clinical findings and survival estimates in South American patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e34195.

23. Repetto G, del Peso A, Zurita JL. Neutral red uptake assay for the estimation of cell viability/cytotoxicity. *Nat Protoc*. 2008;3(7):1125-31.

24. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem*. 1976;72:248-54.

25. LeBel CP, Ischiropoulos H, Bondy SC. Evaluation of the probe 20,7'-dichlorofluorescin as an indicator of reactive oxygen species formation and oxidative stress. *Chem Res Toxicol*. 1992;5(2):227-31.

26. Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem*. 1972;247(10):3170-5.

27. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol*. 1984;105:121-6.

28. Zafarullah M, Li WQ, Sylvester J, Ahmad M. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions. *Cell Mol Life Sci*. 2003;60(1):6-20.

29. Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA. N-Acetylcysteine: a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Curr Opin Pharmacol*. 2007;7(4):355-9.

30. Fourcade S, Ruiz M, Guilera C, Hahnen E, Brichta L, Naudi A, et al. Valproic acid induces antioxidant effects in X-linked adrenoleukodystrophy. *Hum Mol Genet*. 2010;19(10):2005-14.

31. López-Erauskin J, Fourcade S, Galino J, Ruiz M, Schluter A, Naudi A, et al. Antioxidants halt axonal degeneration in a mouse model of X-adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol*. 2011;70(1):84-92.

32. López-Erauskin J, Galino J, Bianchi P, Fourcade S, Andreu AL, Ferrer I, et al. Oxidative stress modulates mitochondrial failure and cyclophilin D function in X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain*. 2012;135(Pt 12):3584-98.

33. López-Erauskin J, Galino J, Ruiz M, Cuezva JM, Fabregat I, Cacabelos D, et al. Impaired mitochondrial oxidative phosphorylation in the peroxisomal disease X-linked adrenoleukodystrophy. *Hum Mol Genet*. 2013;22(16):3296-305.

Received: Aug. 13,2020
Accepted: Oct. 1, 2020

https://doi.org/10.22491/2357-9730.105256

Técnicas de substituição de DNA mitocondrial para reduzir a transmissão da Síndrome de Leigh

Mitochondrial DNA replacement techniques to reduce Leigh syndrome transmission

Angélica Godoy de Fraga[1], Virgínia Meneghini Lazzari[2]

RESUMO

A Síndrome de Leigh (SL) é uma doença neuro-metabólica congênita, que faz parte do grupo das encefalopatias fatais, com progressão e morte dentro de 2 anos, em média. A SL é causada por mutações no DNA que causam alterações na geração de ATP celular pelas mitocôndrias. As mitocôndrias contêm seu próprio DNA (mtDNA) e, ao contrário do DNA nuclear, o mtDNA é herdado somente da mãe. Mulheres portadores de mutações causadoras da SL podem vivenciar experiências muito tristes ao tentarem realizar o sonho da maternidade. As técnicas de substituição de mtDNA mutado com mtDNA saudável de doadora, oferecem a essas mulheres a possibilidade de terem uma criança geneticamente relacionada sem a SL. O desenvolvimento e a aplicação clínica de terapias de substituição de mtDNA já são uma realidade, tendo o primeiro bebê gerado a partir da técnica nascido em 2016. Mas será que essas técnicas são seguras? Neste trabalho, revisamos a SL e algumas técnicas de substituição de mtDNA já aplicadas em humanos, que envolvem a transferência de pronúcleos de zigotos ou de fuso acromático de oócitos. Concluímos que, apesar dos resultados promissores, ainda é cedo para assegurar a aplicabilidade clínica de técnicas de substituição de mtDNA em seres humanos.

Palavras-chave: *Fertilização in vitro; taxa de mutação; doação de oócitos; desenvolvimento embrionário; zigoto; diagnóstico pré-implantação; transferência de pronúcleos; transferência de fuso acromático*

Clin Biomed Res. 2021;41(1):65-74

1 Escola de Ciências da Saúde, Centro Universitário Ritter dos Reis. Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Centro de Ciências Biológicas, Departamento de Ciências Morfológicas, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Florianópolis, SC, Brasil.

Autor correspondente:
Virgínia Meneghini Lazzari
vivimeneghini@gmail.com
Centro de Ciências Biológicas, Departamento de Ciências Morfológicas, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).
Rua Roberto Sampaio Gonzaga, s/n.
88040-900, Florianópolis, SC, Brasil.

ABSTRACT

Leigh syndrome (SL) is a congenital neurometabolic disease included in the group of fatal encephalopathies, with progression and death within 2 years on average. SL is caused by mutations in the DNA that cause changes in the generation of cellular ATP by mitochondria. Mitochondria contain their own DNA (mtDNA) and, unlike nuclear DNA, mtDNA is inherited only from the mother. Women with SL mutations may experience mournful situations when attempting to fulfill the dream of motherhood. Techniques for replacing mutant mtDNA with healthy donor mtDNA provide these women with the possibility of having a genetically related child without SL. The development and clinical application of mtDNA replacement therapies is a reality, and the first baby generated using the technique was born in 2016. However, are these techniques safe? In this article, we review SL and some mtDNA replacement techniques that have been used in humans, which involve zygote pronuclear transfer or oocyte spindle transfer. We conclude that, despite the promising results, it is too early to ensure that mtDNA replacement techniques are clinically applicable to humans.

Keywords: *In vitro fertilization; mutation rate; oocyte donation; embryonic development; zygote; preimplantation diagnosis; pronuclear transfer; spindle transfer*

INTRODUÇÃO

As células eucarióticas contêm dois tipos de DNA: o DNA nuclear (nDNA), que é organizado em cromossomos e está localizado no núcleo celular; e o DNA mitocondrial (mtDNA), presente dentro das mitocôndrias, que consiste

CC BY

em moléculas circulares pequenas. Enquanto o nDNA é herdado de ambos os pais, o mtDNA é herdado exclusivamente da mãe[1]. O pequeno número de mitocôndrias introduzidas pelo espermatozoide é alvo de destruição por um mecanismo autofágico conservador conhecido como mitófago. Assim, o mtDNA (>100.000 cópias) presente no oócito, constitui a população fundadora das mitocôndrias em todos os tipos de células do embrião resultante[2].

A Síndrome de Leigh (SL) é uma doença neurometabólica congênita, que faz parte do grupo das encefalopatias fatais. É causada por mutações no mtDNA ou no nDNA que causam defeitos na síntese de Adenosina Trifosfato (ATP) pelas mitocôndrias[3]. Pelo menos uma a cada 5000 pessoas na população em geral possui uma mutação no mtDNA, podendo causar ou não disfunções mitocondriais e doenças hereditárias maternas. Nestes casos, os sintomas relacionados à SL dependem do nível de carga da mutação do mtDNA, sendo que a probabilidade de ter sintomas graves e fenótipo patológico é baixa[4].

Embora tenham como principal função a produção de energia celular, as mitocôndrias desempenham outros papeis importantes, tais como sinalizadores de cálcio, regulação do metabolismo celular, desenvolvimento embrionário e morte celular programada[5]. Prever o risco dos filhos de mulheres portadoras de mutações de mtDNA manifestarem uma doença relacionada é complicado pois depende da quantidade de mtDNA mutado que será transmitido para cada oócito[6] e, no caso de mulheres com heteroplasmia (com mitocôndrias com mtDNA selvagem e mutado), os oócitos apresentam cargas mutantes amplamente variadas[7]. Além disso, embora a patogenicidade seja geralmente proporcional à quantidade de mtDNA mutado para selvagem, a gravidade da doença para uma dada carga de mutação pode variar entre indivíduos[7]. Assim, mulheres portadoras de mutações no mtDNA podem sofrer uma série de abortos e, caso engravidem, a chance da prole de apresentar a SL é imprevisível[6].

As opções clínicas atuais para prevenir a transmissão de mutações do mtDNA ao embrião são limitadas. Um casal pode adotar uma criança, usar oócitos de doadora ou usar a técnica de diagnóstico genético pré-implantacional (PGD) para identificar o embrião acometido pela doença. O PGD é geralmente utilizado para detectar mutações em nDNA, embora possa também determinar a carga mutacional de mtDNA e reduzir o risco de transferência de um embrião portador da doença em mulheres com baixas cargas de mutação. Mesmo assim, através de PGD, não há uma maneira confiável de pré-selecionar embriões para a maioria dos casos de mutação de mtDNA, particularmente para uma mulher com um alto nível de heteroplasmia[4]. Além disso, o PGD não é útil para as mulheres que são homoplásmicas para mutações patogênicas[6].

Em fevereiro de 2015, o Parlamento do Reino Unido votou a favor da aplicação clínica de procedimentos de fertilização *in vitro* envolvendo doação mitocondrial e se tornou o primeiro lugar no mundo a legalizar tecnologias transferência de citoplasma em linhagem germinativa[8]. Em abril de 2016, o primeiro bebê desenvolvido a partir da técnica de transferência de citoplasma nasceu no México[9]. A notícia foi veiculada mundialmente pela mídia como o nascimento do bebê de três pais *(Three-parent baby).* Apesar de a técnica ter sido rapidamente aplicada na rotina clínica, podem ocorrer incompatibilidades entre os genomas mitocondrial e nuclear resultantes do processo e a técnica é recente e não bem discutido ainda[10]. Assim, este trabalho objetiva revisar os sinais e sintomas clássicos e as principais alterações moleculares da SL, bem como revisa as técnicas de transferência de DNA nuclear utilizadas em reprodução assistida que objetivam reduzir a chance de transmissão da SL e de outras síndromes causadas por mutações no mtDNA para os filhos de mães com a síndrome.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura. A busca de artigos para a elaboração deste estudo foi desenvolvida a partir de pesquisas nas bases de dados PubMed e Scielo, onde a busca foi composta de dois domínios básicos, um deles focando na técnica de transferência de citoplasma e o outro domínio mais focado na SL em si. A realização da pesquisa em duas etapas foi necessária, pois não foram encontrados artigos que revisassem tanto a SL quanto as técnicas de reprodução assistida utilizadas para o manejo de embriões com a síndrome.

Para o primeiro domínio de pesquisa, a busca focou em técnicas de transferência de DNA mitocondrial. A pesquisa foi construída como Leigh Syndrome Assisted Reproduction Mitochondrial DNA: (“leigh disease” [MeSH Terms] OR (“leigh” [All Fields] AND “disease” [All Fields]) OR “leigh disease” [All Fields] OR (“leigh” [All Fields] AND “syndrome” [All Fields]) OR “leigh syndrome” [All Fields]) AND assisted [All Fields] AND (“reproduction” [MeSH Terms] OR “reproduction” [All Fields]) AND (“dna, mitochondrial” [MeSH Terms] OR (“dna” [All Fields] AND “mitochondrial” [All Fields]) OR “mitochondrial dna” [All Fields] OR (“mitochondrial” [All Fields] AND “dna” [All Fields]).

Como os artigos encontrados no primeiro domínio de pesquisa não detalhavam a SL, optou-se por uma segunda frente de pesquisas relacionando a SL e mutações mitocondriais. Nesse contexto, adotou-se como método de pesquisa a construção Leigh Syndrome Mitochondrial DNA: “leigh syndrome” [All Fields] AND (“dna, mitochondrial” [MeSH Terms] OR “mitochondrial dna” [All Fields]).

Após a busca inicial, os artigos tiveram seus títulos e resumos revisados e separadas quando consideradas relevantes para o assunto. A segunda etapa de análise foi realizada a partir da avaliação dos textos completos, com posterior leitura interpretativa e redação do artigo.

RESULTADOS

Como resultado inicial da pesquisa, foram identificados 77 artigos relacionados a técnicas de transferência de DNA mitocondrial e 1586 artigos relacionados à SL (Figura 1). Após a leitura dos títulos e resumos, foram selecionados artigos que se encaixavam no tema do estudo, para uma leitura mais detalhada. As buscas foram filtradas de forma que compreendessem apenas estudos em inglês, publicados até julho/2020. Os critérios de inclusão foram: artigos de pesquisa e revisões da literatura sobre técnicas de transferência mtDNA e SL em humanos. Artigos sobre estudos em animais e relatos de casos foram excluídos, mesmo que abordassem a temática pesquisada.

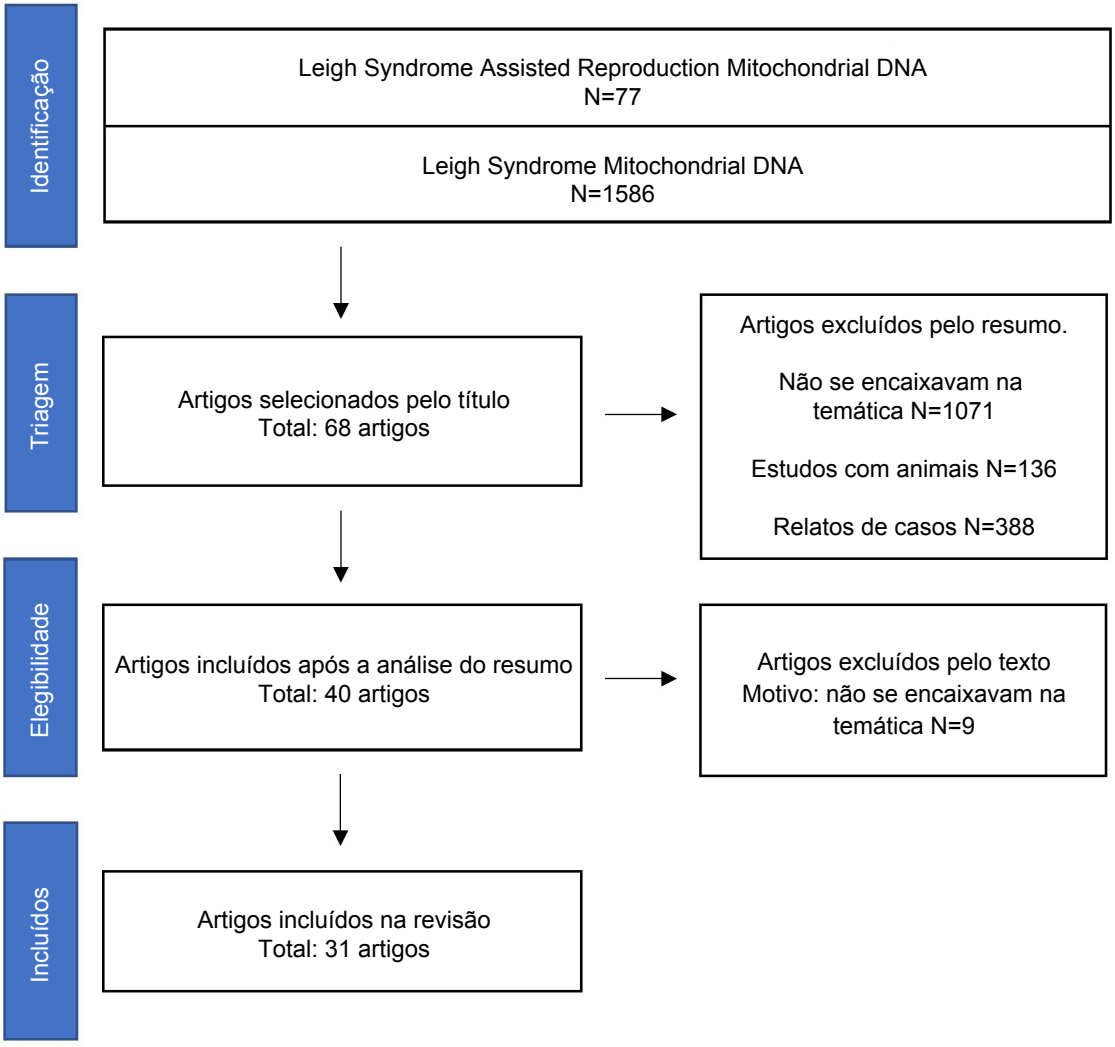

Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos para o desfecho definido pelos autores.

Os principais motivos para exclusão dos artigos foram o não enquadramento destes na temática do estudo. No primeiro domínio de pesquisa (técnicas de transferência de mtDNA) a maioria dos artigos excluídos abordava aspectos éticos e morais da técnica ou sobre a utilização da técnica para oócitos de pacientes com idade materna avançada para melhorar o desenvolvimento embrionário, fugindo da temática proposta por este trabalho.

Na pesquisa sobre a SL, selecionamos principalmente artigos de revisão e séries de casos que fizessem uma abordagem mais ampla da doença,

trazendo informações sobre sintomas, tratamentos e fisiopatologia. Os artigos excluídos abordavam patologias semelhantes à SL ou então apesar de abordar a SL, eram relatos de casos ou possuíam uma temática limitada a um aspecto específico da síndrome, como por exemplo: artigos que descreviam uma mutação de nDNA ou de mtDNA, artigos sobre exames diagnósticos de imagem, condutas médicas em casos em tratamentos, estudos de achados *post-mortem*.

Após a seleção dos artigos baseada na leitura dos títulos e resumos, uma leitura mais detalhista do conteúdo dos trabalhos foi feita. A partir desta análise foram selecionados os artigos utilizados para a construção deste manuscrito (Figura 1). Entre os 31 artigos selecionados para a composição dessa revisão, 7 artigos versavam sobre mutações no DNA mitocondrial, 9 artigos tratavam sobre a SL e 15 artigos relatavam avanços e técnicas de substituição de DNA mitocondrial.

DISCUSSÃO

Mutações no DNA mitocondrial

As mitocôndrias são organelas encontradas em todas as células nucleadas. Elas têm uma infinidade de funções, mas é justo dizer que o que as distingue é o seu papel na produção energética, pois geram mais de 90% do ATP de uma célula[11]. As mitocôndrias contêm seu próprio DNA, e ao contrário do nDNA, os mtDNAs são herdados somente da mãe e estão presentes em múltiplas cópias por célula, variando de acordo com a necessidade energética de cada tecido em particular[12].

O mtDNA é constituído como um círculo compacto de cadeia dupla com 16.569 pares de bases. Ele contém 37 genes, 13 dos quais codificam subunidades da fosforilação oxidativa, 22 genes de RNA transportador e 2 genes de RNA ribossômico; não contém íntrons, mas apresenta vários genes sobrepostos e códons de terminação incompleta[8]. Evolutivamente, genes que codificam proteínas mitocondriais foram incorporados no nDNA e alguns poucos genes foram mantidos no mtDNA[11], assim, embora poucas proteínas sejam codificadas pelo genoma mitocondrial, mais de mil proteínas mitocondriais são codificadas pelo genoma nuclear[13]. Essa interrelação entre a transcrição do nDNA e do mtDNA é essencial para o correto funcionamento da mitocôndria.

As mutações do mtDNA são encontradas em 0,5% da população, segundo dados prévios[14]. Altos níveis de mtDNA mutado estão associados a doenças graves que frequentemente afetam o sistema nervoso. Atualmente, não há tratamentos para essas doenças, assim, prevenir a transmissão genética das mutações é a prioridade nesses casos[15]. A grande variação da quantidade de mtDNA mutado dentro das células acaba mascarando a real frequência de mutações potencialmente patogênicas na população. Embora a prevalência das doenças mitocondriais não seja tão grande, a frequência populacional das dez mutações de mtDNA patogênicas mais comuns é muito maior – aproximadamente uma em cada 200 pessoas – sugerindo que muitos indivíduos normais possuem níveis baixos de mutações de mtDNA potencialmente nocivas[12].

As mutações no mtDNA podem reduzir a produção de ATP mitocondrial, afetando particularmente os órgãos com alta demanda energética, tais como o cérebro, músculo e coração. As cópias mutadas de mtDNA presentes no oócito são transmitidas ao embrião. Mutações podem estar presentes em todas as cópias do mtDNA (homoplasmia) ou apenas uma fração de cópias (heteroplasmia) (Figura 2) e a gravidade do quadro clínico os sintomas são determinados pela razão entre mutado e selvagem[2].

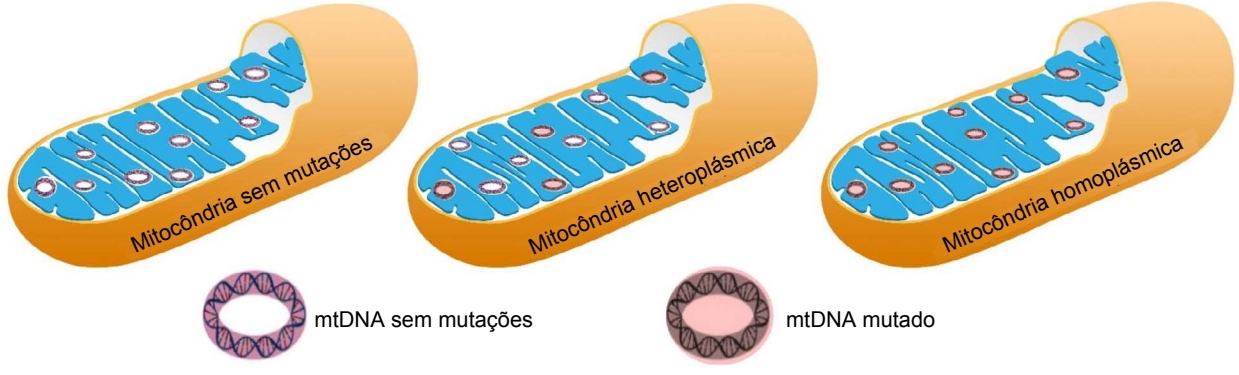

Figura 2: DNA mitocondrial.

Em mulheres com doença homoplásmica, todo o complemento do mtDNA carrega a mutação, portanto, todos os oócitos são afetados. Por outro lado, o oócitos de mulheres com mtDNA heteroplásmico contêm cargas variáveis de mutação do mtDNA. Pensa-se que isso se deva a um fenômeno conhecido como gargalo genético do mtDNA, que envolve um declínio dramático no número de cópias de mtDNA durante a gametogênese feminina, originando um efeito de amostragem estatística o que resulta em acentuada variação no nível de heteroplasmia entre oócitos[7,16]. Como consequência, a transmissão de doença de mtDNA de uma mulher heteroplásmica para seus filhos é imprevisível[2].

Através da utilização técnicas padrão de sequenciamento, foram identificadas mutações patogênicas associadas a várias síndromes causadas pelo mau funcionamento mitocondrial. A mutação causadora da síndrome tanto pode estar localizada no nDNA em um gene codificador de proteína mitocondrial quanto no mtDNA. Segundo Schon et al.[12], as principais doenças mitocondriais primárias relacionadas ao DNA são: Neuropatia óptica hereditária de Leber (LHON), Síndrome de Leigh (SL), Encefalomiopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios semelhantes a AVC (MELAS) e Epilepsia do mioclonia e fibras vermelhas irregulares (MERRF). Este estudo foca na SL por ser a principal apresentação pediátrica fatal causada por mutações no mtDNA.

Síndrome de Leigh

A SL é uma síndrome neuro-metabólica congênita, que faz parte do grupo das encefalopatias mitocondriais. É causada por alteração no metabolismo energético, sendo a principal causa defeito na fosforilação oxidativa e geração de ATP celular. A idade de início desta doença é variada e ocorre em geral nos primeiros dois anos de vida, podendo ocorrer manifestações no adulto jovem. A evolução em geral é insidiosa e progressiva[17].

A SL é a apresentação pediátrica mais comum da doença mitocondrial. Este distúrbio neurodegenerativo é geneticamente heterogêneo, e até o momento foram identificadas mutações patogênicas em mais 75 genes, codificados tanto pelo genoma mitocondrial quanto pelo nuclear[18]. Os genes associados à doença codificam proteínas das vias de geração de energia mitocondrial, subunidades codificadoras da fosforilação oxidativa e fatores de montagem associados, enzimas envolvidas na biossíntese de ubiquinona e no complexo da piruvato desidrogenase. Portanto, a SL poderia ser considerada uma manifestação clínica e neuropatológica de uma ampla gama de distúrbios monogênicos da geração de energia[18,19]. Sobre a frequência das mutações encontradas, a maioria dos pacientes apresentam mutação no nDNA relacionado a genes mitocondriais, enquanto 25% dos casos são causados por mutações no mtDNA[20]. No mtDNA, mutações em 15 dos 37 genes foram descritos como causadores de SL, a maioria dos quais codifica subunidades do complexo I ou V (Tabela 1)[21].

Tabela 1: Características e tratamentos da Síndrome de Leigh.

	Síndrome de Leigh	**Referências bibliográficas**
Principais mutações no mtDNA associadas à SL	Complexo I: MT-ND1, MT-ND2, MT-ND3, MT-ND4, MT-ND5, MT-ND6 Complexo IV: MT-CO3 Complexo V: MT-ATP6 Tradução Mitocondrial: MT-TI, MT-TK, MT-TL1, MT-TV, MT-TW	Lake et al.[18]
Sintomas mais frequentes	Atraso ou regressão psicomotora Hipotonia Distonia Ataxia Anormalidades dos movimentos oculares Paralisia bulbar Paralisia piramidal Convulsões Disfunção da deglutição Termorregulação anormal Distúrbios respiratórios	Baertling et al.[3]
Principais manifestações bioquímicas e patológicas	Hiperlacticacidemia no sangue ou líquido cefalorraquidiano Ácidos orgânicos elevados na urina Gliose	Lake et al.[19] e Wei et al.[22]

Continua...

Tabela 1: Continuação

	Síndrome de Leigh	Referências bibliográficas
Principais manifestações bioquímicas e patológicas	Desmielinização Hipertrofia da vasculatura cerebral Vacuolização de processos astrocitários e neuronais (característica histológica de neurodegeneração) Preservação neuronal relativa Lesões simétricas bilaterais nos gânglios da base Lesões simétricas bilaterais no tronco cerebral	Lake et al.[19] e Wei et al.[22]
Tratamentos paliativos	Coenzima Q10 (ubiquitinona) serve como transportador de elétrons do complexo II para o complexo III Piruvato: restaura a função gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH) Dicloroacetato: regula o metabolismo do piruvato e estimula o ciclo de Krebs Vitaminas C, E, B1 e B2 (administradas separadamente ou em coquetel): auxiliam no funcionamento do ciclo de Krebs	Wei et al.[22] e Chen et al.[23]

O início dos sinais e sintomas (Tabela 1) ocorre de forma subaguda ou abrupta, podendo em alguns casos ser precipitado por episódios febris; os pacientes geralmente apresentam regressão das habilidades mentais e motoras levando à incapacidade e rápida progressão para a morte, muitas vezes devido a convulsões e insuficiência respiratória[4]. No geral, o curso da doença é gradualmente misturado com exacerbações agudas intercorrentes seguintes infecções. O início da doença normalmente ocorre entre 3 e 12 meses de idade, com progressão da doença e morte dentro de 2 anos[24]. A SL de início tardio, isto é, o aparecimento após os 2 anos de idade é considerada rara; nestes casos os sintomas mais comuns são a alta prevalência de ataxia e paralisia espástica[22].

Embora os distúrbios da fosforilação oxidativa mitocondrial sejam bastante variados, eles apresentam características bioquímicas típicas. Uma característica óbvia é a deficiência da cadeia respiratória, que normalmente se manifesta como função enzimática reduzida em um ou mais complexos da cadeia, com uma redução concomitante na síntese de ATP[12]. Entre todas as alterações bioquímicas relatadas para a SL, a deficiência do complexo I na via da fosforilação oxidativa é a apresentação bioquímica mais comum[18,23]. As manifestações da doença são consequência da falta de ATP e podem ocorrer em um único tecido ou órgão afetado, mas um envolvimento multissistêmico ou de vários órgãos é mais comum e tem os maiores efeitos sobre órgãos com alta demanda de energia (Tabela 1)[8].

O diagnóstico da síndrome baseia-se exames de imagem que detectam lesões simétricas em uma ou mais áreas do sistema nervoso central, incluindo os gânglios basais, diencéfalo, tronco encefálico, cerebelo e medula espinhal[24]. Exames bioquímicos são utilizados para confirmar os exames de imagem (Tabela 1). O aumento dos níveis de lactato no sangue e líquor e a relação lactato/piruvato também podem ser usados como parâmetros para avaliação[22].

Por se tratar de uma doença sem cura, o tratamento consiste em medidas paliativas para amenizar os sintomas dos pacientes (Tabela 1). Geralmente são utilizadas medicações anticonvulsivantes, controle da disfunção endócrina, controle dietético e procedimentos cirúrgicos, caso necessário. A remoção de metabólitos nocivos objetiva o combate da acidose lática. Exercícios aeróbicos aumentam a tolerância a outros exercícios. O acompanhamento multidisciplinar, com a pediatria, neurologia, cardiologia, fisioterapia, oftalmologia e outras áreas, para a avaliação da gravidade das alterações e sua evolução são de suma importância, a fim de averiguar se a doença está sob controle, já que seu curso é progressivo[3,23].

Técnicas de substituição mitocondrial para pacientes com Síndrome de Leigh

Pacientes portadores de mutações relacionadas à SL podem procurar clínicas de reprodução assistida para evitar a transmissão da doença para os filhos. Algumas clínicas oferecem diagnóstico genético pré-implantacional (PGD) para medir o nível de heteroplasmia de mtDNA em embriões desenvolvidos *in vitro*. Essa conduta não é um padrão, pois devido ao padrão de multiplicação de mitocôndrias durante o desenvolvimento embrionário, o PGD não apresenta resultados confiáveis quanto à prevenção transmissão de mutação, uma vez que a taxa de mtDNA para um embrião se desenvolver sem manifestar a doença não é conhecido[10].

O PGD pode ser utilizado para identificar embriões com baixas cargas de mutação, mas não é efetivo para mulheres com mutações de mtDNA homoplásmicas, já que todos os seus filhos serão

afetados, ou para mulheres com cargas de mutação de mtDNA heteroplásmicas próximas ao limiar da doença[25]. Para abordar esta questão, pesquisas recentes se concentraram no desenvolvimento de técnicas para reduzir o risco de transmissão de doenças de mtDNA transplantando o genoma nuclear entre os oócitos antes ou depois da fertilização com o objetivo de desacoplar a herança de nDNA do mtDNA. Em princípio, isso permitiria que as mulheres que carregam mutações de mtDNA tenham uma criança geneticamente relacionada, reduzindo muito o risco de transmissão de mutações de mtDNA[2].

Estas técnicas são conhecidas como técnicas de substituição mitocondrial e foram autorizados para uso clínico no Reino Unido em outubro de 2015. Em julho de 2016, a Autoridade de Fertilização e Embriologia Humana (HFEA) anunciou que a segurança e a eficácia das técnicas deviam ser confirmadas antes de serem utilizadas. Para isso, um grupo de cientistas foi convocado e a revisão foi publicada em novembro de 2016, recomendando que "em circunstâncias específicas, as técnicas de substituição mitocondrial sejam adotadas com cautela na prática clínica em que a herança da doença provavelmente causará morte ou doença grave e onde não há alternativas aceitáveis". Após, em 15 de dezembro de 2016, a HFEA aprovou o uso da doação mitocondrial em determinados casos específicos. As clínicas que desejam oferecer essas técnicas aos pacientes poderiam se inscreverem na HFEA para obter permissão para fazê-lo após a avaliação de cada caso[14].

As técnicas de substituição de mtDNA visam erradicar o mtDNA do indivíduo portador da mutação. Isso significa que os embriões não apresentariam mtDNA mutado. No entanto, há sempre algum nível de transição, o que pode significar que os níveis de mtDNA mutantes aumentam durante o desenvolvimento subsequente – um fenômeno conhecido como "instabilidade genética", "deriva genética" ou "reversão" – fazendo com que a doença reapareça em gerações posteriores[6], por isso seria prudente que a técnica fosse utilizada somente em embriões do sexo masculino, que não irão contribuir com mitocôndrias para as gerações futuras[26]. Um estudo de Samuels et al.[15] calculou que, para um limiar clínico de 60%, a redução do mtDNA mutante transferido para menos de 5% erradicaria a doença para sempre na linhagem, enquanto que se essa taxa for maior que 5%, a probabilidade de reaparecer nas gerações subsequentes é alta, por isso é importante limitar a transmissão de mtDNA mutante a níveis inferiores a 3%. Estes baixos níveis já foram alcançados com as técnicas, no entanto, estes são cálculos probabilísticos, portanto, nenhuma reivindicação pode ser feita com certeza completa a este respeito.

O genoma nuclear pode ser transferido dos oócitos ou zigotos usando técnicas como transferência de pronucleos (TPN), transferência do fuso materno (TFM), transferência do corpúsculo polar (TCP) e transferência de vesícula germinativa (TVG), sendo as duas primeiras (TPN e TFM) as técnicas aplicadas para o desenvolvimento de embriões humanos para casos de mutações no mtDNA[10,27].

Transferência de pronúcleos (TPN)

Durante o processo de fertilização *in vitro*, oócitos maduros, em metáfase II, com a presença de um corpúsculo polar (CP), são fertilizados por um espermatozoide. Logo após a fertilização, a segunda meiose do oócito é completada, os genomas haploides do oócito e do espermatozoide são então embalados separadamente em pronúcleos[2] e o zigoto apresenta dois CPs. Neste estágio de desenvolvimento é realizada a primeira técnica de transplante, a TPN. A TPN (Figura 3) consiste em realizar a fertilização *in vitro* utilizando os oócitos da mulher afetada – cujas mitocôndrias contêm mutações no mtDNA – e os espermatozoides do futuro pai. Posteriormente realiza-se a extração dos pronúcleos, deixando para trás a maioria das mitocôndrias mutadas. Estes pronúcleos são transferidos para um zigoto de doador enucleado com mitocôndrias saudáveis. Eles devem ser transferidos para um zigoto enucleado, não um oócito, uma vez que o estado de desenvolvimento deve ser o mesmo. O zigoto híbrido é então desenvolvido *in vitro* até atingir um estado apropriado para transferência para o útero[14,27,28].

De acordo com um estudo de Hyslop et al.[6], após utilização da técnica, o acúmulo de mtDNA foi reduzido para menos de 2% nos blastocistos de TPN. A importância desta redução para os níveis mais baixos possíveis é devido a um aumento progressivo da heteroplasmia numa linha de células estaminais derivada de um blastocisto de TPN com 4% de mtDNA. Sabe-se, portanto, que a transferência tem potencial para reduzir o risco de doença, mas pode não garantir a prevenção para gerações futuras. A TPN logo após a conclusão da meiose resulta em uma sobrevivência melhorada. A otimização dos procedimentos de enucleação do embrião promove o desenvolvimento de blastocistos de boa qualidade, cuja expressão gênica e incidência de aneuploidia não diferiram dos controles. Dados os baixos níveis de transferência de mtDNA usando procedimentos otimizados, os autores acreditam que a TPN tem o potencial de reduzir o risco de doença do mtDNA.

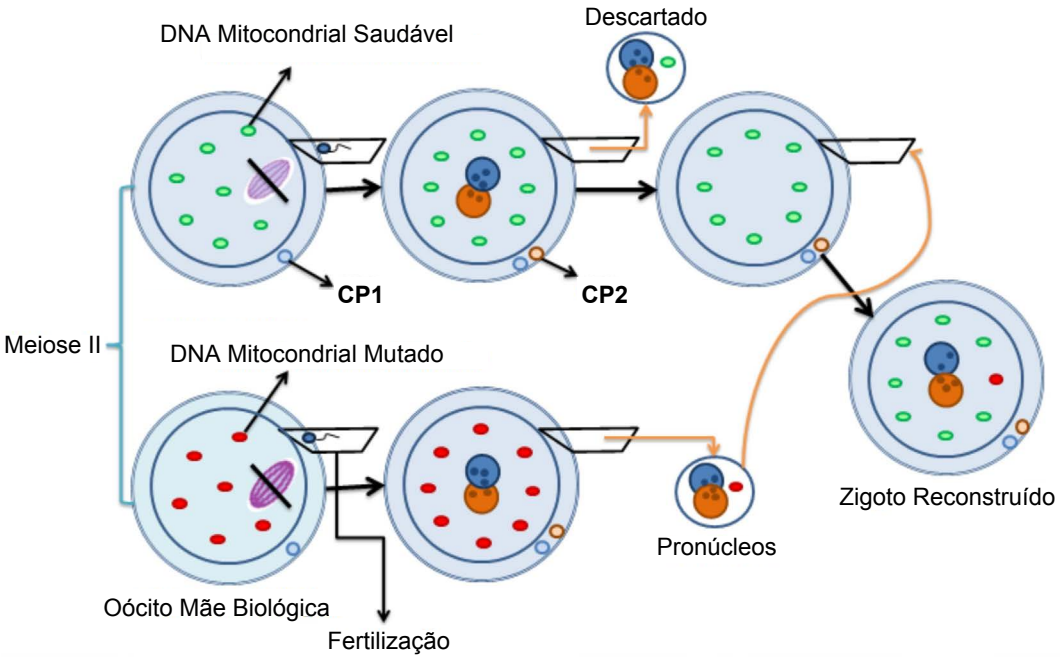

Figura 3: Transferência de pronúcleos.

Transferência de fuso materno (TFM)

A segunda técnica de transplante é a transferência de fuso materno (TFM), que consiste em extrair os cromossomos do oócito da mãe- cujo mtDNA tem mutação – na metáfase II (oócito com 1 CP) e depois transferi-los para um oócito de doadora saudável, no qual os cromossomos foram removidos (Figura 4) na mesma fase de maturação. O oócito híbrido é fertilizado *in vitro* e depois transferido para o útero da mãe[14,27,29]. A TFM foi testada em oócitos humanos pela primeira vez por Tachibana et al.[30] que confirmaram a viabilidade da técnica. Em 2016 a técnica começou a ser aplicada para pacientes com mutações patogênicas no mtDNA[31], também demonstrando viabilidade da técnica *in vitro*.

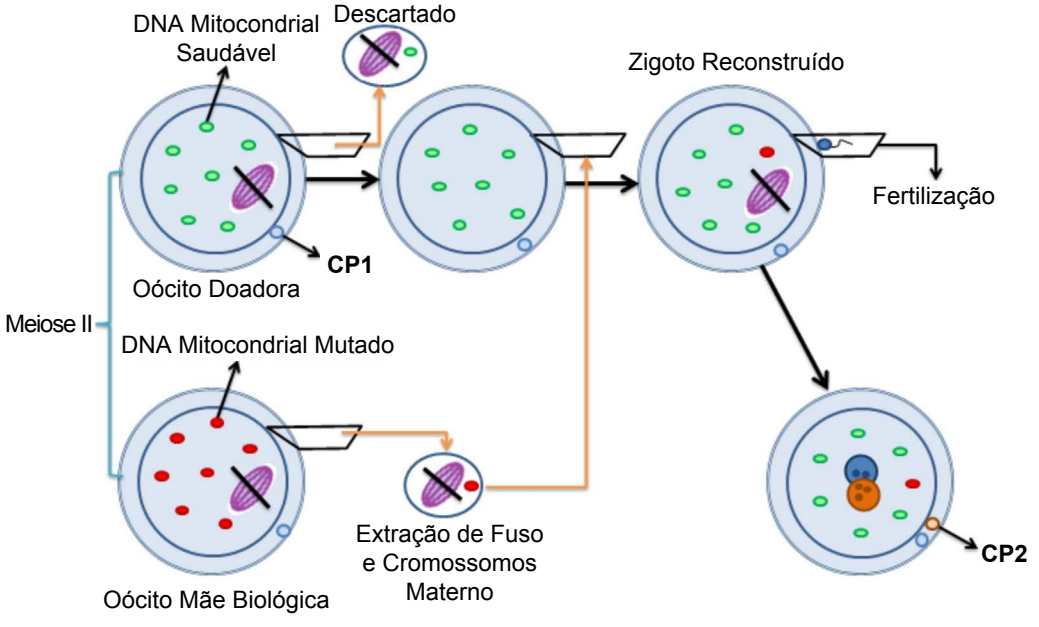

Figura 4: Transferência de fuso materno.

Apesar de a notícia do primeiro nascimento a partir da técnica ter sido veiculada na mídia mundial em 2016, o trabalho de Zhang et al.[4] sobre a técnica utilizada foi publicado apenas em 2017. Assim, o primeiro humano nascido a partir da técnica de substituição de mtDNA foi desenvolvido a partir da técnica de TFM. No caso detalhado, cinco oócitos foram reconstruídos pela técnica de TFM e fertilizados com sucesso, quatro se desenvolveram para blastocisto, mas apenas um apresentou cariótipo normal e foi transferido para a paciente, resultando no nascimento de um menino com menos de 6% de heteroplasmia[4].

Segundo Zhang, ele e sua equipe foram ao México para realizar o procedimento porque, no México, as técnicas de substituição mitocondrial não são regulamentados nem proibidos especificamente[26]. A paciente atendida pela equipe era portadora assintomática de uma mutação mitocondrial que causava síndrome de Leigh, e apesar de não ter a síndrome, a doença poderia ser transmitida aos seus filhos. De fato, a paciente já havia sofrido quatro abortos espontâneos e havia perdido dois filhos com a doença, que morreram com idades de seis anos e oito meses. A criança nascida a partir da aplicação da técnica, foi saudável aos três meses, embora não se saiba se alguma anormalidade poderá aparecer no futuro[14]. Após a repercussão mundial do *Three-parent baby*, não foram mais veiculadas notícias sobre a saúde da criança e nenhum artigo foi publicado com o acompanhamento do desenvolvimento do bebê.

CONCLUSÃO

Mulheres portadores de mutações causadoras da SL podem vivenciar experiências muito tristes ao tentarem realizar o sonho da maternidade. Abortamentos de repetição e filhos que nascem com a doença, desenvolvem sintomas graves relacionados à neurodegeneração e morrem em decorrência da SL são a realidade de muitas delas. Em alguns casos, a SL pode afetar múltiplos membros da família com consequências catastróficas e danos irreparáveis e, devido à falta dos tratamentos disponíveis, a prevenção é a única opção para o controle de herança. As técnicas para substituir mtDNA mutado com mtDNA saudável oferecem às mulheres com mutação no mtDNA a possibilidade de ter uma criança geneticamente relacionada sem o risco de transmissão de doença.

O desenvolvimento e a aplicação clínica de terapias de linha germinal para doenças de mtDNA já são uma realidade. As técnicas vêm sendo aprimoradas para tentar limitar o carregamento do mtDNA mutante, tanto quanto seja praticamente possível. Demonstrou-se que é tecnicamente possível transmitir mtDNA materno < 3% com TFM e com TPN em embriões humanos pré-implantação[28,30]. Os estudos indicam que com níveis tão baixos de transferência de mtDNA mutante é altamente improvável que qualquer descendente materno venha a desenvolver a SL e que é bastante provável que se possa erradicar a doença para sempre[15]. No entanto, com apenas um caso relatado de nascido vivo após a técnica em seres humanos, é cedo para que conclusões sejam estabelecidas sobre a eficácia da técnica para prevenir a SL.

Apesar dos resultados com relatos positivos sobre a manipulação dos oócitos e embriões *in vitro,* ainda há dúvidas sobre qual deve ser o melhor método para minimizar a transferência de mtDNA materno durante o procedimento. Além disso, não se sabe se podem ou não existir consequências no funcionamento das mitocôndrias pelo fato de o nDNA ser originado da mãe e o mtDNA ser de uma doadora. Portanto, para que a técnica de substituição mitocondrial, seja ela por TPN ou TFM, seja considerada segura para a aplicação em seres humanos, mais estudos devem ser realizados. Enquanto isso, as mulheres com SL que desejam ser mães com segurança devem recorrer aos meios comprovadamente seguros como a adoção de oócitos ou embriões saudáveis.

Financiamento

Os autores declaram que não obtiveram auxílio de nenhuma fonte de financiamento.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram não possuírem conflitos de interesse na publicação desse manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Cree LM, Samuels DC, Chinnery PF. The inheritance of pathogenic mitochondrial DNA mutations. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1792(12):1097-102.
2. Richardson J, Irving L, Hyslop LA, Choudhary M, Murdoch A, Turnbull DM, et al. Concise reviews: assisted reproductive technologies to prevent transmission of mitochondrial DNA disease. *Stem Cells*. 2015;33(3):639-45.
3. Baertling F, Rodenburg RJ, Schaper J, Smeitink JA, Koopman WJH, Mayatepek E, et al. A guide to diagnosis and treatment of Leigh syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(3):257-65.
4. Zhang J, Liu H, Luo S, Lu Z, Chávez-Badiola A, Liu Z, et al. Live birth derived from oocyte spindle transfer to prevent mitochondrial disease. *Reprod Biomed Online*. 2017;34(4):361-8.
5. van der Giezen M, Tovar J. Degenerate mitochondria. *EMBO Rep*. 2005;6(6):525-30.

6. Hyslop LA, Blakeley P, Craven L, Richardson J, Fogarty NME, Fragouli E, et al. Towards clinical application of pronuclear transfer to prevent mitochondrial DNA disease. *Nature*. 2016;534(7607):383-6.

7. Wallace DC, Chalkia D. Mitochondrial DNA genetics and the heteroplasmy conundrum in evolution and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5(11):1-47.

8. Bianco B, Montagna E. The advances and new technologies for the study of mitochondrial diseases. *Einstein*. 2016;14(2):291-3.

9. Zhang J, Liu H, Luo S, Chávez-Badiola A, Liu Z, Yang M, et al. First live birth using human oocytes reconstituted by spindle nuclear transfer for mitochondrial DNA mutation causing Leigh syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(3):E375-6.

10. Farnezi HCM, Goulart ACX, dos Santos A, Ramos MG, Penna MLF. Three-parent babies: mitochondrial replacement therapies. *JBRA Reprod Assist*. 2020;24(2):189-96.

11. Björkholm P, Harish A, Hagström E, Ernst AM, Andersson SGE. Mitochondrial genomes are retained by selective constraints on protein targeting. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(33):10154-61.

12. Schon EA, DiMauro S, Hirano M. Human mitochondrial DNA: roles of inherited and somatic mutations. *Nat Rev Genet*. 2012;13(12):878-90.

13. Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, et al. Tissue-based map of the human proteome. *Science*. 2015;347(6220):1-9.

14. Gómez-Tatay L, Hernández-Andreu J, Aznar J. Mitochondrial modification techniques and ethical issues. *J Clin Med*. 2017;6(3):1-16.

15. Samuels DC, Wonnapinij P, Chinnery PF. Preventing the transmission of pathogenic mitochondrial DNA mutations: Can we achieve long-term benefits from germ-line gene transfer? *Hum Reprod*. 2013;28(3):554-9.

16. Mishra P, Chan DC. Mitochondrial dynamics and inheritance during cell division, development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(10):634-46.

17. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2656-68.

18. Lake NJ, Compton AG, Rahman S, Thorburn DR. Leigh syndrome: one disorder, more than 75 monogenic causes. *Ann Neurol*. 2016;79(2):190-203.

19. Lake NJ, Bird MJ, Isohanni P, Paetau A. Leigh syndrome: neuropathology and pathogenesis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2015;74(6):482-92.

20. Ruhoy IS, Saneto RP. The genetics of leigh syndrome and its implications for clinical practice and risk management. *Appl Clin Genet*. 2014;7:221-34.

21. Rahman J, Noronha A, Thiele I, Rahman S. Leigh map: A novel computational diagnostic resource for mitochondrial disease. *Ann Neurol*. 2017;81(1):9-16.

22. Wei Y, Cui L, Peng B. Mitochondrial DNA mutations in late-onset Leigh syndrome. *J Neurol*. 2018;265(10):2388-95.

23. Chen L, Cui Y, Jiang D, Ma CY, Tse HF, Hwu WL, et al. Management of Leigh syndrome: current status and new insights. *Clin Genet*. 2018;93(6):1131-40.

24. Sofou K, De Coo IFM, Isohanni P, Ostergaard E, Naess K, De Meirleir L, et al. A multicenter study on Leigh syndrome : disease course and predictors of survival. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:52-1-16.

25. Mitalipov S, Amato P, Parry S, Falk MJ. Limitations of preimplantation genetic diagnosis for mitochondrial DNA diseases. *Cell Rep*. 2014;7(4):935-7.

26. Palacios-González C, Medina-Arellano MJ. Mitochondrial replacement techniques and Mexico's rule of law: on the legality of the first maternal spindle transfer case. *J Law Biosci*. 2017;4(1):50-69.

27. Wolf DP, Mitalipov N, Mitalipov S. Mitochondrial replacement therapy in reproductive medicine. *Trends Mol Med*. 2015;21(2):68-76.

28. Craven L, Tuppen HA, Greggains GD, Harbottle SJ, Murphy JL, Cree LM, et al. Pronuclear transfer in human embryos to prevent transmission of mitochondrial DNA disease. *Nature*. 2010;465(7294):82-5.

29. Wolf DP, Hayama T, Mitalipov S. Mitochondrial genome inheritance and replacement in the human germline. *EMBO J*. 2017;36(15):2177-81.

30. Tachibana M, Amato P, Sparman M, Woodward J, Sanchis DM, Ma H, et al. Towards germline gene therapy of inherited mitochondrial diseases. *Nature*. 2013;493(7434):627-31.

31. Kang E, Wu J, Gutierrez NM, Koski A, Tippner-Hedges R, Agaronyan K, et al. Mitochondrial replacement in human oocytes carrying pathogenic mitochondrial DNA mutations. *Nature*. 2016;540(7623):270-5.

Recebido: 09 jul, 2020
Aceito: 29 out, 2020

https://doi.org/10.22491/2357-9730.107497

Sepse após a alta da UTI: um problema de saúde pública

Sepsis after ICU discharge: a public health problem

Cassiano Teixeira[1,2], Regis Goulart Rosa[2,3], Gilberto Friedman[1]

RESUMO

A sepse é uma disfunção orgânica aguda secundária à infecção e suas taxas de mortalidade hospitalar vêm reduzindo em muitos países nos últimos anos. Esta redução da mortalidade resulta em um maior número de pacientes que recebem alta hospitalar, porém frequentemente os sobreviventes experimentam novas incapacidades (físicas, cognitivas e psicológicas) e piora das condições crônicas de saúde em longo-prazo. Além disso, sua evolução pós-alta hospitalar cursa com elevado risco de morte e frequentes reinternações nos primeiros meses pós-hospitalização, bem como elevado uso de recursos de saúde. Esta revisão tem como objetivo descrever a morbimortalidade em longo prazo dos pacientes sobreviventes de sepse, seus efeitos sobre o sistema de saúde e as possíveis ações voltadas a minimizar as sequelas desta síndrome que acomete aproximadamente 1/3 dos pacientes admitidos em unidades de tratamento intensivo.

Palavras-chave: *Sepse; prognóstico; mortalidade; pós-alta da UTI*

ABSTRACT

Sepsis is an acute organ dysfunction secondary to infection and its hospital mortality rates have been decreasing in many countries in recent years. This reduction in mortality results in a greater number of patients being discharged from the hospital, but survivors often experience new disabilities (physical, cognitive and psychological) and worsening chronic long-term health conditions. In addition, the post-discharge evolution leads to a high risk of death and frequent readmissions in the first months after hospitalization, as well as a high use of health resources. This review aims to describe the long-term morbidity and mortality of survivors of sepsis, its effects on the health system and the possible actions aimed at minimizing the sequelae of this syndrome that affects approximately 1/3 of patients admitted to intensive care units.

Keywords: *Sepsis; prognosis; mortality; post-discharge*

Clin Biomed Res. 2021;41(1):75-83

1 Centro de Tratamento Intensivo Adulto, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

3 Escritório de Projetos PROADI-SUS, Hospital Moinhos de Vento. Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:
Cassiano Teixeira
cassiano.rush@gmail.com
Departamento de Terapia Intensiva, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

INTRODUÇÃO

A sepse caracteriza-se por uma ou mais disfunções orgânicas agudas que ocorrem secundariamente à infecção[1]. Afeta milhões de pessoas no mundo a cada ano e associa-se com redução de sobrevida dos pacientes acometidos, principalmete nos casos de choque séptico, nos quais a mortalidade chega aos 40%[1,2]. A mortalidade hospitalar da sepse vem reduzindo, e países desenvolvidos registram queda progressiva da mortalidade: 47% em 1995, 35% em 2000 e 18% em 2012[3,4]. Infelizemente, o Brasil ainda mantém taxas de mortalidade ao redor de 55% nos dias de hoje[5].

Esta redução da mortalidade em curto prazo dos pacientes com sepse resulta, consequentemente, em um maior número de pacientes que recebem alta hospitalar[3]. No entanto, estes sobreviventes freqüentemente apresentam novos sintomas motores e psiquiátricos[6], incapacidades físicas e cognitivas[7,8] e piora das condições crônicas de saúde a longo-prazo[9]. Além disso, sua evolução pós-alta hospitalar cursa com elevado risco de morte

CC BY

e frequentes reinternações nos primeiros meses pós-hospitalização[10], bem como elevado consumo dos recursos de saúde[11].

Este artigo tem como objetivo descrever sobre a morbimortalidade a longo prazo dos pacientes sobreviventes de sepse, seus efeitos sobre o sistema de saúde e sobre possíveis ações voltadas a minimizar as sequelas desta síndrome que acomete aproximadamente 35% dos pacientes admitidos em unidades de tratamento intensivo (UTIs)[5].

MÉTODOS

A pesquisa de literatura da MEDLINE foi conduzida no PubMed em 15 de setembro de 2020, usando termos de pesquisa e sinônimos para sepse ("sepsis" e "septick shock") e sobreviventes ("long-term", "after discharge" e "post-ICU"). Foram revisados somente artigos encontrados em língua portuguesa, inglesa e espanhola, o que totalizou 2.948 *abstracts* publicados nos últimos 12 anos. A partir destes foram selecionados os artigos que participariam do desenvolvimento deste estudo. Os artigos foram revisados por sua contribuição para a compreensão atual da sobrevida da sepse, com prioridade para revisões, artigos de opinião, meta-análises, revisões sistemáticas e estudos observacionais longitudinais. Trata-se de uma revisão não sistemática na qual as referências bibliográficas dos estudos recuperados foram também pesquisadas visando identificação de outros estudos relevantes.

MORTALIDADE APÓS UTI

Aproximadamente 16-30% dos sobreviventes de sepse morrem no primeiro ano após alta hospitalar (Tabela 1)[11-13]. Metade destas mortes se deve a complicações relacionadas à sepse e a outra metade é explicada por fatores diversos, tais como idade, carga de comorbidades pré-existentes e o estado funcional no momento da alta hospitalar[12,13]. Neste sentido, disfunção neurológica (incluindo delirium e coma)[14] e fraqueza muscular adquiridos na UTI[15] parecem ser as disfunções orgânicas agudas mais associadas com mortalidade em longo prazo. O maior risco de morte entre os pacientes sobreviventes de sepse ocorre nos primeiros meses pós-alta hospitalar[16]. Enfatizando este achado, Prescott et al.[10], em avaliação de um banco de dados americano (n=95.743), demonstraram uma taxa de mortalidade de 17% até o 3º mês de acompanhamento pós alta hospitalar.

Além disso, a sepse parece ser um fator de risco independente de mortalidade após a alta da UTI[12]. O estudo com maior tempo de acompanhamento o fez durante 10 anos e demonstrou uma maior mortalidade dos portadores de sepse (30%) em comparação a doentes críticos sem sepse (22%) e a pacientes submetidos a cirurgias cardiovasculares (16%)[8].

Tabela 1: Mortalidade dos pacientes com sepse após a alta da UTI.

Autor	Referência	n	Acompanhamento	Mortalidade
Prescott, H	Ann Am Thorac Soc. 2017;14(2):230-237	95.743	3 meses	16,4-17,1%
Nessler, N	Intensive Care Med 2013;39(5):881-888	96	6 meses	45%
Yende, S	Crit Care Med. 2016;44(8):1461-1467	2.130		30,2-34,9%
Sasse, KC	Crit Care Med. 1995;23(6):1040-1047	153	12 meses	71,9%
Braun, L	J Manag Care Spec Pharm. 2004;10(6):521-530	2.834		36,1%
Fatkenheuer, G	Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004;23(3):157-162	229		37,6%
Honselman, KC	Journal of Crit Care. 2015;30(4):721-726	217		65%
Karlson, S	Crit Care Med. 2009;37(4):1268-1274	470		44,9%
Prescott, H	BMJ. 2016;353:i2375	960	24 meses	40%
Lemay, AC	Am J Med Sci. 2014;347(4):282-288	2.727		43%
Weycker, D	Crit Care Med. 2003;31(9):2316-2323	16.090		74,2%
Cuthbertson, BH	Crit Care. 2013;17(2):R70	439	60 meses	61%
Wang, HE	BMJ Open. 2014;4(1):e004283	975		43,8%
Quartin, AA	JAMA. 1997;277(13):1058-1063	1.505	96 meses	82%
Linder, A	Crit Care Med. 2014;42(10):2211-2218	2.289	120 meses	30,5%

READMISSÃO HOSPITALAR E RECORRÊNCIA DE INFECÇÃO/SEPSE

Sobreviventes de sepse tem alto risco de deterioração clínica nas semanas e meses que seguem a alta hospitalar[10,17,18]. Aproximadamente 40% de 2.617 idosos que sobreviveram à hospitalização por sepse foram readmitidos em 90 dias após a alta da UTI[18], sendo infecção o diagnóstico mais comum na readmissão. Descompensação de insuficiência cardíaca, exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica, pneumonia aspitativa e insuficiência renal também são causas comuns de rehospitalização nesta população. Interessantemente, 42% destas readmissões ocorreram por condições potencialmente preveniveis ou tratáveis precocemente[18].

A resposta fisiopatológica do organismo a sepse é complexa[19], pois e existe ativação concomitante e variável de vias pró-inflamatórias e vias imunes inatas antiinflamatórias, bem como alterações nas vias imunes adaptativas. As características das alterações do sistema imunológico também são variáveis e dependem de características próprias do hospedeiro, do patógeno e do tratamento fornecido. As razões para essas alterações no sistema imune incluem reprogramação epigenética e metabólica de imunocolells induzidas pelo insulto original da sepse e por mudanças contínuas no ambiente do hospedeiro, tais como alterações neuroendócrinas ou microbiomas[19]. Por fim, a resolução das alterações do sistema imunológico em resposta à sepse é complexa e não resolve a curto prazo, o que faz com que muitos pacientes continuem a apresentar alterações inflamatórias e/ou imunossupressivas muitos meses após a resolução do quadro infeccioso agudo[20,21]. Portanto, esses processos que continuam, apesar da erradicação bem-sucedida do patógeno inicial, aumentam o risco do paciente apresentar episódios secundários de infecção e sepse[21]. Em um estudo envolvendo 10.818 sobreviventes de sepse em Taiwan, o risco de uma nova sepse foi 9 vezes maior (35% vs. 4%) nos pacientes com episódio prévio de sepse em relação aos controles populacionais[22]. Chama a atenção também que pacientes sépticos readmitidos por infecção, a apresentam no mesmo sítio do episódio inicial (~70%), porém com etiologia microbiológica diferente daquela da infecção original em aproximadamente 35% das vezes[23].

SEQUELAS CLÍNICAS

A combinação do insulto inicial da sepse com anormalidades contínuas nos sistemas de controle do hospedeiro contribui para a disfunção orgânica persistente. A gravidade da imunossupressão e a disfunção orgânica após o tratamento da sepse são influenciadas pela saúde prévia do paciente e pelas características da infecção (ex: carga do patógeno, virulência), resposta do hospedeiro e qualidade do tratamento precoce da sepse. Além disso, os pacientes podem também apresentar sequelas de complicações iatrogênicas[24] e erros de medicação[25] durante e após a hospitalização.

Em geral, um sexto dos sobreviventes de sepse apresenta incapacidade física persistente grave e/ou comprometimento cognitivo no acompanhamento a longo prazo[7]. No seguimento desses pacientes fica evidente a fragilidade dos mesmos, visto que aproximadamente 50% destes necessitam de reinternação hospitalar no período de 3-6 meses após alta da UTI[18,21,26].

Limitações físicas

Uma internação hospitalar por sepse parece estar ligada a redução da capacidade de realização de atividade da vida diária (AVDs) após a alta hospitalar[7]. A capacidade funcional dos pacientes frequentemente reduz e eles normalmente desenvolvem 1,57 (IC95%: 0,99-2,15) novas limitações na execução das AVDs[7]. Os sobreviventes frequentemente desenvolvem fraqueza física após doença crítica, que pode ser causada por miopatia, neuropatia, neuromiopatia, deficiências cardiorrespiratórias, comprometimento cognitivo ou uma combinação dessas condições[27]. A fraqueza muscular apresenta seus fatores de risco associados à gravidade da doença subjacente e à inflamação. A sepse, o choque e a presença/grau de disfunção múltipla orgânica são os fatores de risco mais freqüentemente e seguramente associados ao seu desenvolvimento[28]. Chama a atenção também a forte relação da fraqueza muscular pós-UTI com o excesso de mortalidade destes pacientes a longo prazo[29]. A capacidade física dos pacientes tende a melhorar nos meses que seguem a alta hospitalar, porém geralmente permanecendo abaixo do esperado, em relação a controles populacionais[7,30,31]. Além disso, frequentemente nunca retorna aos níveis de pré-sepse[30,32].

Os sépticos sobreviventes também podem apresentar distúrbios de deglutição devidos à fraqueza muscular ou a dano neurológico[19]. Apresentam maior probabilidade de alteração na avaliação endoscópica de deglutição após a alta hospitalar[33] e maior probabilidade de reinternação hospitalar por pneumonia aspirativa[18], quando comparados aqueles sem sepse.

Comprometimento cognitivo

Delírio é comum em pacientes sépticos admitidos na UTI e seu desenvolvimento se associa a piora cognitiva a longo prazo dos sobreviventes e, consequentemente a redução da capacidade de viver independente[34]. Além disso, os pacientes podem sofrer dano neurológico durante a hospitalização por hipoperfusão cerebral, desenvolvimento de distúrbios

metabólicos (hiper ou hipoglicemia, por exemplo), hipoxemia e neuroinflamação[35]. As consequências a curto prazo são o apareciemeto do delirium e o comprometimento da consciência, e a longo prazo, o comprometimento da memória, da atenção, da fluência verbal e da função executiva[36].

Um estudo observacional realizado com sobreviventes de UTI demonstrou que, em pacientes com sepse, a prevalência de comprometimento cognitivo moderado a grave aumentou de 6% (antes da hospitalização) para 17% (após a hospitalização)[7]. Fato que não ocorreu nos pacientes críticos sem sepse. O estudo clássico de Pandharipande et al.[37], que acompanhou 821 pacientes que internaram na UTI por insuficiência respiratória ou choque (~30% com sepse), demonstraram que ¼ dos sobreviventes idosos (≥65 anos) tinham performace cerebral compatíveis com doença de Alzheimer ou trauma cranio-encefálico moderado a grave após 1 anos de acompanhamento. Os autores também demonstraram uma relação significativa do dano cerebral persistente com a presença de delirium durante a internação na UTI.

A prevalência de deficiências cognitivas leves após a sepse é desconhecida. Entretanto, mesmo pacientes com testes neurocognitivos normais podem relatar novas dificuldades relacionadas à memória e a função executiva após a recuperação da sepse. Estes fatores podem limitar o retorno dos mesmos ao trabalho ou à escola[19].

Prejuízo da saúde mental

Pacientes que sobrevivem a sepse relatam piora da qualidade de vida (QV) nos primeiros anos da alta hospitalar[30,31,34]. Este achado provavelmente seja consequência da associação da perda da capacidade física e do aparecimento ou exacerbação de sintomas neuropsicológicos [ansiedade, depressão e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT)]. Pacientes criticamente doentes apresentam elevadas prevalências de ansiedade (32%)[38], de depressão (29%)[39] e de TEPT (44%) nos primeiros meses da alta hospitalar[40].

Em pacientes sépticos, as incidências e prevalências destes sintomas psiquiátricos seguem a mesma estatística[41-43], porém não está claro se a sepse *per se* é a causadora de tais eventos. Neste sentido, é possível que uma interação complexa entre fatores pré-UTI (idade, gênero, história prévia de doença psiquiátrica, história familiar de doença psiquiátrica), fatores da UTI (restrição de contato com familiares, comunicação insuficiente, prejuízo do sono, estresse agudo) e fatores pós-UTI (alteração da imagem corporal, dificuldade de retorno ao trabalho, incapacidades físicas, redução de renda e pobre rede de suporte social e emocional) possam contribuir para a fisiopatologia do prejuízo da saúde mental pós-UTI.

Exacerbação de condições médicas crônicas

Os sobreviventes de sepse frequentemente reinternam devido a condições potencialmente tratáveis no ambiente ambulatorial[18]. A exacerbação da insuficiência cardíaca, a agudização de insuficiência renal crônica e a exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica são os motivos mais comuns de readmissão, além das reinfecções. Especula-se que os pacientes sépticos possam ter seu equilíbrio prejudicado por disfunções orgânicas (ex: declínio da função renal ou respiratória) ou por prejuízo de mecanismos homeostáticos (ex: labilidade pressórica ou desequilíbrio de fluidos) induzidos pela sepse, o que os tornaria mais propensos à agudização destes processos crônicos[19].

Sobreviventes de sepse parecem ter maior incidência de eventos cardiovasculares e de insuficiência renal aguda[9,18,44]. A incidência de novos eventos cardiovasculares (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, morte súbita cardíaca ou arritmias ventriculares) parece aumentar em 1,4 a 1,9 vezes em relação aos controles populacionais, e em 1,1 a 1,3 vezes em relação aos controles hospitalizados[9,44]. Já o risco de insuficiência renal chega a aumentar em 2,7 vezes[18].

Outras sequelas e sintomas

Os pacientes também costumam a apresentar outros sintomas, como parestesias, dor, distúrbios visuais, perda de cabelo e problemas na dentição e nas unhas[45]. A amputação causada por gangrena é uma sequela rara, mas extrema, da sepse, que pode ocorrer por choque cardiovascular, disfunção microcirculatória ou necessidade de drogas vasopressoras em doses elevadas[46]. Heyland et al.[47] demonstraram que os pacientes com sepse, após a alta hospitalar apresentavam sintomas de dispneia e fadiga persistentes.

Um estudo retrospectivo de base populacional que analisou 842.735 pacientes sépticos sugeriu uma associação entre sepse e convusões *a posteriori* num acompanhamento de 8 anos[48]. A incidência anual de convulsão foi de 1,29% (IC95%: 1,27%-1,30%) em pacientes com sepse e 0,16% (IC95%: 0,16%-0,16%) na população geral [taxa de incidência acumulada: 4,98 (IC95%: 4,92-5,04)]. Uma análise secundária pareada com pacientes hospitalizados confirmou esses achados [taxa de incidência acumulada: 4,33 (IC95%: 4,13–4,55)].

IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA

Um desfecho clínico tão importante quanto à mortalidade é a QV em médio e longo prazo dos

pacientes com sepse que recebem alta hospitalar. Estes sobreviventes relatam percepção de QV inferior à média populacional e descrevem dificuldades para retomar as atividades que realizavam anteriormente a admissão na UTI[49]. Além disso, cerca de um terço dos pacientes não é capaz de retornar a uma vida independente mesmo após 6 meses da alta hospitalar[50].

A presença de comorbidades na pré-admissão hospitalar parece ser o fator de maior impacto na redução da QV pós-UTI. Wehler et al.[51] demonstraram que a QV pré-admissão na UTI é claramente inferior nos doentes com sepse quando comparada à população geral (quando pareada para sexo e idade). A gravidade do episódio infeccioso também é marcador da piora da QV. Battle et al.[52] encontraram uma redução da QV em todos pacientes avaliados, porém mais pronunciada em pacientes com sepse e choque séptico, em comparação a pacientes com infecção sem sepse e síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS).

No Brasil, Westphal et al.[53] avaliaram 217 pacientes com sepse e choque séptico e observaram que a sobrevida após a alta hospitalar desses pacientes foi de 41% em 180 dias, 37% em um ano e 32% em dois anos, com importante comprometimento na QV. Ressalta-se que somente 36 sobreviventes responderam ao questionário SF-36, com a totalidade deles apresentando comprometimento na QV. O grupo controle foi composto por pessoas que não possuíam histórico de internação hospitalar nos últimos dois anos, com condições socioeconômicas similares as dos pacientes (um coabitante ou um vizinho). Da mesma forma, Contrin et al.[54] avaliaram 349 pacientes críticos (sépticos e não sépticos), sendo a taxa de mortalidade nos sépticos quase duas vezes maior a dos não sépticos (36% vs 20%) após um ano da alta hospitalar. Em relação à QV (avaliada pelo EQ-5D e EQ-VAS), 46% dos pacientes responderam que a mobilidade e a sensação de dor/desconforto eram os principais fatores que influenciaram na redução da QV.

Apesar destes achados, a maioria dos pacientes está satisfeito com a sua QV e estes referem estar dispostos a voltar para UTI caso seja necessário, ainda que muitos descrevam frequentemente lembranças desagradáveis sobre a sua estadia[55].

IMPACTO NO RETORNO AO TRABALHO E NAS RELAÇÕES SOCIAIS

A grande prevalência de incapacidades físicas, cognitivas e de saúde mental dos sobreviventes pode gerar dificuldades no retorno dos pacientes as suas relações sociais e ao seu emprego ou atividade que exercia previamente ao desenvolvimento da sepse. Poulsen et al.[56] demonstraram que somente 43% dos sobreviventes de choque séptico previamente empregados retornaram ao trabalho no primeiro ano da alta hospitalar. Devido a essa perda de independência, os pacientes tendem a sentir-se desamparados, envergonhados ou com raiva[57].

Os membros da família também passam por mudanças significativas na vida após a hospitalização da sepse de um ente querido. Estes passam a ter responsabilidades novas ou crescentes como cuidadores, além da obrigatoriedade de realizar as tarefas domésticas que o paciente não pode mais executar. Essas novas responsabilidades, juntamente com o estresse da doença do paciente, podem levar os familiares a sentirem frustração, culpa, ansiedade, estresse e depressão[57,58]. Conjuges de pacientes sépticos internados apresentam 4 vezes maior chance de apresentarem sintomas depressivos do que pacientes internados por outros motivos[41]. Isto ocorre, talvez, pelo excesso de incapacidades pós-UTI que sofrem estes pacientes, e pela necessidade do cônjuge ou familiar de assumir o novo papel de cuidador, fonte única de renda familiar e líder da família.

DIFERENÇAS ENTRE SOBREVIVENTES DA SEPSE E DE OUTRAS DOENÇAS CRÍTICAS

Autores sugerem uma maior mortalidade dos sobreviventes de sepse comparados aos demais pacientes críticos quando acompanhados em médio e longo prazos após a alta da UTI[12,59]. No entanto, esta afirmação ainda necessita de comprovação científica[13]. Além disso, a aquisição de uma infecção secundária hospitalar parece aumentar a mortalidade dos pacientes sépticos[60].

PREVENÇÃO E MANEJO DE DANOS EM LONGO-PRAZO

A prevenção de incapacidades em longo prazo deve iniciar comcomitante ao manejo agudo da sepse ainda no hospital. Além de medidas voltadas para controle da infecção (ex: início rápido de antibiótico eficaz, otimização farmacocinética/farmacodinâmica da prescrição antimicrobiana e controle do foco de infecção) e suporte às disfunções orgânicas (ex: suporte ventilatório, hemodinâmico e renal apropriados), faz-se necessário a implementação de estratégias com potencial de mitigar os riscos de morbidades físicas, cognitivas e de saúde mental decorrentes da sepse[61]. Entre estas estratégias pode-se citar: 1) analgesia eficaz; 2) prevenção de sedação profunda e/ou prolongada; 3) minimização da exposição a benzodiazepínicos; 4) mobilização precoce; 5) testes diários de despertar e ventilar espontaneamente; 6) otimização da qualidade do sono; 7) uso de diários de UTI; 8) prevenção de

delirium; 9) prevenção de infecções nosocomiais; 10) flexibilização das visitas familiares; 11) otimização dos processos de comunicação com pacientes e familiares; 12) suporte emocional e social para pacientes e seus familiares; 13) rastreamento de pacientes e familiares sob risco de morbidade psicológica; 14) garantia da continuidade de um plano de reabilitação física, cognitiva ou emocional durante a transmissão do cuidado (ex: da UTI para enfermaria e da enfermaria para casa).

O manejo ambulatorial dos pacientes sobreviventes de uma hospitalização por sepse envolve diversas particularidades (Tabela 2). As disfunções orgânicas ocasionadas pela sepse bem como as sequelas físicas, cognitivas e de saúde mental podem exigir alterações no plano terapêutico destes pacientes com o objetivo de acelerar a reabilitação e prevenir sequelas adicionais, rehospitalizações ou até mesmo morte[19]. Reconciliação medicamentosa, otimização do manejo de doenças crônicas com risco de descompensação no período pós-alta hospitalar, vacinação, otimização dos processos de reabilitação e rastreamento/manejo de incapacidades físicas (ex: fraqueza muscular, redução da capacidade respiratória, lesões laringotraqueais, contraturas articulares, disfagia) e neuropsiquiátricas (ex: deficit cognitivo, ansiedade, depressão, TEPT) constituem o cerne do acompanhamento pós-alta hospitalar do paciente sobrevivente de sepse[62]. Entretanto, muitas vezes a dificuldade que estes encontram para o acesso a serviços de reabilitação configura um grande desafio para o seu adequado acompanhamento/tratamento pós-alta hospitalar, uma vez que o grau de sequelas pós-sepse pode constituir uma grande barreira para a adesão ao modelo clássico de acompanhamento ambulatorial no qual o paciente necessita se locomover até um serviço de saúde para se beneficiar de ações de reabilitação[63]. Neste contexto, disfunção cognitiva, transtorno de humor, redução da capacidade física, estresse financeiro e pobre rede de suporte podem contribuir para a dificuldade de acesso à reabilitação e, consequentemente, para piores desfechos e para os altos gastos em saúde em longo prazo nesta população. Estratégias voltadas para transpor a barreira da dificuldade de acesso do paciente com sequelas de sepse ao adequado acompanhamento e reabilitação incluem telemonitoramento, acompanhamento domiciliar, suporte por pares e social. Cabe ainda ressaltar a importância da avaliação e acompanhamento dos familiares cuidadores dos pacientes sobreviventes de sepse, uma vez que estes frequentemente apresentam prejuízo de sua saúde mental e, portanto, podem se beneficiar do rastreamento e tratamento específico de patologias psiquiátricas[63].

Tabela 2: Manejo de pacientes após hospitalização por sepse.

Condição	Triagem	Ações
Redução da capacidade física	Pacientes com 1 ou mais incapacidades físicas[1] novas ou fraqueza muscular[2]	Fisioterapia; Reabilitação cardiopulmonar; Terapia ocupacional; Programa de exercícios; Modificações no ambiente para prevenção de quedas.
Disfagia	Pacientes com evidência de prejuízo da deglutição[3] (disfagia, disfonia, tosse)	Avaliação da deglutição (ex: videodeglutograma); Fonoterapia; Adequação da conscistência da dieta via oral em caso de risco de aspiração.
Desnutrição e caquexia	Pacientes em risco nutricional[4]	Avaliação/acompanhamento nutricional; Adequação do aporte nutricional.
Disfunção cognitiva	Pacientes com prejuízo de cognição, memória ou função executiva[5]	Avaliação/acompanhamento neurológico. Reabilitação cognitiva. Terapia ocupacional. Programa de exercícios.
Ansiedade, depressão e estresse pós-traumático	Pacientes com sintomas de ansiedade[6], depressão[6] ou estresse pós-traumático[7]	Avaliação e acompanhamento psiquiátrico; Psicoterpia; Farmacoterapia.
Polifarmácia	Pacientes com prescrição de múltiplas drogas	Conciliação medicamentosa; Suspender tratamentos iniciados no hospital caso não sejam mais necessários (ex: broncodilatadores, diuréticos, antipsicóticos, corticoesteróides); Mitigar riscos de ineficácia ou parefeitos por interações medicamentosas.

Continua...

Tabela 2: Continuação

Condição	Triagem	Ações
Infecções	Todos os pacientes	Educação de pacientes e familiares sobre sinais de infecção; Vacinação quando indicada (ex: influenza, pneumococo); Monitorar resposta ao tratamento de pacientes que receberam alta hospitalar em vigência de tratamento de infecção.
Descompensação de Insuficiência cardíaca	Pacientes com insuficiência cardíaca	Reavaliar adequação da farmacoterapia em função de sequelas da sepse: redução do peso seco, alteração de função renal e cardíaca; Garantir a reintrodução de terapia modificadora do curso da doença (ex: inibidor da enzima conversora de angiotensina, betabloqueador).
Insuficiência renal	Pacientes que apresentaram injuria renal durante a hospitalização e pacientes com insuficiência renal crônica	Monitorização da função renal; Minimização da exposição a fármacos nefrotóxicos; Ajuste de dose de fármacos de uso crônico de acordo com a função renal atual.
Exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica	Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica	Garantir adequado tratamento farmacológico para controle da doença; Reabilitação respiratória; Vacinação quando indicada (ex: influenza, pneumococo).

* Sugestão de ferramentas para screening: [1] Índice Barthel; [2] Escala de força do Medical Research Concil (MRC); [3] Eating Assessment Tool -10 (EAT-10); [4]Avaliação subjetiva global; [5] Mini Exame do Estado Mental (MEEM); [6] Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS); [7] Impact Event Scale Revised (IES-R).

CONCLUSÕES

A sepse é uma das causas mais frequentes de morte no mundo todo e um problema devastador afetando físicamente e emocionalmente os sobreviventes e seus familiares. Suas conseqüências vão muito além da alta hospitalar. Apesar do tratamento do episódio agudo, mais da metade dos pacientes morre em alguns meses ou anos após a alta hospitalar, e dos sobreviventes, grande parte apresentará incapacidades e piora significativa na QV. Além disso, os familiares e os cuidadores dos pacientes sobreviventes de sepse também são afetados, com alta incidência de depressão, de desemprego e de mudança do estilo de vida.

Profissionais de saúde devem se habituar à cultura da prevenção, reconhecimento precoce e adequado manejo de sequelas pós-sepse como forma de melhoria da qualidade assistencial.

REFERÊNCIAS

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315 (8):801-10.

2. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis: current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(3):259-72.

3. Kaukonen KM, BaileyM, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2014;311(13):1308-16.

4. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey A. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(3):625-31.

5. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Carrara FSA, Sousa JL, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(11):1180-89.

6. Maley JH, Mikkelsen ME. Short-term gains with long-term consequences: the evolving story of sepsis survivorship. *Clin Chest Med*. 2016;37(2):367-80.

7. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010;304(16):1787-94.

8. Linder A, Guh D, Boyd JH, Walley KR, Anis AH, Russell JA. Long-term (10-year) mortality of younger previously healthy patients with severe sepsis/septic shock is worse than that of patients with nonseptic critical illness and of the general population. *Crit Care Med*. 2014;42(10):2211-18.

9. Yende S, Linde-ZwirbleW, Mayr F, Weissfeld LA, Reis S, Angus DA. Risk of cardiovascular events in survivors of severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(9):1065-74.

10. Prescott HC. Variation in postsepsis readmission patterns: a cohort study of veterans affairs beneficiaries. *Ann Am Thorac Soc*. 2017. 14(2):230-7.

11. Prescott HC, Langa KM, Liu V, Escobar GJ, Iwashyna TJ. Increased 1-year healthcare use in survivors of severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(1):62-9.

12. Prescott HC, Osterholzer JJ, Langa KM, Angus DC, Iwashyna TJ. Late mortality after sepsis: propensity matched cohort study. *BMJ*. 2016;353:i2375.

13. Shankar-Hari M, Ambler M, Mahalingasivam V, Jones A, Rowan K, Rubenfeld GD. Evidence for a causal link between sepsis and long-term mortality: a systematic review of epidemiologic studies. *Crit Care*. 2016;20(1):101.

14. Schuler A, Wulf DA, Lu Y, Iwashyna TJ, Escobar GJ, Shan NHet al. The impact of acute organ dysfunction on long-term survival in sepsis. *Crit Care Med*. 2018;46(6):843-49.

15. Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, Vanhullebusch T, Mesotten D, Wilmer A,et al. Outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. a cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(4):410-20.

16. Sasse KC, Nauenberg E, Long A, Anton B, Tucker HJ, Hu TW. Long-term survival after intensive care unit admission with sepsis. *Crit Care Med*. 1995;23(6):1040-47.

17. Chang DW, Tseng CH, Shapiro MF. Rehospitalizations following sepsis: common and costly. *Crit Care Med*. 2015;43(10):2085-93.

18. Prescott HC, Langa KM, Iwashyna TJ. Readmission diagnoses after hospitalization for severe sepsis and other acute medical conditions. *JAMA*. 2015;313(10):1055-57.

19. Prescott HC, Angus DC. Enhancing recovery from Sepsis: a review. *JAMA*. 2018;319(1):62-75.

20. Mira JC, Gentile LF, Mathias BJ, Efron PA, Brakenridge SC, Mohr AM, et al. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome. *Crit Care Med*. 2017;45(2):253-62.

21. Prescott HC, Dickson RP, Rogers MAM, Langa KM, Iwashyna TJ, et al. Hospitalization type and subsequent severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(5):581-8.

22. Shen HN, Lu CL, Yang HH. Risk of recurrence after surviving severe sepsis: a matched cohort study. *Crit Care Med*. 2016;44(10):1833-41.

23. DeMerle KM, Royer SC, Mikkelsen ME, Prescott HC. Readmissions for recurrent sepsis: new or relapsed infection? *Crit Care Med*. 2017;45(10):1702-8.

24. Krumholz HM. Post-hospital syndrome: an acquired, transient condition of generalized risk. *N Engl J Med*. 2013;368(2):100-2.

25. Bell CM, Brener SS, Gunraj N, Huo C, Bierman AS, Scales DC, et al. Association of ICU or hospital admission with unintentional discontinuation of medications for chronic diseases. *JAMA*. 2011;306(8):840-7.

26. Braun L, Riedel AA, Cooper LM. Severe sepsis in managed care: analysis of incidence, one-year mortality, and associated costs of care. *J Manag Care Pharm*. 2004;10(6):521-30.

27. Hodgson CL, Udy AA, Bailey M, Barrett J, Bellomo R, Bucknall T, et al. The impact of disability in survivors of critical illness. *Intensive Care Med*. 2017;43(7):992-1001.

28. Kramer CL. Intensive care unit-acquired weakness. *Neurol Clin*. 2017;34(4):723-36.

29. Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1626-35.

30. Dowdy DW, Eid MP, Sedrakyan A, Mendez-Tellez PA, Pronovost PJ, Herridge MS, et al. Quality of life in adult survivors of critical illness: a systematic review of the literature. *Intensive Care Med*. 2005;31(5):611-20.

31. Oeyen SG, Vandijck DM, Benoit DD, Annemans L, Decruyenaere JM. Quality of life after intensive care: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2010;38(12):2386-400.

32. Borges RC, Carvalho CRF, Colombo AS, Borges MPS, Soriano FG. Physical activity, muscle strength, and exercise capacity 3 months after severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2015;41(8):1433-44.

33. Zielske J, Bohne S, Brunkhorst FM, Axer H, Guntinas-Lichius O. Acute and long-term dysphagia in critically ill patients with severe sepsis: results of a prospective controlled observational study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271(11):3085-93.

34. Jones C, Griffiths RD. Mental and physical disability after sepsis. *Minerva Anestesiol*. 2013;79(11):1306-12.

35. Annane D, Sharshar T. Cognitive decline after sepsis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(1):61-9.

36. Hopkins RO, Jackson JC. Long-term neurocognitive function after critical illness. *Chest*. 2006;130(3):869-78.

37. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1306-16.

38. Nikayin S, Rabiee A, Hashem MD, Huang M, Bienvenu OJ, Turnbull AE, et al. Anxiety symptoms in survivors of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2016;43:23-9.

39. Rabiee A, Nikayin S, Hashem MD, Huang M, Dinglas VD, Bienvenu OJ, et al. Depressive symptoms after critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2016;44(9):1744-53.

40. Parker AM, Sricharoenchai T, Raparla S, Schneck KW, Bienvenu OJ, Needham D. Posttraumatic stress disorder in critical illness survivors: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2015;43(5):1121-9.

41. Davydow DS, Hough CL, Langa KM, Iwashyna TJ. Depressive symptoms in spouses of older patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2012;40(8):2335-41.

42. Jackson JC, Pandharipande PP, Girard TD, Brummel NE, Thompson JL, Hughes CG, et al. Depression, post-traumatic stress disorder, and functional disability in survivors of critical illness in the BRAIN-ICU study: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med*. 2014;2(5):369-79.

43. Wintermann GB, Brunkhorst FM, Petrowski K, Strauss B, Oehmichen F, Rosendahl J. Stress disorders following prolonged critical illness in survivors of severe sepsis. *Crit Care Med*. 2015;43(6):1213-22.

44. Ou SM, Chu H, Chao PW, Lee YJ, Kuo SC, Chen TJ, et al. Long-term mortality and major adverse cardiovascular events in sepsis survivors: a nationwide population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(2):209-17.

45. Huang C, Daniels R, Lembo A, Heymann T, O'Brien J, Hartog C, et al. Mental, physiologic, and functional disabilities in post-sepsis syndrome an international survey. *Crit Care Med*. 2016;44(12):429-37.

46. Johansen K, Hansen ST Jr. Symmetrical peripheral gangrene (purpura fulminans) complicating pneumococcal sepsis. *Am J Surg*. 1993;165(5):642-45.

47. Heyland DK, Hopman W, Coo H, Tranmer J, McColl MA. Long-term health-related quality of life in survivors of sepsis. Short Form 36: a valid and reliable measure of health-related quality of life. *Crit Care Med*. 2000;28(11):3599-605.

48. Reznik ME, Merkler AE, Mahta A, Murthy SB, Claassen J, Kamel H. Long-term risk of seizures in adult survivors of sepsis. *Neurology*. 2017;89(14):1476-82.

49. Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med*. 2010;38(5):1276-83.

50. Yende S, Austin S, Rhodes A, Finfer S, Opal S, Thompson T, et al. Long-term quality of life among survivors of severe sepsis: analyses of two international trials. *Crit Care Med*. 2016;44(8):1461-67

51. Wehler M, Geise A, Hadzionerovic D, Aljukic E, Reulbach U, Hahn EG, et al. Health-related quality of life of patients with multiple organ dysfunction: individual changes and comparison with normative population. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1094-01.

52. Battle CE, Davies G, Evans PA. Long term health-related quality of life in survivors of sepsis in South West Wales: an epidemiological study. *PLoS One*. 2014;9(12):e116304.

53. Westphal GA, Vieira KD, Orzechowski R, Kaefer KM, Zaclikevis VR, Mastroeni MF. Análise da qualidade de vida após a alta hospitalar em sobreviventes de sepse grave e choque séptico. *Rev Panam Salud Publica*. 2012;31:499-505.

54. Contrin LM, Paschoal VD, Beccaria LM, Cesarino CB, Lobo SMA. Quality of life of severe sepsis survivors after hospital discharge. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2013;21(3):795-802.

55. Cuthbertson BH, Elders A, Hall S, Taylor J, MacLennan G, Mackirdy F, et al. Mortality and quality of life in the five years after severe sepsis. *Crit Care*. 2013;17(2):R70.

56. Poulsen JB, Møller K, Kehlet H, Perner A. Long-term physical outcome in patients with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53(6):724-30.

57. Gallop KH, Kerr CEP, Nixon A, Verdian L, Barney JB, Beale RJ. A qualitative investigation of patients' and caregivers' experiences of severe sepsis. *Crit Care Med*. 2015;43(2):296-307.

58. Cameron JI, Chu LM, Matte A, Tomlinson G, Chan L, Thomas C, et al. One-year outcomes in caregivers of critically ill patients. *N Engl J Med*. 2016;374(19):1831-41.

58. Azoulay E, Vincent JL, Angus DC, Arabi DC, Brochard L, Brett SJ, et al. Recovery after critical illness: putting the puzzle together – a consensus of 29. *Crit Care*. 2017;21(1):296.

59. Biason L, Teixeira C, Haas JS, Cabral CR, Friedman G. Effects of sepsis on morbidity and mortality in critical ill patients 2 years after Intensive Care Unit discharge. *Am J Crit Care*. 2019;28(6):424-32.

60. van Vught LA, Klouwenberg PMCK, Spitoni C, Scicluna BP, Wiewel MA, Horn J, et al. Incidence, risk factors, and attributable mortality of secondary infections in the Intensive Care Unit after admission for sepsis. *JAMA*. 2016;315(14):1469-79.

61. Teixeira C, Rosa RG. Post-intensive care outpatient clinic: is it feasible and effective? A literature review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018;30(1):98-111.

62. Rosa RG, Kochhann R, Berto P, Biason L, Maccari JG, Leon PD, Dutra F, et al. More than the tip of the iceberg: association between disabilities and inability to attend a clinic-based post-ICU follow-up and how it may impact on health inequalities. *Intensive Care Med*. 2018;44(8):1352-4.

63. Prescott HC, Costa DK. Improving long-term outcomes after sepsis. *Crit Care Clin*. 2018;34(1):175-88.

Recebido: 13 set, 2020
Aceito: 22 nov, 2020

https://doi.org/10.22491/2357-9730.107288

Desfecho da aplicação da ventilação mecânica não invasiva na bronquiolite

Outcome of the application of noninvasive mechanical ventilation in bronchiolitis

Gláucia Zuleide Stumm[1], Vagner Reinaldo Zingalli Bueno Pereira[2], Jonas Michel Wolf[3], Luiz Alberto Forgiarini Junior[4]

Clin Biomed Res. 2021;41(1):84-90

1 Centro Universitário Metodista IPA. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

2 Universidade Luterana do Brasil (ULBRA). Canoas, Rio Grande do Sul, Brasil.

3 Universidade Luterana do Brasil (ULBRA). Canoas, Rio Grande do Sul, Brasil.

4 Centro Universitário Metodista IPA. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

Autor correspondente:
Gláucia Z. Stumm
glaucia.stumm@gmail.com.br
Serviço de Fisioterapia, Hospital Geral
Rua Prof. Antônio Vignoli, 255
95070-561, Caxias do Sul, RS, Brasil.

RESUMO

A bronquiolite é uma infecção viral que pode levar a insuficiência ventilatória, nestes casos a aplicação de ventilação não invasiva é uma opção ao tratamento convencional. O objetivo deste estudo é identificar o desfecho da aplicação de ventilação não invasiva em crianças com bronquiolite. Trata-se de uma revisão da literatura, com busca de artigos nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde, Cochrane Library, PEDro, Pubmed, Scielo e Science Direct, sem restrição de período, a partir das palavras chave *Noninvasive ventilation AND Bronchiolitis*. De um total de 1.192 artigos encontrados, 11 foram inclusos no presente estudo, quatro abordaram o desfecho relacionado à aspectos clínicos gerais (aumento no uso de VNI; menor tempo de internação; redução da frequência respiratória e fração inspirada de oxigênio) e sete relataram o índice de sucesso ou falha, e apesar da diferença entre as médias (sucesso 88,5 versus falha 15,1) não houve diferença significativa. Conclui-se que o desfecho de falha tem alta prevalência (11,5%), apesar disso, os estudos encontraram diferentes benefícios advindos do incremento na aplicação de VNI (redução da necessidade de ventilação mecânica invasiva, menor tempo de permanência em UTI, redução da mortalidade, melhora da frequência respiratória e da fração inspirada de oxigênio).

Palavras-chave: *Ventilação não invasiva; Bronquiolite; Criança*

ABSTRACT

Bronchiolitis is a viral infection that can lead to ventilatory failure. In such cases, the application of noninvasive ventilation (NIV) is an alternative to conventional treatment. The aim of this study is to identify the outcome of the application of NIV in children with bronchiolitis. This is a literature review whose search for articles included the Virtual Health Library, Cochrane Library, PEDro, PubMed, SciELO, and Science Direct databases, with no date restriction, based on the keywords Noninvasive ventilation AND Bronchiolitis. Of a total of 1192 articles found, 11 were included in the present study. Four addressed the outcome related to general clinical aspects (increased use of NIV, shorter hospital stay, and reduced respiratory rate and inspired oxygen fraction) and seven reported the success or failure rate. Despite the difference between the means (success 88.5 versus failure 15.1) there was no significant difference. In conclusion, the failure outcome has a high prevalence (11.5%); however, studies have found different benefits arising from the increased application of NIV (reduced need for invasive mechanical ventilation, shorter intensive care unit stay, reduced mortality, and improved respiratory rate and inspired oxygen fraction).

Keywords: *Noninvasive ventilation; Bronchiolitis; Child*

INTRODUÇÃO

A bronquiolite é uma infecção viral, sendo o vírus sincicial respiratório o principal agente etiológico. Após a inoculação do vírus a criança permanece assintomática por 4 a 5 dias, passado este período os achados clínicos

ISSN 2357-9730
CC BY

correspondem a infecção da via aérea superior (coriza, redução de apetite e irritabilidade). Posteriormente, ocorre a infecção de vias aéreas inferiores, que afeta principalmente os bronquíolos, gerando a instalação do quadro clínico comum da bronquiolite (taquipnéia, respiração superficial, aumento de esforço respiratório, febre, tosse produtiva, expiração prolongada, hiperinsuflação pulmonar, dispnéia e crises de sibilância)[1-3].

Trata-se de uma das doenças mais comuns entre crianças em seus dois primeiros anos de vida, tem caráter sazonal, e apresenta a maior taxa mundial de hospitalização em crianças[1]. Estudos recentes tem demonstrado aumento na taxa de procura por atendimento e hospitalização devido a bronquiolite[4].

A necessidade de hospitalização se deve ao agravamento dos sinais clínicos da bronquiolite, podendo evoluir para insuficiência respiratória, neste caso, é necessário instituir medidas que possibilitem o suporte ventilatório adequado para suprir as demandas do paciente, e a ventilação mecânica não invasiva (VNI) tem, cada vez mais, se tornado uma alternativa a intubação endotraqueal (IET), visto que esta última está associada ao maior número de complicações e maior permanência em unidade de terapia intensiva (UTI)[5].

A VNI é a aplicação de pressão positiva nas vias aéreas do paciente por meio de interface não invasiva[5] e vem sendo foco de estudo já há algum tempo, dessa forma, o objetivo desta revisão de literatura é identificar o desfecho da aplicação de VNI em crianças com bronquiolite.

MATERIAIS E MÉTODO

Este estudo consiste em uma revisão da literatura sobre o desfecho da aplicação de VNI na bronquiolite. Desta forma, foram determinadas as palavras chave de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde – DeCS, sendo elas: Noninvasive ventilation; Bronchiolitis. O único operador booleano utilizado para a combinação dos termos da pesquisa foi "*AND*".

Foi realizada busca eletrônica de artigos indexados nas bases de dados BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), *Cochrane Library, PEDro, Pubmed, Scielo e Science Direct*. Não houve restrição quanto ao período de publicação, portanto foram selecionados todos os artigos disponíveis até a data da busca, que encerrou-se em janeiro de 2019.

Adotou-se como critérios de inclusão artigos originais, publicados nos idiomas português ou inglês, selecionados por'' pesquisa direta. Foram excluídos artigos duplicados, que não atendiam a proposta do estudo ou que não respondiam ao problema da pesquisa.

A partir da leitura dos títulos, alguns artigos foram selecionados para a leitura dos resumos (*abstracts*), e os estudos que contemplaram os critérios de inclusão tiveram seu conteúdo analisado na íntegra de forma cega e independente por dois avaliadores que, posteriormente, os sumarizaram em uma tabela para melhor visualização dos resultados. As discordâncias de análise dos artigos foram resolvidas por consenso pelos dois avaliadores.

Os dados foram compilados e analisados com software SPSS® (v.23.0, Chicago, IL Statistical Package for the Social Sciences). Para verificar o tipo de distribuição dos dados contínuos, foi realizado o teste Kolmogorov-Smirnov com correção de Lilliefors. As variáveis contínuas com distribuições gaussianas normais foram analisadas através do teste t de student. Para as variáveis categóricas foram utilizados o teste do qui-quadrado e/ou exato de Fisher, conforme recomendado. Foram utilizadas medidas de efeitos como Risco Relativo (RR), com intervalos de 95% de confiança (IC 95%). Todos os testes empregados foram bilaterais e os valores de *p* inferiores a 0,05 foram considerados significativos.

RESULTADOS

De um total de 1.192 artigos encontrados nas bases de dados, 11 foram selecionados para inclusão final no presente estudo. A Figura 1 apresenta a estratégia de seleção utilizada na busca.

Considerando apenas os estudos selecionados, houve uma média de 2,2 artigos publicados por ano, com um desvio padrão de 0,83, sendo que o mínimo foi de um artigo em 2008 e o máximo foram três nos anos de 2017 e 2018.

Os estudos foram realizados em sua maioria na Europa. Em relação ao delineamento, a maioria dos artigos inclusos (6) tratavam-se de estudos retrospectivos, apenas 3 tratavam-se de ensaios clínicos, 1 era caso controle e 1 descritivo prospectivo.

As pesquisas apresentaram grande variabilidade em relação ao tamanho da amostra incluindo de 16 a 7.111 indivíduos, sendo que a soma dos números amostrais das pesquisas totalizou 9.020 crianças, que eram em sua maioria do sexo masculino, com idade inferior a 1 ano de vida.

A sumarização dos estudos inclusos encontra-se na Tabela 1. Um total de 11 artigos analisaram a aplicação da VNI na bronquiolite, no entanto quatro abordaram aspectos clínicos gerais e apenas sete relataram o índice de sucesso ou falha, respondendo a pergunta desta pesquisa.

Os sete artigos que abordaram o desfecho da VNI totalizaram um número amostral de 726 pacientes, sendo a média 104 (mínimo de 15 e máximo de 285). Na Figura 2 comparou-se a diferença de médias entre os pacientes que falharam versus os que obtiveram sucesso na VNI. Apesar das médias variarem (sucesso 88,5 versus falha 15,1) não foi observada diferença estatisticamente significativa (p=0,08).

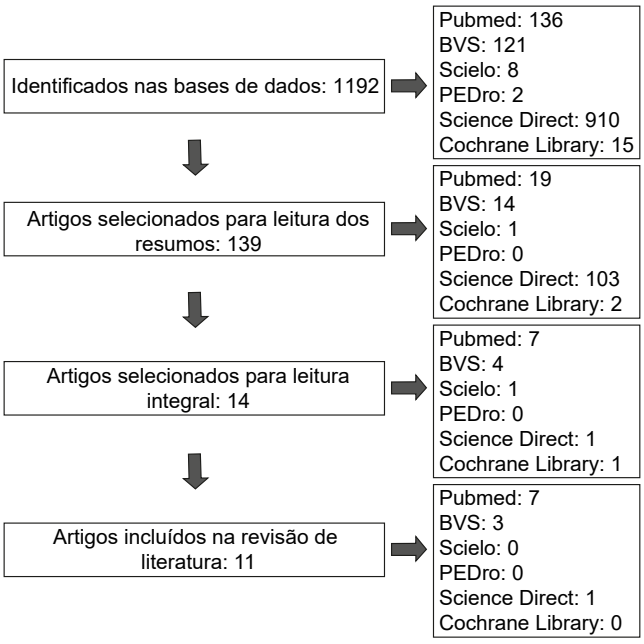

Figura 1: Estratégia de seleção dos artigos avaliados no presente estudo.

Tabela 1: Caracterização dos estudos incluídos na presente revisão

Autor / Ano	Delineamento	n	Método	Principais resultados
Javouhey et al.[6] 2008	Estudo retrospectivo	80	Comparação de dois períodos: 2003 a 2004, onde utilizou-se apenas VM (período VM) e 2004 a 2005 onde a VNI foi o tratamento de primeira escolha (período VNI).	No período VM foi registrado maior número de meninos (p <0,05) e de apnéias na admissão (p <0,01). Durante o período VNI houve redução de VM (p <0,001) e uso de antibióticos (p <0,01), não foram registrados casos de PAV (p <0,05). No período VNI 10 crianças (37%) precisaram oxigênio suplementar por mais 8 dias comparado a 33 crianças (65%) no grupo VM (p <0,05). O tempo de permanência hospitalar e duração da ventilação foram similares. Das 15 crianças que utilizaram VNI, 5 falharam (2 co-infecção por bactéria pulmonar, 1 infecção urinária, 2 prematuras cardíacas).
Ganu et al.[7] 2012	Estudo de coorte retrospectivo	520	Revisão da base de dados de uma UTI pediátrica em busca de pacientes admitidos por bronquiolite no período compreendido entre janeiro de 2000 e dezembro de 2009.	De um total de 285 pacientes que utilizaram VNI, 237 (83,2%) obtiveram sucesso, e 48 (16,8%) falharam. O tempo de permanência na UTI é menor nos pacientes submetidos apenas à VNI (2,38 + 2,43 dias) comparado aos pacientes em VM (5,19 + 6,34 dias) ou aqueles que falharam a VNI e necessitaram VM (8,41 + 3,44 dias). Na falha da VNI há maior presença do vírus sincicial respiratório (p=0,002) e de comorbidade (p=0,009). O uso de VNI aumentou (2,8% ao ano) com declínio de VM (1,9% ao ano) (p=0,002). A taxa de falha de VNI decaiu de 31,8 para 13,5% durante o estudo.
Soilly et al.[8] 2012	Estudo retrospectivo	467	Descrição da população de crianças admitidas em UTIs por bronquiolite entre 2005 e 2006 na França e verificação de concordância destes com uma base de dados nacional.	Menor idade gestacional é um fator de risco independente para VM (p=0,0003). Presença de vírus sincicial respiratório é fator de risco independente para uso de CPAP (p=0,0280). Dados sobre o desfecho da VNI não foram apresentados.

Continua...

Tabela 1: Continuação

Autor / Ano	Delineamento	n	Método	Principais resultados
Wolfer et al.[9] 2015	Estudo multicêntrico de coorte retrospectiva	7.111	Evolução de aspectos da VNI em crianças admitidas em treze UTIs Italianas durante 5 anos (2006-2012).	De um total de 7.111 crianças admitidas, 630 utilizaram VNI (585 como primeira escolha e as demais pós extubação). 117 crianças (24,22%) tinham diagnóstico de bronquiolite, destas 9 (7,7%) falharam. Não foram relatados outros dados relacionados a bronquiolite neste estudo, já que seu objetivo não era voltado especificamente a esta patologia.
Del Castillo et al.[10] 2015	Estudo observacional retrospectivo	196	Comparação da evolução do uso de VNI e VM por dois períodos iguais de seis anos (2001 a 2006 e 2007 a 2012) em pacientes com bronquiolite.	No último período houve aumento no uso de VNI (de 79,4 para 100%, com p <0,001), redução da necessidade de VM (de 46 para 22,6%, com p <0,001), e menor tempo de permanência na UTI (p=0,040). Pacientes submetidos a VM tiveram maior mortalidade em relação aos que utilizaram apenas VNI (p <0,001).
Pedersen et al.[11] 2017	Estudo retrospectivo	49	Comparação de CPAP e cânula nasal de alto fluxo para o tratamento da bronquiolite (2013 a 2015).	27 crianças foram tratadas com CPAP e 22 com cânula nasal de alto fluxo, destas mais da metade falhou necessitando transferência para o grupo CPAP (p <0,001). A FR diminuiu mais rapidamente no grupo CPAP (p <0,05), houve diferença significativa na FiO2 entre os grupos (p <0,01), sendo que no grupo da cânula nasal de alto fluxo precisou ser aumentado durante as 12 primeiras horas.
Flores-González et al.[12] 2017	Estudo prospectivo multicêntrico	262	Descrição epidemiológica e do manejo terapêutico de pacientes internados em UTIs da Espanha no período compreendido entre 2014 e 2015.	O suporte ventilatório ofertado de forma isolada ou combinada foi: oxigenioterapia em 199 pacientes (76%), helióx em 7 pacientes (2,7%), cânula nasal de alto fluxo em 35 pacientes (13,5%), VNI em 198 pacientes (75,6%) e VM em 64 pacientes (24,4). Entre os pacientes que necessitaram de VM, 32 (65,6%) receberam previamente algum tipo de suporte respiratório não invasivo e falharam, sendo a cânula nasal de alto fluxo em 2 pacientes (6,3%), a VNI em 11 pacientes (34,2%) e modalidades combinadas em 8 pacientes (25%). O tempo de internação na UTI foi maior nos pacientes que necessitaram de VM (10 dias, 4-46) do que naqueles que não necessitaram (6 dias, 1-21) (p <0,001). O tempo de permanência foi menor nos pacientes que utilizaram VNI (6 dias, 2-21) do que naqueles que não utilizaram (10 dias, 4-46) (p <0,0001).
Milési et al.[13] 2017	Ensaio clínico randomizado multicêntrico	142	Comparação do uso de 7cmH2O em CPAP com fluxo de oxigênio à 2L/Kg/min na cânula nasal de alto fluxo em crianças de 6 meses de idade com bronquiolite quanto ao desfecho de falha em 24h, taxa de sucesso, tempo de permanência, entre outros (11/2014- 03/2015).	Houve falha em 22 de 71 crianças (31%) no grupo CPAP e 36 de 71 crianças (50,7%) no grupo cânula nasal de alto fluxo, diferença no risco de falha 19% (95% CI-35 para 3%) não permitiu concluir sobre a não inferioridade da cânula nasal de alto fluxo. A análise de superioridade demonstrou risco relativo de sucesso 1,63 (95% CI 1,02 – 2,63) maior com VNI. Os demais dados não apresentaram diferença estatística entre os grupos.
Mecklin et al.[14] 2018	Estudo caso-controle	105	Avaliação da intervenção para bronquiolite em UTI durante 16 anos (2000 a 2015).	A VNI foi o suporte ventilatório de primeira escolha em 24 (23%) crianças, e 5 (21%) falharam necessitando VM.

Continua...

Tabela 1: Continuação

Autor / Ano	Delineamento	n	Método	Principais resultados
Mayordomo-Colunga et al.[15] 2018	Estudo prospectivo, randomizado cruzado.	16	Mensuração em 30, 60, 90 e 120 min da escala clínica modificada para pontuação de asma, FC, FR, FiO2 e SpO2,	A escala clínica modificada para pontuação de asma no grupo capacete Helmet foi de 4,8 + 1 para 3 + 0,6 aos 60 min (p <0,001) e para 2,7 + 1,7 aos 120 min (p <0,001), já no grupo pronga nasal o decréscimo foi de 4,2 + 0,9 para 2,8 + 0,9 aos 60 min (p <0,001) e para 2,9 + 0,9 aos 120 min (p <0,001). A frequência cardíaca diminuiu no grupo pronga nasal em 30min.
			e uso de sedação. Comparação da eficácia da oferta de VNI por pronga nasal a capacete de Helmet.	A frequência respiratória apresentou redução significativa aos 90 min no grupo capacete de Helmet (p <0,033), enquanto que no grupo pronga nasal isso só ocorreu depois de 6 horas (p <0,01). Não foram encontrados valores significativos para a avaliação de uso de sedação, FiO2 e SpO2. Ao comparar a eficácia das técnicas não foram encontrados valores significativos para as variáveis avaliadas. Ocorreram 6 falhas de VNI, sendo 3 em cada grupo.
Lal et al.[16] 2018	Ensaio clínico controlado e randomizado	72	Comparação da FR, score de gravidade modificado da Sociedade de Pediatria da Nova Zelândia e Escore de Silverman-Anderson entre dois grupos (CPAP x tratamento padrão) após uma hora de tratamento em pacientes com bronquiolite (11/2014 a 03/2016).	No grupo CPAP 14 de 32 paciente apresentaram melhora significativa da FR (decréscimo) comparado a 5 de 35 pacientes do grupo tratamento padrão (p=0,008). As médias (DP) da FR [8,0 (5,8) vs 5,1 (4,0), p=0,02], Escore de Silverman-Anderson [0,78 (0,87) vs 0,39 (0,73), p=0,029] e Escore de gravidade modificado da Sociedade de Pediatria da Nova Zelândia [2,5 (3,02) vs 1,08 (1,3), p=0,012] foram significativamente diferentes entre o grupo CPAP e tratamento padrão consecutivamente.

VM: Ventilação mecânica invasiva; VNI: Ventilação mecânica não invasiva; UTI: Unidade de terapia intensiva; CPAP: Pressão positiva contínua nas vias aéreas; FC: Frequência cardíaca; FiO2: Fração inspirada de oxigênio; FR: Frequência respiratória; PAV: Pneumonia associada a ventilação; SpO2: Saturação periférica de oxigênio.

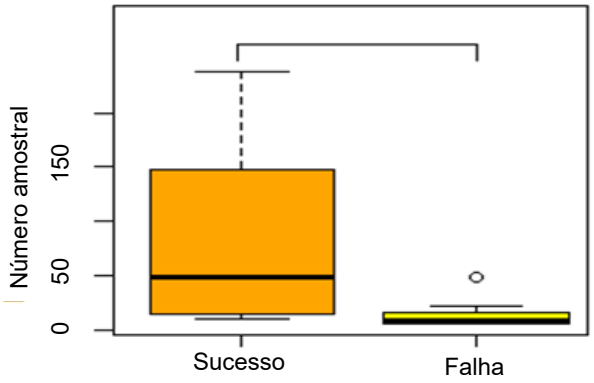

Figura 2: Representação gráfica dos dados de sucesso versus falhas na VNI oriundos dos estudos revisados.

Comparou-se o estudo Ganu et al.[7] com os demais de forma isolada, visto que foi este o trabalho que apresentou maior número de falha, desta forma, objetivou-se verificar em quantas vezes era maior o riscos de falha nos pacientes do estudo de Ganu et al.[7]. Estes dados são apresentados na Tabela 2.

Nos artigos avaliados, a prevalência geral de falha na VNI foi de 11,5%. O artigo de Ganu et al.[7]

apresentou valor significativo para a associação de falha na VNI quando comparado à: Milési et al.[13] (*p* <0,01); Flores-González et al.[12] (*p* <0,001); Wolfer et al.[9] (*p*=0,02) e Mayordomo-Colunga et al.[15] (*p* <0,01). Sendo que apresentou três vezes mais chances de falha na VNI em relação à Flores-González et al.[12]

Tabela 2: Comparação do risco de falha entre o estudo de Ganu et al.7e os demais artigos de forma isolada.

Estudos	Ano	n total	Falha VNI		Sucesso VNI		RR (IC95%)	Valor de *p**
			n	%	n	%		
Ganu et al.[7]	2012	285	48	17	237	83	0,54 (0,35 – 0,83)	**<0,01**
Milési et al.[13]	2017	71	22	31	49	69	1,00 ref.**	
Ganu et al.[7]	2012	285	48	17	237	83	3,03 (1,61 – 5,68)	**<0,01**
Flores-González et al.[12]	2017	198	11	5,5	187	94,5	1,00 ref.**	
Ganu et al.[7]	2012	285	48	17	237	83	2,18 (1,11 – 4,31)	**0,02**
Wolfer et al.[9]	2015	117	9	10,5	108	89,5	1,00 ref.**	
Ganu et al.[7]	2012	285	48	17	237	83	0,50 (0,23 – 1,08)	**0,07*** **
Javouhey et al.[6]	2008	15	5	33	10	77	1,00 ref.**	
Ganu et al.[7]	2012	285	48	17	237	83	0,80 (0,35 – 1,83)	0,61***
Mecklin et al.[14]	2018	24	5	21	19	79	1,00 ref.**	
Ganu et al.[7]	2012	285	48	17	237	83	0,23 (0,16 – 0,33)	**<0,01**
Mayordomo-Colunga et al.[15]	2018	16	6	37,5	10	62,5	1,00 ref.**	

RR: Risco Relativo; *Em negrito resultados estatisticamente significativos; **Ref. categoria de referência; ***Teste exato de Fisher.

DISCUSSÃO

Incluíram-se, nesta revisão, 11 artigos oriundos de diversas partes do mundo e publicados em distintos periódicos. Os estudos são apresentados com diferentes delineamentos de pesquisa e importantes resultados quanto aos desfechos da VNI na bronquiolite.

A redução da necessidade de ventilação mecânica invasiva (VM) foi descrita por dois estudos[6,10] o que vem ao encontro do aumento na utilização da VNI relatada por Ganu et al.[7] e também por Del Castillo et al.[10], este último ainda afirma que houve menor mortalidade em pacientes submetidos apenas a VNI em relação aos que necessitaram VM[10]. Além destes, Florez-Gonzales et al.[11] ao apresentar dados sobre pacientes internados em UTIs espanholas, aponta o uso de VNI como o segundo manejo terapêutico mais comum, ficando atrás apenas da oxigenioterapia.

O estudo de Javouhey et al.[6] comparou um período onde os pacientes foram submetidos a VM, e um segundo período onde a VNI foi o tratamento de primeira escolha, não encontrou diferença significativa em relação ao tempo de permanência hospitalar, o que discorda de outros estudos em que os pacientes submetidos a VNI tiveram redução significativa no tempo de permanência em UTI[7,10,12]. A discordância entre os resultados pode estar relacionada com a diferença no período em que os estudos foram realizados.

A frequência respiratória (FR) foi avaliada em estudos que buscavam comparar a eficácia em dois tratamentos distintos. Ao comparar a aplicação de VNI no modo CPAP à cânula nasal de alto fluxo[11], o primeiro obteve resposta significativa de forma mais eficaz, corroborando aos achados de Lal et al.[16] que comparou o uso de CPAP ao tratamento padrão. Já Mayordomo-Colungs et al.[15] aplicou VNI por duas interfaces diferentes, a pronga nasal e o capacete de Helmet, e demonstrou que no segundo grupo as respostas significativas ocorrem de forma mais rápida.

Os parâmetros ventilatórios não foram apresentados na maioria dos estudos, porém a maior limitação deste estudo deve-se ao fato de haver grande variabilidade em relação aos objetivos dos artigos selecionados, entre eles, a comparação de diferentes técnicas e a descrição dos tratamentos empregados. Não foram encontrados estudos comparando modos ventilatório (CPAP x BIPAP).

O principal desfecho da VNI (sucesso ou falha), foi avaliado por sete dos onze artigos selecionados, e a prevalência geral de falha foi de 11,5%, o que é considerada alta prevalência segundo a Organização Mundial da Saúde.

Apesar do aumento de produções científicas demonstrando a eficácia da VNI, a lacuna frente como melhor utilizar esta técnica em crianças com bronquiolite permanece. Sugerem-se novos estudos comparando diferentes modos ventilatórios e interfaces a fim de reduzir a prevalência do desfecho de falha na VNI.

Conclui-se que o desfecho de falha na aplicação de ventilação não invasiva em crianças com bronquiolite ainda tem alta prevalência (11,5%), no entanto, os estudos encontraram diferentes benefícios advindos do incremento em sua aplicação (redução da necessidade de ventilação mecânica invasiva, menor tempo de permanência em UTI, redução da mortalidade, melhora da frequência respiratória e da fração inspirada de oxigênio), justificando a continuidade do seu uso em crianças com bronquiolite.

REFERÊNCIAS

1. Midulla F, Nenna R. Bronchiolitis in infants and wheeze in preschool children. *Breathe*. 2011;8:32-7.

2. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118(4):1774-93.

3. Sarmento GJV, Carvalho FA, Peixe AAF. *Fisioterapia respiratória em pediatria e neonatologia*. 2 ed. São Paulo: Manole; 2011.

4. Rivera-Sepulveda A, Garcia-Rivera EJ. Epidemiology of bronchiolitis: a description of emergency department visits and hospitalizations in Puerto Rico, 2010-2014. *Trop Med Health*. 2017;45:24.

5. Yaman A, Kendirli T, Ödek Ç, Ateş C, Taşyapar N, Güneş M, et al. Efficacy of noninvasive mechanical ventilation in prevention of intubation and reintubation in the pediatric intensive care unit. *J Crit Care*. 2016;32:175-81.

6. Javouhey E, Barats A, Richard N, Stamm D, Floret D. Non-invasive ventilation as primary ventilatory support for infants with severe bronchiolitis. *Intensive Care Med*. 2008;34(9):1608-14.

7. Ganu SS, Gautam A, Wilkins B, Egan J. Increase in use of non-invasive ventilation for infants with severe bronchiolitis is associated with decline in intubation rates over a decade. *Intensive Care Med*. 2012;38(7):1177-83.

8. Soilly AL, Ferdynus C, Desplanches O, Grimaldi M, Gouyon JB. Paediatric intensive care admissions for respiratory syncytial virus bronchiolitis in France: results of a retrospective survey and evaluation of the validity of a medical information system programme. *Epidemiol Infect*. 2012;140(4):608-16.

9. Wolfler A, Calderini E, Iannella E, Conti G, Biban P, Dolcini A, et al. Network of pediatric intensive care unit study group – evolution of noninvasive mechanical ventilation use: a cohort study among italian PICUs. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(5):418-27.

10. Castillo BT, Lafever SNF, Sanguos CL, Sánchez LDC, Silva MS, Cid JL-H. Evolution of non-invasive ventilation in acute bronchiolitis. *An Pediatr (Barc)*. 2015;83(2):117-22.

11. Pedersen MB, Vahlkvist S. Comparison of CPAP and HFNC in Management of Bronchiolitis in Infants and Young Children. *Children (Basel)*. 2017;4(4):28.

12. Flores-González JC, Mayordomo-Colunga J, Jordan I, Miras-Veiga A, Montero- Valladares C, Olmedilla-Jodar M, et al. Prospective multicentre study on the epidemiology and current therapeutic management of severe bronchiolitis in Spain. *Biomed Res Int*. 2017;2017:2565397.

13. Milési C, Essouri S, Pouyau R, Liet JM, Afanetti M, Portefaix A, et al. High flow nasal cannula (HFNC) versus nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) for the initial respiratory management of acute viral bronchiolitis in young infants: a multicenter randomized controlled trial (Tramontane study). *Intensive Care Med*. 2017;43(2):209-16.

14. Mecklin M, Heikkilä P, Korppi M. The change in management of bronchiolitis in the intensive care unit between 2000 and 2015. *Eur J Pediatr*. 2018;177(7):1131-7.

15. Mayordomo-Colunga J, Rey C, Medina A, Martínez-Camblor P, Vivanco-Allende A, Concha A. Helmet versus nasal-prong CPAP in infants with acute bronchiolitis. *Respir Care*. 2018;63(4):455-63.

16. Lal SN, Kaur J, Anthwal P, Goyal K, Bahl P, Puliyel JM. Nasal continuous positive airway pressure in bronchiolitis: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr*. 2018;55(1):27-30.

Recebido: 5 set, 2020
Aceito: 29 dez, 2020

https://doi.org/10.22491/2357-9730.101603

BPAN manifesting with febrile seizures and language delay:a case report from Brazil

Maria Cecília de Mattos Alves Silva[1], Thayane Rosas Batista Rezende[1], Zumira Aparecida Carneiro[1], Charles Marques Lourenço[1,2]

ABSTRACT

Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) is a complex group of hereditary progressive neurodegenerative diseases characterized by deposition of iron in the basal ganglia. Twelve genetic forms of this disorder have been identified in previous studies. Though they have different inheritance mechanisms all are usually associated with abnormal brain MRI findings. One of NBIA types is an X-linked disorder known as Beta-propeller Protein Associated Neurodegeneration (BPAN). Herein we describe the case of a 4-year-old girl with 2 episodes of febrile seizures, a brain MRI showing nonspecific hyperintense signal in the dentate nucleus area, and delays in language and communication development. Her diagnosis was made based on a genetic evaluation where exome sequencing revealed a mutation in the position chrX:48.933.022 region of the WDR45 gene. The literature describes different clinical presentations for BPAN, each with a different prognosis, suggesting a wide range of possible symptoms of BPAN, including mild cognitive delay and even epileptic encephalopathy (EE).

Keywords: *Febrile seizures; NBIA; BPAN; WDR45 mutation*

Clin Biomed Res. 2021;41(1):91-93

1 Faculdade de Medicina, Centro Universitário Estácio de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto, SP, Brasil.

2 Centro Paulista de Diagnóstico, Pesquisa e Treinamento (CPDP), Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Corresponding author:
Charles Marques Lourenço
charlesgenetica@gmail.com
Faculdade de Medicina, Centro Universitário Estácio de Ribeirão Preto: Rua Abrahão Issa Halach, 980. 14096-160, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

INTRODUCTION

Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) is a group of hereditary neurodegenerative diseases characterized by iron deposition in the basal ganglia[1]. NBIA has heterogenous clinical manifestation, but often presents with movement disorders such as parkinsonism and dystonia. Brain magnetic resonance imaging (MRI) of patients with these conditions usually shows abnormal findings. To date, twelve NBI syndromes have been identified, with inheritance patters including autosomal dominant, recessive, and as identified in a recent study, X-linked[1-4].

Kruer and coworkers (2012) described a novel type of NBIA manifesting as intellectual disability in early childhood[1,5]. The clinical condition remains stable in the second and third decades of life, before entering a phase of progressive neurological and cognitive decline[1,5,6]. Brain MRI findings associates with this syndrome include iron accumulation specifically in the substantia nigra, in addition to global cerebral atrophy[1,7].

Due to its clinical course, this disease was originally named Static Encephalopathy of childhood with Neurodegeneration in Adulthood (SENDA)[1]. Further studies showed that the condition was caused by a heterozygous mutation in the Xp11.23 region of the WDR45 gene[1]. Since this gene encodes a protein associated with autophagy, the name of the condition was changed to Beta-propeller Protein Associated Neurodegeneration (BPAN)[1,3,8].

Herein we report the case of a female Brazilian patient harboring a mutation in the WDR45 gene whose first clinical manifestations were febrile seizures and language delay.

CC BY

CASE REPORT

The patient was a 4-year-old female, born to healthy and non-consanguineous parents, presenting language delay.

She was born by cesarean delivery after an uneventful pregnancy, with normal anthropometric measurements at birth. Developmental milestones were reported to be normal although language delay was present (spoke her first words at 7 months, with no further improvements).

The patient presented two episodes of febrile seizures: at 17 months and at 2 years and 2 months. After her second febrile seizure, a brain MRI showed nonspecific hyperintensity in the dentate nucleus area (Figure 1). Language delay was later confirmed by a speech therapist and misdiagnosed as speech apraxia.

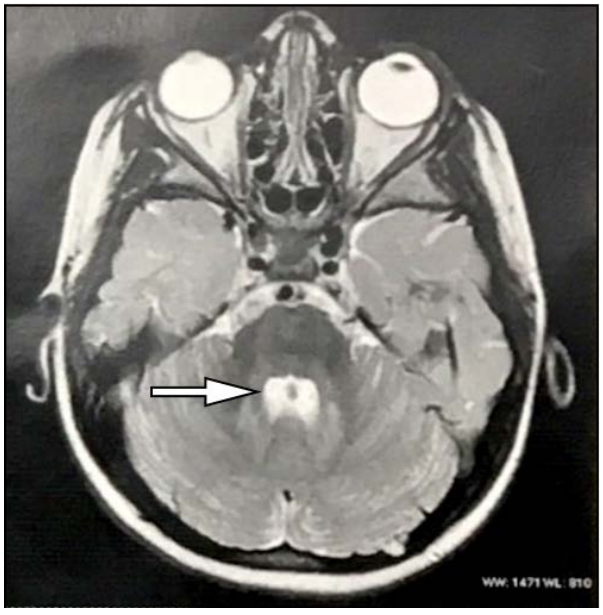

Figure 1: Observe nonspecific hypersignal in the dentate nucleus area on patient's Brain MRI (white arrow).

The patient underwent comprehensive clinical assessments, but no specific diagnosis was established. The possibility of an autism spectrum disorder was considered, but ultimately discarded due to preservation of social skills and lack of typical autism symptoms.

Subsequently, the patient was referred for genetic evaluation. Whole exome sequencing (WES) identified an intronic mutation in the WDR45 gene (c.830 + 1G > A) confirming the diagnosis of NBIA type 5, an X-linked NBIA subtype of the disorder.

The patient has since received rehabilitation treatment, but her language is limited to simple words: yes, no, "mama" (mother) and *"vovó"* (grandmother). She is currently enrolled in regular school, but is not at the same academic level as her classmates and has shown no improvement in the language. She has no motor deficits, and has shown no clinical deterioration and no further seizures.

DISCUSSION

According to the literature, the presentation of BPAN is characterized by developmental delayed, especially in language skills, followed by a period of stability and then a progressive decline with symptoms of neurodegeneration[1-15]. Many of the patients do not have an early MRI, as was observed in the present case, possibly because they are not suspected of having metabolic or genetic disorders.

In this case report, the patient's first MRI occurred after her second episode of febrile seizure. The investigation started due to the abnormal finding associated to her speech underdevelopment. Autism spectrum disorder was considered but soon discarded since the patient engaged in social interaction and did not meet other the clinical criteria for this condition. She is now under clinical observation, with no signs of neurological deterioration. Previous studies suggest that patients harboring mutations in the WDR45 gene usually show global neurological decline after the second decade of life[11].

There is no accurate epidemiological data on NBIA syndromes[5]. Gregory and colleagues (2004) estimated a population prevalence of 1-3/1.000.000, assuming low rates of misdiagnosis and missed cases. BPAN would account for an estimated 1% to 2% of these cases[1,12].

In 2016, Yuri A Zarate et al. reported a familial case of BPAN, supporting the existence of inherited variants and hemizygous germline variants which are non-lethal in males[13]. They described a 20-year-old boy with MRI's abnormalities and deletions in the WDR45 gene. His mother, sister and father were also tested, and the gene was present in the women. The boy was more severely affected than his relatives, presenting with epilepsy, global developmental delay and totally dependence[12]. Therefore, even though in our case the parents had no genetic mutations, it is important for parents to be tested to detect gonadal and germline mosaicism. A healthy woman might carry the gene and be more likely to pass on the mutation to her male children, resulting in a more severe debilitating condition.

The present findings can also be compared to those of Kyoto Takano et al., who described a 4-year-old male patient. The boy had remarkable developmental delay, non-syndromic epileptic encephalopathy (EE), and MRI evidence of a mild brain atrophy. He was born at 40 weeks and 1 day after an uneventful pregnancy, to unrelated parents with no family history of neurodevelopment disorders. His developmental delay was evident from an early age, but no abnormalities were observed on

initial MRI scans. Similar to our patient, he developed seizures at 14 months; however, these were not accompanied by fever, and were refractory to multiple antiepileptic drugs. The boy eventually showed global neurological deterioration, and was diagnosed with EE, a group of disorders characterized by intractable seizures that lead to sever cognitive deterioration. Moreover, he showed a *de novo* intronic hemizygous mutation in the WDR45 gene, identical to our patient, but with more severe neurological impairment[14].

While many patients have been described and diagnosed in the adulthood, Michelle Long *et al*. reported on an 18-year-old girl with a WDR45 mutation (c.251A > G, p.Asp84Gly) and pathognomonic MRI findings, but only mild cognitive delay and complete independency[15]. In other words, mutations in the WDR45 gene can result in different phenotypes.

These data demonstrate that neurodegenerative diseases can vary in terms of severity and clinical presentation at any age. It is therefore reasonable to suggest that children like our patient should have regular clinical monitoring to better predict the onset of the severe decline stage and verify whether early intervention can be effective.

Based on our case report and literature review, we suggest that BPAN be included as a differential diagnosis for neurological disorders in children with development delay who present with febrile seizures, or even seizures unaccompanied by fever.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Verhoeven WM, Egger JI, Koolen DA, Yntema H, Olgiati S, Breedveld GJ, et al. Beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN), a rare form of NBIA: novel mutations and neuropsychiatric phenotype in three adult patients. *Parkinsonism Relat Disodr*. 2014;20(3):332-6.
2. Di Meo I, Tiranti V. Classification and molecular pathogenesis of NBIA syndromes. *Euro J Paediatr Neurol*. 2018;22(2):272-84.
3. Hermann A, Kitzler HH, Pollack T, Biskup S, Krüger S, Funke C, et al. A case of beta-propeller protein-associated neurodegeneration due to a heterozygous deletion of WDR45. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2017;7:465.
4. Haack TB, Hogarth P, Gregory A, Prokisch H, Hayflick SJ. BPAN: the only X-linked dominant NBIA disorder. *Int Rev Neurobiol*. 2013;110:85-90.
5. Kruer MC, Boddaert N, Schneuder SA, Houlden HH, Bhatia KP, Gregory A, et al. Neuroimaging features of neurodegeneration with brain iron accumulation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33(3):407-14.
6. Hattingen E, Handke N, Cremer K, Hoffjan S, Kukuk GM. Clinical and imaging presentation of a patient with beta-propeller protein-associated neurodegeneration, a rare and sporadic form of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). *Clin Neuroradiol*. 2017;27(4):481-3.
7. Salomão RP, Pedroso JL, Gama MT, Dutra LA, Maciel RH, Godeiro-Junior C, et al. A diagnostic approach for neurodegeneration with brain iron accumulation: clinical features, genetics and brain imaging. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(7):587-96.
8. Kiriyama Y, Nochi H. The function of autophagy in neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*. 2015;16(11):26797-812.
9. Van Goethem G, Livingston JH, Warren D, Oojageer AJ, Rice GI, Crow YJ. Basal ganglia calcification in a patient with beta-propeller protein-associated neurodegeneration. *Pediatr Neurol*. 2014;51(6):843-45.
10. Schneider SA, Bhatia KP. Syndromes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Semin Pediatr Neurol*. 2012;19(2):57-66.
11. Tschentscher A, Dekomien G, Ross S, Cremer K, Kukuk GM, Epplen JT, et al. Analysis of the C19orf12 and WDR45 genes in patients with neurodegeneration with brain iron accumulation. *J Neurol Sci*. 2015;349(1-2):105-9.
12. Gregory AM, Hayflick SJ. Neurodegeneration with brain iron accumulation. Portland: *Orphanet Encyclopedia*; 2004 [cited 2021 Feb 10]. Available from: https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-NBIA.pdf
13. Zarate YA, Jones JR, Jones MA, Millan F, Juusola J, Vertino-Bell A, et al. Lessons from a pair of siblings with BPAN. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(7):1080-3.
14. Takano K, Goto K, Motobayashi M, Wakui K, Kawamura R, Yamaguchi T, et al. Early manifestations of epileptic encephalopathy, brain atrophy, and elevation of serum neuron specific enolase in a boy with beta-propeller protein-associated neurodegeneration. *Eur J Med Genet*. 2017;60(10):521-6.
15. Long M, Abdeen N, Geraghty MT, Hogarth P, Hayflick S, Venkateswaran S. Novel WDR45 mutation and pathognomonic BPAN imaging in a young female with mild cognitive delay. *Pediatrics*. 2015;136(3):e714-7.

Received: Apr. 3, 2020
Accepted: Apr. 9, 2020

Pseudoacalasia: um desafio diagnóstico

Pseudoachalasia: a diagnostic challenge

Gabriela Jungblut Schuh[1], João Edson Prediger[1], Sandra Jungblut Schuh[2], Rodrigo Soares de Souza Marques[3], Antônio Carlos Maciel[4]

Clin Biomed Res. 2021;41(1):92-94

1 Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Hospital Sanatório Partenon, Secretaria Estadual da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

3 Departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, Hospital Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

4 Departamento de Radiologia e Diagnóstico por Imagem, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:
Gabriela Jungblut Schuh
gschuh@hcpa.edu.br
Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
Rua Ramiro Barcelos, 2400.
90035-002, Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO

Pseudoacalasia se manifesta de forma semelhante à acalasia do esfíncter esofágico inferior (EEI). Corresponde a 2,4 a 4% dos casos que simulam acalasia[1]. Estima-se que cerca de 50% dos casos de pseudoacalasia correspondam a malignidade primária do esôfago e da junção gastroesofágica e 18% a malignidades secundárias como doença metastática[1,2]. Etiologias benignas também estão descritas. No presente trabalho apresentamos um caso de pseudoacalasia com ênfase nos aspectos radiológicos. Revisamos também aspectos clínicos e radiológicos que podem auxiliar no diagnóstico diferencial entre acalasia e pseudoacalasia.

***Palavras-chave**: Pseudoacalasia; neoplasias esofágicas; adenocarcinoma; disfagia; acalasia*

ABSTRACT

Pseudoachalasia is a condition that mimics idiopathic achalasia of the lower esophageal sphincter. It accounts for 2.4 to 4% of patients presenting with achalasia-like symptoms[1]. It is estimated that about 50% of cases of pseudoachalasia correspond to primary malignancies of the esophagus and the esophagogastric junction and 18% to secondary malignancies such as metastases[1,2]. Benign causes are also described. In this report we emphasize radiological findings of a case of pseudoachalasia. We also review clinical and radiological aspects that might be auxiliary in the differential diagnosis between achalasia and pseudoachalasia.

***Keywords**: Pseudoachalasia; esophageal neoplasms; adenocarcinoma; dysphagia; achalasia*

CASO CLÍNICO

Apresentamos imagens da radiografia contrastada e tomografia computadorizada de abdome de um paciente masculino, 57 anos, que apresentava disfagia, inicialmente para sólidos e posteriormente para líquidos, com piora progressiva em 7 meses e perda ponderal de 13 kg. Realizou duas endoscopias que demonstraram o afilamento da cárdia sem lesão mucosa. Rigidez da cárdia impediu a passagem do endoscópio. Realizou radiografia contrastada do esôfago (Figura 1) e após tomografia computadorizada (Figuras 2 e 3). O diagnóstico anatomopatológico foi de adenocarcinoma da junção esofagogástrica.

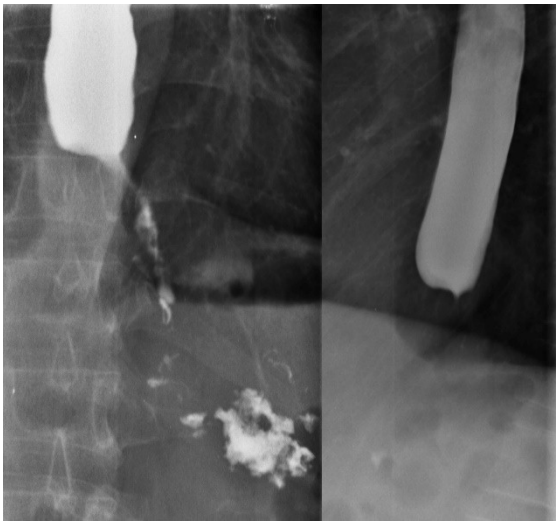

Figura 1: Radiografia contrastada com afilamento cônico, simétrico e com relevo mucoso liso da porção distal do esôfago, determinando estase do meio de contraste. A zona de afilamento é longa, com mais de 3,5 cm. A restrição ao fluxo do meio de contraste limita avaliação da extremidade distal. O diâmetro do esôfago tubular foi de aproximadamente 3,5 cm.

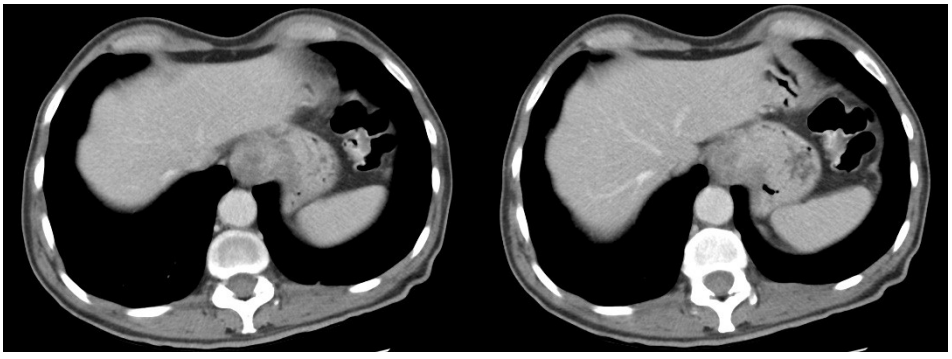

Figura 2: Tomografia computadorizada demonstrando espessamento parietal assimétrico na transição esofagogástrica.

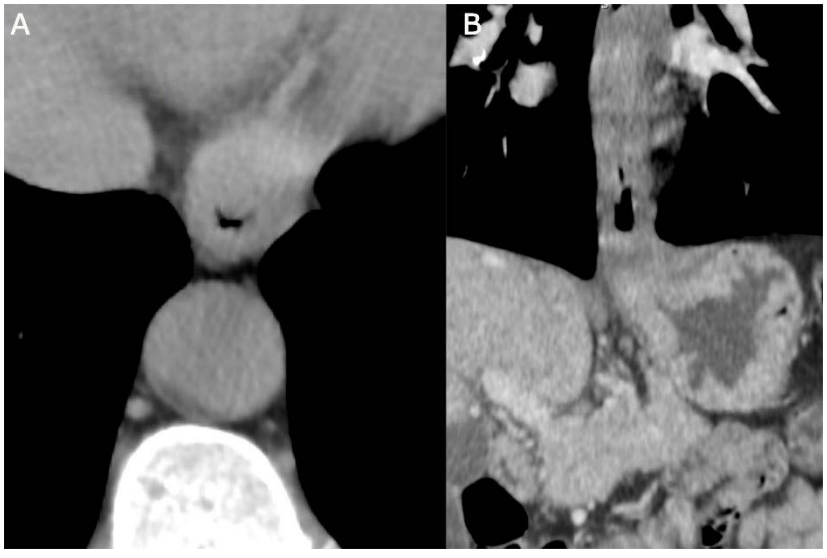

Figura 3: Tomografia computadorizada: A: Corte axial do esôfago distal com espessamento assimétrico; B: Reconstrução em coronal demonstrando espessamento que acomete a cárdia.

DISCUSSÃO

Acalasia é uma doença motora primária de etiologia desconhecida em que ocorre falência no relaxamento do esfíncter esofágico inferior. A pseudoacalasia assemelha-se à acalasia na sua apresentação clínica, radiológica e endoscópica, sendo frequentemente muito difícil de distingui-la de acalasia na avaliação de rotina.

Idade avançada (≥ 55 anos), curto tempo de sintomas (≤ 12 meses), perda de peso significativa (≥ 10kg) e dificuldade de passar endoscópio na junção esofagogástrica são fatores suspeitos para pseudoacalasia associada à malignidade. Considerando apenas os fatores de risco clínicos acima expostos, Ponds e colaboradores observaram que 88% dos pacientes com pseudoacalasia maligna possuíam 2 ou mais destes fatores comparado aos 25% encontrados no grupo de acalasia[2].

Aspectos radiológicos auxiliares na diferenciação de acalasia de pseudoacalasia no exame contrastado são o comprimento do segmento estreitado do esôfago distal, o qual é frequentemente < 3,5 cm na acalasia enquanto na pseudoacalasia é > 3,5 cm, e o grau de dilatação esofágica acima do segmento estreito, o qual é usualmente > 4 cm na acalasia devido ao longo tempo de obstrução enquanto que na pseudoacalasia é < 4 cm[1].

Em casos de pseudoacalasia a tomografia computadorizada pode demonstrar espessamento assimétrico da parede esofágica (como no caso apresentado), massa ao redor da junção gastroesofágica, envolvimento linfonodal e disseminação regional e metastática[1].

Autores utilizam a expressão síndrome de acalasia ao se referirem a sinais e sintomas comuns entre acalasia e pseudoacalasia[3]. Apesar dos aspectos clínicos, radiológicos e endoscópicos se assemelharem nas diferentes patologias, diferenciá-las têm implicações no tratamento e prognóstico dos pacientes.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram que não tem conflito de interesse. Os dados utilizados neste relato estão de acordo com os preceitos éticos da instituição e foram aprovados pelo comitê de ética em pesquisa da ISCMPA.

REFERÊNCIAS

1. Abubakar U1, Bashir MB, Kesieme EB. Pseudoachalasia: A review. *Niger J Clin Pract*. 2016;19(3):303-7.
2. Ponds FA, van Raath MI, Mohamed SMM, Smout AJPM, Bredenoord AJ. Diagnostic features of malignancy-associated pseudoachalasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(11):1449-58.
3. Carlson DA, Kahrilas PJ. Editorial: when to be suspicious of malignancy-associated pseudoachalasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(2):198.

Recebido: 12 maio, 2020
Aceito: 18 nov, 2020

Morte e morrer em tempos de COVID-19

Death and dying in times of COVID-19

José Roberto Goldim[1], Márcia Santana Fernandes[1]

RESUMO

A pandemia da COVID-19 está tendo impactos em toda a sociedade humana. Muitas questões antes abordadas no plano individual pela Bioética agora tem o desafio de ter o seu enfoque ampliado para toda a sociedade. É uma grande provocação que as diversas áreas estão buscando responder adequadamente em meio a cenários desconhecidos ou incertos. A reflexão sobre os temas envolvidos nas questões da morte e do morrer são fundamentais e devem ser realizadas.

***Palavras-chave**: Bioética; morte; direito a morrer; futilidade médica*

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic is having an impact on human society as a whole. Many issues previously addressed at the individual level by bioethics now face the challenge of having their focus expanded to the society level. It is a great challenge that different areas are trying to adequately respond to in the midst of unknown or uncertain scenarios. Reflecting on the topics involved in the issues of death and dying is crucial and must be carried out.

***Keywords**: Bioethics; death; right to die; medical futility*

Clin Biomed Res. 2021;41(1):95-99

1 Laboratório de Pesquisa em Bioética e Ética na Ciência (LAPEBEC), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:
José Roberto Goldim
jgoldim@hcpa.edu.br
Laboratório de Pesquisa em Bioética e Ética na Ciência, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos 2350, Bloco C, 6 andar
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

O IMPACTO DA MORTE

A pandemia da COVID-19 colocou toda a população mundial em uma situação de vulnerabilidade nunca vista anteriormente. Nem a pandemia de influenza, em 2009, trouxe tamanha sensação[1]. Não há refúgio seguro. Talvez o maior medo associado à pandemia da COVID-19 é a morte.

O número de mortos foi crescendo e acabou assumindo valores impressionantes. No início da pandemia, os números da China eram temidos. A China, ao longo de toda a pandemia, teve pouco mais de 4,8 mil pessoas mortas. Neste período mesmo período, no Brasil morreram mais de 250 mil pessoas e no mundo 2,5 milhões de pessoas[2].

Estes valores, que inicialmente assustavam a todos, com o passar do tempo e a continuidade do crescimento, foram sendo banalizados quanto ao seu impacto. A Lei de Shannon, proposta em 1948, para explicar matematicamente os processos de comunicação, pode ser útil para buscar um melhor entendimento. Esta lei propõe que existe uma relação inversamente proporcional entre o impacto de uma informação e a sua frequência. Ou seja, na medida em que a frequência de uma informação aumenta, o seu impacto inicial diminui[3]. As informações sobre as mortes ocorridas, que antes geravam discussões e ansiedade, que eram personalizadas, passaram a ser apenas dados que se acumulam. Nos telejornais este número é uma mera atualização diária de um terrível placar, mas que é rápida, e na maioria das vezes, insensivelmente, transmitido. O comentário de Kurt Tucholsky, feito primeiramente em uma publicação de 1925, ainda sob o impacto das mortes ocorridas na primeira guerra mundial – "A morte de uma pessoa: é uma catástrofe. 100 mil mortes: isso é uma estatística!" – é de uma atualidade impressionante[4].

A MORTE E A SITUAÇÃO DE RECUSOS ESCASSOS

Muitos temas associados à morte exigiram reflexão e esclarecimento ao longo da pandemia. A reflexão passa pela necessidade de ter que alocar recursos escassos. Os processos e os critérios de triagem de pacientes foram pensados, inicialmente, para situações de medicina de guerra e de catástrofes[5]. São processos que visam o bem de conjunto um de pessoas, e não de cada pessoa em particular. Em várias publicações leigas e científicas ocorreram ambiguidades e confusões na utilização de conceitos essenciais à sua compreensão adequada.

A utilização de critérios defensáveis, desde o ponto de vista técnico, ético e social, para a alocação de recursos escassos, foi uma necessidade para o enfrentamento de situações críticas ocorridas durante a pandemia em diferentes regiões ou países.

A utilização isolada de critérios demográficos, como a idade dos pacientes, que serviu de base para a alocação de leitos de Unidades de Tratamento Intensivo (UTI), foi extremamente criticada. Este critério foi discriminatório ao transformar uma diferença etária em desigualdade de acesso. Foi supostamente um critério utilitarista utilizando uma medida teórica e despersonalizada como o critério Qualy, ou seja, anos de vida com qualidade. A idade, assim como qualquer outro critério isolado, é sempre questionável[6].

Por outro lado, alguns autores confundiram a situação dos pacientes que não tiverem acesso aos recursos necessários com a realização de eutanásia passiva. A eutanásia ocorre quando alguém, muitas vezes um profissional de saúde, intencionalmente abrevia a vida de um paciente. A eutanásia passiva é aquela que ocorre pela não administração de um determinado procedimento terapêutico necessário à manutenção da vida do paciente por motivos de sofrimento insuportável e por solicitação da própria pessoa. Na triagem não há esta intenção de abreviar a vida de alguém em particular, mas sim a de otimizar a utilização de recursos escassos. A intenção de provocar a morte do paciente é fundamental na caracterização da eutanásia.

O objetivo dos processos de triagem é a melhor alocação de recursos escassos, em uma determinada situação específica e dentro dos limites do possível, de acordo com critérios previamente estabelecidos e conhecidos pela sociedade. O paciente e seus familiares não podem ser surpreendidos com a utilização de critérios nunca antes compartilhados e discutidos. É fundamental dar visibilidade aos critérios que serão utilizados no processo de triagem. Isto poderá ser feito por meio da divulgação na própria instituição, por meio de seus canais de divulgação institucional ou pela própria imprensa. O ideal é que toda a rede de saúde utilize critérios iguais e aprovados por instâncias de controle social, ou no mínimo, validadas pelos Comitês de Bioética Clínica das instituições envolvidas.

O que não pode ocorrer é a utilização de processos de triagem, com estes critérios mesmo que divulgados, sem que haja efetiva carência de recursos, ou seja, sem a necessidade de ter que fazer escolhas. Havendo recursos disponíveis, eles devem ser alocados. Não pode haver uma restrição na presunção de uma carência ou necessidade futura. A necessidade e a escassez utilizadas nos processos de tomada de decisão se referem a situações que sempre ocorrem no tempo presente.

Um ponto fundamental nos processos de triagem é não abandonar as pessoas não selecionadas para a utilização dos recursos escassos. Estes pacientes devem receber todos os cuidados paliativos necessários e adequados para minorar o seu sofrimento e desconforto. O bem comum não pode ser entendido como uma desqualificação do indivíduo[7].

A MORTE E A OBSTINAÇÃO TERAPÊUTICA

Ao longo dos atendimentos dos pacientes nas UTIs, durante a pandemia, também tem ocorrido situações de obstinação terapêutica. Alguns autores denominam esta situação como sendo Distanásia[7].

Muitas vezes os próprios profissionais de saúde ou os familiares dos pacientes pressionam por manter cuidados já considerados fúteis ou de implantar outras medidas, progressivamente invasivas, sem que haja a possibilidade de algum benefício associado para o paciente. Muitas vezes os profissionais e familiares se sentem pressionados a utilizar um recurso simplesmente pelo fato dele estar disponível, e não pela sua adequação terapêutica. Conforme propôs Günther Ropohl, em 1981, "não devemos fazer tudo o que a técnica nos permite fazer"[8]. A própria Igreja Católica se manifestou, em 1987, neste mesmo sentido: "Mas aquilo que é tecnicamente possível não é necessariamente, por esta mera razão, admissível do ponto de vista moral"[9].

A MORTE ADEQUADA

A adequação na utilização dos recursos tecnológicos na área da saúde é fundamental. Não tem sentido utilizar medidas fúteis. É importante saber reconhecer quando os recursos, que podem beneficiar os pacientes, se esgotam. No momento em que os cuidados paliativos passam a ser exclusivos, é que eles se tornam ainda mais fundamentais.

É extremamente importante manter os familiares e os próprios pacientes, quando possível, informados desta avaliação. Quando todas as medidas terapêuticas de cura se esgotam, permanecem os cuidados paliativos indispensáveis. Um questionamento sempre presente é se foram tomadas todas as medidas que deveriam ser tomadas. Reconhecer o esgotamento de recursos

terapêuticos de cura é poder afirmar que tudo que podia ser feito foi efetivamente utilizado. Enfatizar esta situação como um esgotamento é mais adequado do que caracterizá-la como um limite, que pode parecer que é uma decisão dependente da equipe assistente, e não uma contingência imposta pela realidade. Ir além é postergar, é prolongar indevida e inadequadamente.

É fundamental que as equipes tenham objetivos e metas terapêuticas claras. Estas informações devem ser compartilhadas entre todos os profissionais envolvidos no atendimento do paciente, com o próprio paciente e seus familiares, além de estar devidamente documentada no próprio prontuário. É fundamental garantir uma morte adequada aos pacientes, isto é, uma adequação em relação a causa, ao modo e ao tempo da sua ocorrência. O morrer adequado é muitas vezes denominado de Ortotanásia. A Resolução 1995/2012 do Conselho Federal de Medicina valida esta maneira adequada de reconhecer o esgotamento dos tratamentos disponíveis para serem utilizados.

A questão dos cuidados paliativos também teve inúmeras utilizações discutíveis. Alguns autores consideraram os cuidados paliativos como sendo eutanásia passiva. Os cuidados paliativos em pacientes em situações próximas da morte têm como finalidade reduzir o sofrimento do paciente. Eles permitem um alívio de seus sintomas e outros desconfortos. Neste conjunto de medidas podem ser incluídos muitas alternativas. Podem ser utilizados medicamentos e procedimentos visando controle da dor. Em situações extremas, podem incluir a realização de sedação paliativa para aliviar a falta de ar e o desconforto em situações de terminalidade. Não é a sedação que acarreta a terminalidade, mas sim permite que o paciente tenha melhor conforto nesta etapa de vida. Os cuidados paliativos não abreviam ou prolongam a morte, mas permitem um cuidado integrado ao paciente.

A MORTE ASSISTIDA

A morte assistida ocorre quando um paciente solicita ao seu médico que abrevie a sua vida, o que caracteriza a Eutanásia, ou disponibilize meios para tal, que seria o Suicídio Assistido. Em ambas as situações a demanda parte do paciente em relação ao seu médico. Desde o ponto de vista legal, a morte assistida é permitida ou descriminalizada em apenas alguns países ou regiões: Austrália, Bélgica, Canadá, Colômbia, Países Baixos (Holanda), Luxemburgo e Uruguai.

Desde o ponto de vista ético, é importante lembrar que a Associação Médica Mundial mantém a sua posição contrária à participação dos médicos em qualquer forma de eutanásia ou suicídio. O argumento utilizado é que o médico é formado para salvar vidas, mas não para terminar intencionalmente a vida do seu paciente[10]. Na Suíça, houve uma mudança da postura da Academia Suíça de Ciências Médicas em relação ao suicídio assistido. Antes, em 2004, havia uma proibição da participação dos médicos, porém em 2018, assumiram uma postura de permitir. Muitos médicos contestaram esta mudança de posicionamento ético[11]. Na Bélgica ocorreram questionamentos sobre a inclusão da eutanásia como sendo parte dos cuidados paliativos a serem oferecidos aos pacientes[12].

Com relação a eutanásia, ocorreram situações aparentemente paradoxais. Na Holanda, primeiro país a ter uma legislação específica permitindo a sua realização, houve uma suspensão da realização de procedimentos de eutanásia. A justificativa foi a mobilização dos profissionais de saúde para atenderem as demandas geradas pela pandemia. Uma das instituições mais atuante s na Holanda – Euthanasia Expertise Centre – responsável por mais 898 procedimentos deste tipo em 2019, suspendeu todas as suas atividades durante a pandemia. Os procedimentos de eutanásia foram considerados como eletivos[13].

Por outro lado, no Canadá, onde 1,6% dos óbitos são mortes medicamente assistidas, vários procedimentos foram realizados no sentido de atender às solicitações, inclusive, de antecipação de eutanásia. A justificativa utilizada pra realizar e antecipar os procedimentos foi a de evitar que estas pessoas, que já haviam manifestado a sua vontade e que preencheram os critérios estabelecidos pela lei, não corressem o risco de ter COVID-19. Nesta justificativa foram considerados inúmeros fatores, tais como: geração de gastos adicionais ao sistema de saúde; a própria saturação desnecessária dos recursos e instituições; um acréscimo de sofrimento para o paciente e riscos agregados aos seus familiares[14].

Estas duas posições, contrárias frente a mesma situação, podem ser explicadas em função do foco da decisão e das características culturais de cada um dos países.

Utilizando o referencial de Gert Hofstede, que avalia as culturas nacionais por meio de seis critérios, é possível identificar semelhanças e diferenças entre estes dois países[15]. Algumas destas diferenças podem auxiliar a explicar este aparente paradoxo frente a eutanásia durante a pandemia. Das seis características utilizadas no modelo de Hosftede, os dois países têm semelhanças em quatro e se diferenciam em outras duas. Tanto o Canadá quanto a Holanda têm uma noção de interdependência entre seus cidadãos, e ambos têm culturas individualistas. Estes dois países também são sociedades competitivas, que aceitam um certo grau de risco associado às tomadas de decisão. Contudo, as eles se diferenciam quanto a orientação de longo prazo e a forma como lidam com impulsos e desejos. Os canadenses têm uma orientação mais voltada ao curto prazo, enquanto que os holandeses

tem uma perspectiva mais longo prazo. Porém quanto aos impulsos e desejos, as perspectivas de invertem. Os canadenses são mais indulgentes em relação aos impulsos e desejos, enquanto que os holandeses são mais restritivos. Isto pode ser a explicação das duas perspectivas. O Canadá ao realizar os procedimentos de eutanásia durante a pandemia reflete esta perspectiva de curto prazo e de valorizar a realização de impulsos e desejos. Por outro lado, a Holanda ao postergar a realização dos procedimentos de eutanásia, revela as suas características de pensar pragmaticamente e a longo prazo. São duas perspectivas aparentemente contraditórias, porém quando avaliadas de forma mais abrangente, ambas mantêm uma coerência com as suas caraterísticas históricas e culturais[15].

AS MORTES EVITÁVEIS

As mortes evitáveis são aquelas decorrentes da falta de planejamento adequado no enfrentamento da pandemia, ou até mesmo aquelas decorrentes de decisões que não tem base em conhecimentos técnicos e científicos. Alguns autores denominam estas mortes como sendo Mistanásia[16,17].

As mortes evitáveis durante a pandemia podem ou não envolver a ocorrência de infecção pelo SARS-CoV-2. Muitas outras mortes também deveriam ser também computadas como decorrentes da pandemia, pois foram causadas por situações dela decorrentes. Muitos pacientes morreram, por outras causas, durante a pandemia por falta de assistência adequada. A restrição de procedimentos, de escassez recursos e o despreparo para enfrentar situações como a vivida nesta pandemia, fizeram com que muitos pacientes com COVID-19 e outros sem COVID-19 morressem indevidamente[13].

Outras mortes evitáveis envolvem situações extremamente delicadas e que merecerão melhor avaliação futura desde o ponto de vista técnico, ético e legal. Na Suécia, várias pessoas que viviam em lares residenciais para idosos tiveram a prescrição de altas doses de sedativos, dadas por médicos que não as conheciam e que nem as viram. Estas prescrições foram dadas por meio de chamadas telefônicas. O objetivo era antecipar mortes que, segundo a avaliação destes profissionais, iriam possivelmente ocorrer. Foram mortes de pessoas que não estavam em estado de terminalidade e foram enquadradas em uma categoria simplesmente em função da sua idade e local de moradia[18].

A MORTE E A COMUNICAÇÃO COM FAMILIARES

Inúmeras situações envolvendo problemas de comunicação durante a pandemia também merecem ser comentadas. Estes problemas passam pela comunicação com familiares até questões legais envolvendo a Declaração de Óbito.

O bloqueio de acesso dos familiares às unidades de internação que atendem pacientes com diagnóstico de COVID-19 gerou afastamento para estas pessoas e para os pacientes. São internações longas e com muita tensão associada. O Hospital de Clínicas de Porto Alegre tinha por orientação de nunca fazer uma comunicação de óbito por chamada telefônica. A partir de fevereiro de 2020 começaram a ser pensadas as novas práticas e procedimentos de deveriam ser seguidos na instituição como forma de melhor proteger a todos. Foi uma mudança radical, pois o que antes era fortemente desaconselhado passou a ser a recomendação.

O afastamento dos familiares dos ambientes hospitalares acarretou a necessidade de se implantar uma nova forma de comunicação com as famílias. Foram criados protocolos e procedimentos visando a adequação das interrelações entre equipes assistenciais e famílias por meio de chamadas telefônicas de áudio e vídeo. Inclusive as notificações de falecimento dos pacientes passaram a ser realizadas desta forma. Os profissionais tiveram uma breve qualificação em procedimentos de comunicação por meio virtual.

Nesta proposta, os familiares receberem notícias diárias do estado de saúde do paciente por um mesmo profissional de saúde. Desta forma, houve uma maior possibilidade do estabelecimento de um vínculo de confiança. Além disto, ocorre também o incremento da relação de confiança que as famílias têm com a instituição. Em função destes fatores, o impacto da comunicação de um óbito ser realizado por chamada telefônica foi bastante minimizado. Muitos familiares, em relatos pessoais, destacaram que se sentiram muito bem acolhidos, mesmo em uma situação tão difícil quanto esta. Estas questões serão objeto de uma publicação específica.

Outra questão envolvendo comunicação foi a possibilidade oferecida de realizar rituais religiosos por meio de chamadas virtuais. Várias lideranças, de diferentes denominações, aceitaram a possibilidade de realizar esta forma de realizarem os atendimentos religiosos. Os familiares também solicitaram que os profissionais fizessem alguma forma de interação religiosa com o paciente. Foram ações importantes no sentido de atender a demandas trazidas em função do sistema de crenças e valores do paciente e de sua família.

A situação envolvendo documentos sobre o óbito de um paciente tiveram uma compreensão inadequada em função da confusão entre suas denominações. Em 1 de março de 2020, o Ministério da Saúde e o Conselho Nacional de Justiça publicaram uma Portaria Conjunta sobre os procedimentos excepcionais para sepultamentos na vigência da pandemia[18]. A imprensa e outros setores confundiram a dispensa da

Certidão de Óbito dada pelos Cartórios de Registro Civil com a Declaração de Óbito dada pelo médico. Esta mesma Declaração de Óbito é corriqueiramente denominada de Atestado de Óbito. Uma revista de circulação nacional chegou a publicar, em manchete, que foram autorizados os sepultamentos de pessoas sem Atestado de Óbito[19]. Esta medida cartorial visou impedir que os sepultamentos fossem represados, com consequências epidemiológicos. Os familiares têm que realizar todos os procedimentos cartoriais em um prazo de até 60 dias.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Muitas reflexões éticas ainda serão necessárias para podermos entender a adequação de práticas realizadas durante a pandemia. O despreparo das diferentes instâncias sociais em lidar com situações tão dramáticas como esta apresentada pela pandemia ficou evidente. Os meios de comunicação, os órgãos reguladores do exercício profissional, as instâncias de controle social da saúde e os próprios gestores do sistema, nos seus diferentes níveis, não tiveram respostas adequadas às demandas da população. Muitas vezes os temas envolvendo a morte e a COVID-19 foram abordados de múltiplas e equivocadas formas, desde propostas frias e distantes, apresentando apenas dados burocráticos e estatísticos, até a sua própria espetacularização.

A Bioética tem muito a contribuir para que esta reflexão ocorra de forma abrangente, complexa e interdisciplinar[20]. O importante é manter esta reflexão no plano argumentativo, utilizando os múltiplos referenciais da Ética que podem ser aplicados às situações a serem abordadas. A Ética das Virtudes, das Vontades, dos Princípios, da Responsabilidade, dos Direitos, das Consequências e da Alteridade são excelentes fontes para fazer esta reflexão e verificar a adequação das ações realizadas[20].

REFERÊNCIAS

1. Goldim R. Bioética e pandemia de influenza. *Rev HCPA*. 2009;29(2):161-6.
2. Johns Hopkins University. *COVID-19 Dashboard* [Internet]. Baltimore; 2020 [citado 15 nov 2020]. Disponível em: https://bit.ly/3obXaIX
3. Shannon CE. A mathematical Theory of Communication. *Bell Syst Tech J*. 1948;27:379-423,623-56.
4. Tucholsky K. *Lerne lachen ohne zu weinen*. Berlin: Ernst Rowohlt; 1932.
5. White D, Katz M, Luce J, Lo B. Who should receive life support during a public health emergency? Using ethical principles to improve allocation decisions. *Ann Intern Med*. 2009;150(2):132-8.
6. Rosenbaum L. Facing Covid-19 in Italy: ethics, logistics, and therapeutics on the epidemic's front line. *N Engl J Med*. 2020;382:1873-5.
7. Pessini L. *Distanásia: até quando prolongar a vida?* São Paulo: Loyola; 2001.
8. Ropohl G. *Technik*: ein problem der Philosophie? Philos Nat. 1981;18(4):413.
9. João Paulo II. *Donum Vitae*: instrução sobre o respeito à vida humana nascente e a dignidade da procriação [Internet]. Vaticano: La Santa Sede; 1987 [citado 10 maio 2021]. Disponível em: https://bit.ly/33x6vSa
10. World Medical Associoation. *WMA declaration on euthanasia and physician-assisted suicide* [Internet]. Ferney-Voltaire; c2021 [citado 10 maio 2021]. Disponível em: https://bit.ly/2REkwL6
11. Stafford N. Swiss doctors object to new suicide guidance. *BMJ*. 2018;361:k2661.
12. European Institute for Bioethics. *Does the Belgian model of integrated palliative care distort palliative care practice?* Brussels; 2005.
13. Orsi C. *O escândalo das mortes evitáveis* [Internet]. São Paulo: Insituto Questão de Ciência; 2020 [citado 10 maio 2021]. Disponível em: https://bit.ly/3vZfesi
14. Wiebe E, Green S, Wiebe K. Medical assistance in dying (MAiD) in Canada: practical aspects for healthcare teams. *Ann Palliat Med*. 2021;10(3):3586-93.
15. Hofstede G. *Culture's consequences*: comparing values, behaviors, institutions and organizations across nations. 2ª ed. Thousand Oaks: SAGE; 2001.
16. Anjos MF. *Eutanásia em chave de libertação*. Bol ICPAS. 1989;7(57):6.
17. Martin LM. Eutanásia e distanásia. In: Conselho Federal de Medicina. *Iniciação à bioética*. Brasilia DF; 1998. p. 171-92.
18. Pancevski B. *Coronavirus is taking a high toll on Sweden's elderly families*: blame the government [Internet]. New York: The Wall Street Journal; 2020 [citado 18 jun 2020]. Disponível em: https://on.wsj.com/3o5VnoX
19. Borges L. Por Covid-19, Mandetta e CNJ autorizam sepultamentos sem atestado de óbito *Quando não se souber ao certo a causa, morte poderá ser registrada como "provável para Covid-19"* [Internet]. Brasília (DF): Veja; 2020 [citado 11 abr 2020]. Disponível em: https://bit.ly/33tUOM9
20. Goldim JR. Bioética: origens e complexidade. *Rev HCP*A. 2006;26(2):86-92.

Recebido: 2 mar, 2021
Aceito: 15 mar, 2021