

TDAH HACKATHON – INOVAÇÃO EM SAÚDE: APP PARA AUXILIAR PACIENTES COM TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE PARA A ADESÃO AO TRATAMENTO

ADHD HACKATHON – HEALTH INNOVATION: APP TO ASSIST PATIENTS WITH ATTENTION DEFICIT DISORDER AND HYPERACTIVITY TO TREATMENT ADHERENCE

Milena de Avila Peres¹, Stefania Pigatto Teche¹, Cristina Prestes¹, Amanda Maia², Silvia Regina Gralha¹, Luis Augusto Rohde¹

RESUMO

Este artigo apresenta o processo de ideação e prototipação de um aplicativo para auxílio de pacientes com TDAH no autogerenciamento de hábitos diários para uma maior adesão ao tratamento e no gerenciamento de tempo, agregando assim muito valor à sociedade. Este processo foi proposto na primeira edição do evento “Experiência HCPA – TDAH Hackathon”. O método usado foi a pesquisa de campo com pacientes com TDAH e validação de hipóteses. Justifica-se pela necessidade de uma ferramenta confiável, permitindo que os pacientes com TDAH possam centralizar as ações em apenas um aplicativo no celular: seus compromissos, lembretes de medicação e gerenciamento de tempo, entre outras facilidades, sendo o meio mais viável e efetivo para a adesão ao tratamento.

Palavras-chave: TDAH; Hackathon; Déficit de atenção; Aplicativo; APP; Inovação

ABSTRACT

This article presents the process of ideation and prototyping of an application to help patients with ADHD in self-management of daily habits to a greater adherence to treatment and time management, thus adding a lot of value to society. This process was proposed in the first edition of the HCPA Experience – ADHD Hackathon event. The method used was field research of patients with ADHD and validation of hypotheses. The need for a reliable tool is justified, where ADHD patients will be able to centralize their appointments, medication reminders, time management, among other facilities in just one mobile application, being the most viable and effective means of adhering to treatment.

Keywords: ADHD; Hackathon; Attention deficit; Application; APP; Innovation

INTRODUÇÃO

O TDAH HACKATHON foi um evento promovido pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre, juntamente com o grupo de pesquisa do Programa de Déficit de Atenção e Hiperatividade (Prodah) e a empresa Grow+, durante o ano de 2019, no formato de competição entre equipes multiprofissionais, com o objetivo de desenvolver um protótipo de APP que ajudasse pacientes com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) na melhora da adesão ao tratamento.

De acordo com Leckart “Hackathons” são concursos onde os participantes lançam, desenvolvem e apresentam suas soluções em um curto período de tempo¹. Buscando um maior envolvimento e participação dos usuários no processo de criação e desenvolvimento de protótipos e soluções inovadoras, foi lançado o primeiro HACKATHON TDAH. Neste evento específico, o assunto

comum foi TDAH, com o foco mais específico de: Como melhorar a adesão ao tratamento do TDAH através da incorporação de tecnologia²?

O Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) é um transtorno psiquiátrico, no qual o paciente apresenta sintomas de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade prejudicando significativamente seus estudos, trabalho e relações interpessoais³. Em crianças e adolescentes a prevalência encontra-se ao redor de 5,7%, e nos adultos é de 2,5%⁴. É um transtorno possível de tratar, porém a adesão do paciente segue sendo um desafio, com taxas de apenas 10% dos pacientes seguindo tratamento regular⁵. Pensando em solucionar a dificuldade de adesão com recursos tecnológicos, lançou-se esse desafio chamado Hackathon que será descrito na sequência deste artigo.

ETAPAS DO HACKATHON

O processo do Hackathon, foi um evento desenvolvido em 2 etapas. A primeira etapa envolveu 10 grupos que desenvolveram o projeto em dois dias. Ao final desse período, 4 grupos foram selecionados a seguir o processo e apresentar seus resultados finais após 60 dias de criação. O evento foi dividido em etapas de trabalho, seguindo metodologias propostas em estudos publicados como *Design Things*⁶, *Sprint*⁷, e inovação centrada no cliente⁸, que estão detalhadas a seguir.

Acordo de trabalho da equipe

No primeiro dia do encontro presencial, com a finalidade de criar uma sinergia entre os integrantes do grupo, foi elaborado o “Acordo de Trabalho da

Equipe” onde cada participante contribuiu em definir a missão da equipe, os papéis e responsabilidades de cada integrante, forças e habilidades de cada um e os combinados entre a equipe.

Jornada do paciente

Seguindo as atividades propostas, foi feito entrevista com pacientes integrantes no grupo. As perguntas se referiam a trajetória do paciente frente ao transtorno; sua conscientização perante o TDAH, o diagnóstico, engajamento, acompanhamento, adesão ao tratamento, e por fim, como ele se sentia perante aos desafios impostos pelo transtorno.

Elaboração de hipóteses

De acordo com as informações sobre a jornada do paciente, no final do primeiro dia de encontro, foi produzido um mural de hipóteses a serem validadas.

Validação das hipóteses: resultados

Na segunda etapa foi realizado a validação das hipóteses com pesquisa quantitativa e qualitativa, através de entrevistas realizadas com vinte pacientes com TDAH. Todos os participantes entrevistados deram o consentimento para que suas respostas fossem utilizadas no desenvolvimento deste aplicativo e na posterior divulgação anônima dos dados. As entrevistas foram realizadas através de perguntas semiestruturadas e respondidas através de um formulário do Google.

A compilação das respostas quantitativas é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1: Taxa de respostas do questionário de validação de hipóteses.

Pergunta	SIM (%)	NÃO (%)	Às vezes (%)	Total de respostas
Uso de alarmes e lembretes	65	15	20	20
Interesse no uso de um aplicativo para autogerenciamento	83,3	5,6	11,1	18
Acesso à informação sobre medicamentos e seus efeitos colaterais,	70	5	25	20
Bonificações por acesso diário e por participação em fóruns no aplicativo, que trouxessem descontos em medicamentos	75	20	5	20

Como resultado final, foi apresentado o protótipo do produto elaborado, com base nas entrevistas feitas com pacientes e experiências com os usuários.

As respostas do questionário de avaliação de Hipóteses (Anexo 1) foram compiladas e descritas logo abaixo:

Item: “Conhecendo a rotina das pessoas com TDAH e suas dificuldades”

Na rotina dos pacientes, foi identificado, através de uma análise qualitativa, que o conteúdo principal

das dificuldades, estava em organizar o planejamento de pequenas e grandes atividades. Também, no comportamento de “se perder no tempo” fazendo atividades inúteis, além da dificuldade para dormir e acordar. Sendo assim, foi percebido a necessidade de uma rotina para a execução de tarefas.

Item: “Gerenciamento dos hábitos”

Foi observado o uso de recursos já disponíveis no mercado, como a agenda do Google, calendários e aplicativos diversos. Constatou-se dificuldade em

incluir as informações na hora em que elas surgem, senão, há um esquecimento posterior. Também há dificuldade no hábito de olhar, posteriormente, a informação anotada. Portanto, seria importante ter disponível na versão web, desktop e mobile uma agenda inteligente, que avisa sobre os compromissos, adicionando o tempo de deslocamento que será necessário para não haver atrasos neste planejamento.

Item: “Problemas que levaram a buscar ajuda”

Os problemas que levaram o paciente com TDAH a buscar ajuda foram a confusão de tarefas e falta de organização; o prejuízo nos estudos; esquecimentos, atrasos; falta de foco; terminar tarefas; dificuldade em relações interpessoais; falta de concentração nas aulas; muito sono; ler e reler e não entender nada; várias recuperações; esforço excessivo em entender e aprender e baixa produtividade.

Item: “O que sentiu quando disseram que precisava de medicamento?”

As respostas variaram com diferentes reações: alegria; Salvação; Alívio, que tinha uma solução porque não era um problema intrínseco; ter possibilidades; imaginou que tudo mudaria, mas não foi tudo isso; também houveram respostas de susto; Medo; Raiva por ter descoberto tarde; Negação; depois experimentou e viu que ficava melhor; Tristeza; insegurança; Ansiedade; vergonha; impotência; tristeza.

Item: “Quando iniciou, o que sentiu?”

Foram apresentados diferentes sentimentos: Melhora; Benefícios sem ser milagroso; os outros notaram a mudança; aproveitar todos os potenciais ao seu favor; Controle dos pensamentos e ações; confortável, porque ajuda na aceitação, frustrante porque não tem cura; capaz de fazer as coisas; bem, disposto, produtivo e animado; frustrado pelos efeitos colaterais; Ansiedade. Simplificou as coisas que antes pareciam tão complexas; teve muitos efeitos adversos, mas depois melhorou; as pessoas ao redor comentaram da melhora;

Item: “Como foi quando conheceu mais pessoas com TDAH?”

As respostas foram: Trocas, somos mais do que o nosso transtorno; Reconhecimento da pessoa como um todo; Acolhido; Passa a sensação de ser diferente; Feliz, tranquilo; Normal; não estar sozinho; não ser pior e nem errado; Alívio; Indiferente; compartilhando com as mesmas dores; Pertencimento a um grupo; Incluído; Aceitação;

Item: “Funcionalidades para manter a adesão”

As respostas variaram entre: diferentes cores; Agenda; Alarms; Mensagem de tela; Mais de um recurso; Possibilidade de priorização de tarefas.

Item: “Participar para ganhar bonificação”

As respostas do que significaria a bonificação foram: Pela sensação de colaboração; perguntas de colaboração; Participação consigo próprio e colaboração com outros; indicação de amigos; proporcionar reuniões online ou sala de conversa.

Prototipação

Com base nas hipóteses levantadas e validadas, partiu-se para a prototipação onde foram criados modelos, contemplando as funcionalidades mínimas apresentadas, com a priorização de tarefas pela ordem de importância, finalizando com “workflow” de funcionamento.

Validação da solução

O objetivo de validar a solução é certificar-se de que ela resolverá a “dor” do paciente de maneira eficiente. A fase de testes serve para recolher impressões e melhorar a solução. A apresentação do protótipo foi feita em forma de desenho em papel e explicado a funcionalidade de cada tela para os jurados, que fizeram sua avaliação individual, pontuando cada item apresentado na sua percepção, referente a usabilidade e importância.

Este foi o protótipo apresentado pelo grupo vencedor (Figura 1):

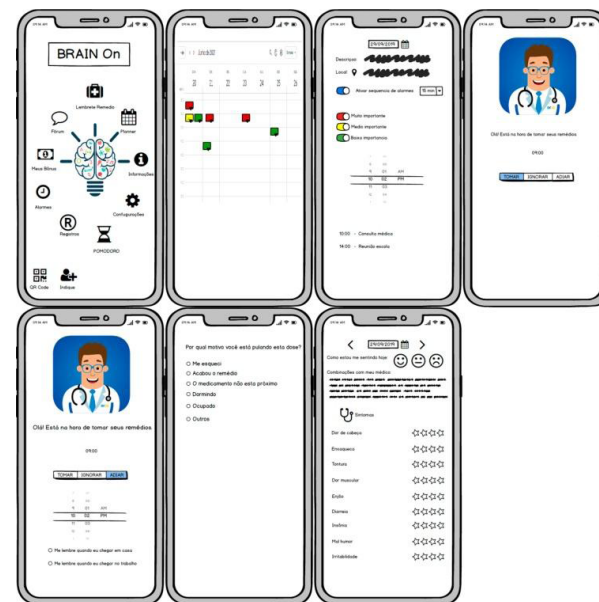


Figura 1: Protótipo: fonte própria.

- Funcionalidades e Diferenciais apresentados pela equipe

- **Bloqueio** – Aplicativo desativará os outros apps instalados no celular em determinados momentos classificados como muito importantes, mantendo o foco e atenção plena na tarefa principal.

- **Bonificação** – O aplicativo disponibilizará novas funcionalidades conforme o estágio que o paciente se encontra e conforme a sua atuação e participação no aplicativo que são:
 - **Inicial** (nem iniciou o tratamento, quer apenas buscar informações – psicoeducação);
 - **Intermediário** (já tem o diagnóstico, mas não é tão participativo no aplicativo e nem no tratamento) e
 - **Avançado** (tem o diagnóstico e participa ativamente).

A conquista dos bônus se dará por:

- Participação ativa e coerente no fórum;
- Indicação de amigos;
- QR Codes espalhados em estabelecimentos conveniados;
- Por tomar a medicação e registrar no aplicativo;
- O profissional de saúde que participar, também será beneficiado quando informar nos “Registros”, combinações na consulta daquele paciente. Sua bonificação lhe renderá indicações e destaques.

- **Alarms configuráveis** – O usuário do app vai definir como deseja ser alertado quando for um compromisso importante, muito importante ou normal, como mostra a Figura 2. O padrão é:

- Vermelho (vibra, som e luminosidade);
- Amarelo (vibra e luminosidade);
- Verde (luminosidade)



Figura 2: Marcadores sinaleira.

- Possibilidade de integrar com relógios (*smartwatch*)
- multiplataforma: *desktop*, *mobile*, *web*.
- **Geolocalização** – será integrado com a localização do dispositivo móvel, para disparar o alerta de medicação quando o usuário escolher adiar tomar o medicamento quando chegar em casa ou chegar no trabalho, como mostra a Figura 3.



Figura 3: Geolocalização para tomar medicação.

- **Centralização** de técnicas e recursos para auxiliar o paciente na adesão ao tratamento em um só lugar.
- **Agenda inteligente:**
 - Avisa os compromissos/lembretes importantes que terão no próximo dia.
 - Se tiver localização informada no compromisso agendado, alerta a hora certa para iniciar o deslocamento, baseado em informações integradas de outros aplicativos de deslocamento, para não ocorrer atrasos.
- **Registros das consultas**, anotações, combinações junto com o seu médico/profissional de saúde, para posterior consulta e lembrar do que foi dito;

Monetização:

- **Indireta:** O aplicativo poderá ser gratuito, facilitar a marcação de consulta, apresentar a possibilidade de descontos em consultas e descontos em farmácias e com laboratórios.

- **Leitor de QRCode** – Programa de convênio com estabelecimentos para aderirem ao projeto. O estabelecimento terá um cartaz informativo com esse *QR code*, podendo contribuir com ganhos para:
 - Estabelecimento: A pessoa deverá entrar em seu estabelecimento para ter acesso a esse *QR Code*.
 - Paciente: Ganhará 1 bônus ao acessar esse *QRCode*.
 - Os **bônus** poderão ser utilizados para:
 - Alterar o seu avatar: comprar acessórios, modificar seu formato.
 - Evoluir de estágio no aplicativo e com isso habilitar as funcionalidades que se encontram indisponíveis.
 - Privilégios em marcação de consultas com profissionais conveniados (Psiquiatras, psicólogos, terapeutas ocupacionais)
 - **Indique um amigo:** A cada indicação efetivada com cadastro, ganha 1 bônus

Feita a apresentação para os jurados, cada grupo apresentou sua proposta no formato de Pitch. A estrutura do Pitch visou incluir a apresentação do grupo de trabalho, as experiências e vivências dos integrantes, além da motivação da equipe ao resolver este problema, também incluiu o detalhamento da solução e suas funcionalidades; o diferencial e a inovação, além de quais tecnologias foram utilizadas. Também foi apresentado no pitch a justificativa, baseada nos dados da realidade e do mercado, e da relevância da solução neste momento e quais benefícios traria na vida do usuário. Por fim, foi apresentado a viabilidade comercial de venda deste produto inovador. O investimento necessário, os potenciais concorrentes e o custo para o usuário.

A premiação do concurso foi de R\$ 10.000,00 (dez mil reais), paga pela FUNDMED, mediante assinatura de recibo juntamente com a cessão de direitos autorais e reconhecimento da propriedade intelectual do HCPA e da UFRGS.

CONCLUSÃO

No final desta maratona, foi possível compreender não só de forma mais ampla, como também de forma próxima e pessoal, a rotina, as vivências e obstáculos enfrentados por um portador de TDAH. Dessa forma, foi possível adequar o protótipo à realidade desses indivíduos e suas necessidades, enxergando a importância de entender a experiência do usuário: aumentar o sentimento de satisfação, surpresa e felicidade do usuário através da funcionalidade, confiança, usabilidade e pró atividade do produto, ou seja, fazer o usuário feliz!

Na apresentação do protótipo para os jurados, que eram familiares ou pacientes com TDAH, foi possível perceber em cada olhar, a satisfação e felicidade ao observar os detalhes do produto apresentado.

Como perspectiva futura sugerimos um ensaio clínico randomizado que possa testar o aplicativo entre casos de TDAH e controles, avaliando o impacto do APP em pacientes com dificuldades de atenção e organização.

Agradecimentos

Agradecemos ao Hospital de clínicas de Porto Alegre, por promover um evento deste porte. Também agradecemos a ABDA – Associação Brasileira de Déficit de Atenção e Hiperatividade. Estendemos para quem viabilizou este evento que foi a equipe do aplicativo FOCUS TDAH, o PRODAH – Programa de Déficit de Atenção e Hiperatividade, o Departamento de Psiquiatria do HCPA, o IBIS – Instituto Brasileiro de Inovação em Saúde, o NITT- Núcleo de Inovação e Transferência de Tecnológica e a Fundação Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A Grow+ ventures conduziu as dinâmicas e atividades num modelo baseado no Design Thinking e Design Sprint. E aos apoiadores UNIMED e SEBRAE-RS. Também, agradecemos aos jurados que foram convidados pelos apoiadores e que gentilmente se observaram e julgaram da maneira mais imparcial possível.

REFERÊNCIAS

1. Leckart S. The hackathon is on: pitching and programming the next killer app. *Wired* [Internet]. 17 fev 2012 [citado em 20 maio 2021]. Disponível em: <https://www.wired.com/2012/02/ff-hackathons/>

2. Hackathon TDAH – Como podemos melhorar a adesão ao tratamento de pacientes com TDAH através da incorporação da tecnologia? *Focus* [Internet]. 3 out 2019 [citado em 31 maio 2020]. Disponível em: <http://focustdah.com.br/2019/10/03/hackathon-tdah-como-podemos-melhorar-a-adesao-ao-tratamento-de-pacientes-com-tdah-atraves-da-incorporacao-da-tecnologia/>

3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

4. Vitola ES, Bau CHD, Salum GA, Horta BL, Quevedo L, Barros FC, et al. Exploring DSM-5 ADHD criteria beyond young adulthood: phenomenology, psychometric properties and prevalence in a large three-decade birth cohort. *Psychol Med*. 2017;47(4):744-54.

5. Karam RG, Breda V, Picon FA, Rovaris DL, Victor MM, Salgado CAI, et al. Persistence and remission of

ADHD during adulthood: a 7-year clinical follow-up study. *Psychol Med*. 2015;45(10):2045-56.

6. Brown T. *Design thinking: uma metodologia poderosa para decretar o fim das velhas ideias*. Rio de Janeiro: Alta Books; 2018.

7. Knapp J, Zeratsky J, Kowitz B. *Sprint: how to solve big problems and test new ideas in just five days*. New York: Simon & Schuster; 2016.

8. Wunker S, Wattman J, Farber D. *Jobs to be done: a roadmap for customer-centered innovation*. [local desconhecido]: Amacom; 2016.

Recebido: 4 ago, 2020

Aceito: 3 mar, 2021

ANEXOS

Anexo 1 – QUESTIONÁRIO: Avaliação de Hipóteses. Avaliação de Hipóteses – Aplicativo BRAIN On

Questionário destinado a validação de hipóteses para a proposta do aplicativo Brain On. Favor responder as questões o mais completo possível. Agradecemos sua participação.

Endereço de e-mail: _____

Nome: _____

Idade: _____

Como é seu dia a dia, sua rotina? _____

E como é o gerenciamento dos seus hábitos e atividades? Você tem alguma técnica para te ajudar? _____

Você usa alarmes e lembretes? _____

Já tentou usar alguma ferramenta como o *calendar do outlook*, *do gmail*, por exemplo? _____

Como foi sua experiência? Teve alguma dificuldade? _____

Como e quando você recebeu o diagnóstico de TDAH? _____

Quais problemas te levaram a buscar ajuda? _____

O que você sentiu quando disseram que você precisava tomar a medicação? _____

E quando você iniciou o tratamento, como se sentiu? _____

Você conhece alguém com TDAH? _____

Como foi e o que você sentiu quando conheceu mais pessoas com TDAH? _____

O que você acha de um aplicativo de autogerenciamento, que encontre sua motivação individual para lidar com o déficit de atenção? _____

Se neste aplicativo tivesse uma agenda de hábitos, que te ajudasse a lembrar, quais destas funcionalidades lhe fariam manter a adesão ao tratamento com o APP?

() Agenda de hábitos sem alarmes

() Alarme sonoro

() alarme que vibre

() alguém te lembrando

() todas as alternativas anteriores

Se fosse apresentado para você relatos de pessoas que tomam os medicamentos, orientados pelo médico, destinado a tratamento de TDAH, e que se beneficiaram por conta disso, você gostaria de usar este medicamento também? _____

Se nesse aplicativo tivesse uma área destinada a “DICAS” para lidar com os efeitos colaterais da medicação, você acessaria essas dicas? _____

Se a sua participação nos fóruns/acessos diários no aplicativo lhe desse alguma bonificação, você participaria relatando dicas para ganhar descontos em medicamentos?

O que você prefere e participaria:

() Chat () Fórum () Chat e Fórum

Dentre os formatos abaixo, para informações, qual você mais aprecia?

() Áudio () Ler texto com informações detalhadas () Ler um resumo

Se você tivesse acesso aos gráficos de seu desempenho com relação ao tratamento, isso lhe:

() Motivaria () Desmotivaria () indiferente

IMPACTO DA ORIENTAÇÃO FARMACÊUTICA NO PROCESSO DE USO DE ANTICONVULSIVANTES POR CUIDADORES DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM EPILEPSIA REFRATÁRIA: ESTUDO DE VIABILIDADE

IMPACT OF PHARMACIST LED ANTICONVULSANT COUNSELING FOR CAREGIVERS OF PEDIATRIC PATIENTS WITH REFRACTORY EPILEPSY: A FEASIBILITY STUDY

Bruna Bergmann Santos¹, Giovanna Webster Negretto¹,
Lucas Miyake Okumura^{2,3}

Resumo

Introdução: O estudo tem por objetivo avaliar o impacto da orientação do farmacêutico sobre o uso correto de anticonvulsivantes administrados por cuidadores de pacientes pediátricos com epilepsia refratária ao tratamento de primeira linha.

Métodos: Coorte prospectiva realizada em um hospital no sul do Brasil por 10 meses com todos os cuidadores principais dos pacientes ≤ 18 anos internados na unidade de internação pediátrica, em uso domiciliar de 2 anticonvulsivantes orais ou mais, em que pelo menos um deles necessitava de adequação de forma farmacêutica. O processo de uso dos anticonvulsivantes foi avaliado através do instrumento Medtake Test, que pontua de 0 a 100% o conhecimento e a habilidade do cuidador no processo de uso dos medicamentos, no momento da internação, após a orientação farmacêutica de alta e por contato telefônico uma semana após a alta.

Resultados: 25 cuidadores de pacientes pediátricos foram incluídos e 22 completaram o estudo, em razão da perda de acompanhamento no período pós-alta dos pacientes. A média do escore Medtake foi de 77,5% ($\pm 21,3\%$). Após a orientação farmacêutica, o escore médio aumentou cerca de 15% ($p = 0.02$). Os principais tipos de erro identificados no estudo foram relacionados à administração dos medicamentos pela sonda, à utilização dos comprimidos sulcados partidos ao meio e à administração dos medicamentos em horários inadequados.

Conclusão: A magnitude do efeito positivo atribuível à orientação do farmacêutico foi de 15% sobre o processo de uso de medicamentos. Tal resultado é relevante para validação do Medtake Test no Brasil, além de cálculo amostral para estudos de intervenção sobre serviços farmacêuticos conduzidos no país para essa população.

Palavras chaves: Farmácia clínica; Pediatria; Epilepsia; Alta hospitalar

Abstract

Introduction: The study aims to evaluate the impact of pharmacist-led counseling on the correct use of anticonvulsants given by caregivers to pediatric patients with epilepsy refractory to first-line treatment.

Methods: A prospective cohort study was performed in a hospital in southern Brazil for 10 months with all the main caregivers of patients ≤ 18 years hospitalized in the pediatric hospitalization unit, using 2 or more oral anticonvulsants at home and at least one of them needed pharmaceutical adjustment. The process of using anticonvulsants was evaluated through the Medtake test (which scores knowledge and ability of the caregiver in medication use process from 0 to 100%) at the time of hospitalization, after pharmacist-led counseling, and 1 week after discharge by telephone contact.

Clin Biomed Res. 2021;41(2):107-116

1 Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Hospital Infantil Pequeno Príncipe.
Curitiba, PR, Brasil.

3 MAPESolutions. São Paulo, SP,
Brasil.

Autor correspondente:

Bruna Bergmann Santos
brunabergmannsantos@yahoo.
com.br
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-007, Porto Alegre, RS, Brasil.

Results: Twenty-five caregivers of pediatric patients were included and 22 completed the study because of loss to follow-up in the post-discharge period. The mean Medtake score was 77.5% ($\pm$ 21.3%). After pharmacist-led counseling, the mean score increased by approximately 15% ($p = 0.02$). The main types of errors identified in the study were related to drug administration by enteral tube, use of split scored tablets, and drug administration at inappropriate times.

Conclusion: The magnitude of the positive effect attributable to pharmacist-led counseling was 15% over the drug use process. This result is relevant for validation of the Medtake test in Brazil, as well as for sample calculation for intervention studies on pharmaceutical services conducted in the country for the pediatric population.

Keywords: *Clinical pharmacy; Pediatrics; Epilepsy; Hospital discharge*

INTRODUÇÃO

A epilepsia é caracterizada como uma doença crônica, com longo tempo de tratamento e, portanto, a adesão à farmacoterapia e o uso correto dos medicamentos estão fortemente relacionados ao controle adequado das convulsões, melhor qualidade de vida e menor risco de eventos adversos^{1,2}. Embora um número cada vez maior de anticonvulsivantes venha surgindo no mercado para o tratamento da epilepsia infantil, a adaptação das formas farmacêuticas para esta população não ocorre na mesma extensão, dificultando o uso correto destes medicamentos³.

Muitos fatores podem estar relacionados a não adesão à terapia anticonvulsivante, tais como a não compreensão da prescrição médica, a utilização de regimes terapêuticos complexos, problemas socioeconômicos e até mesmo experiências negativas com tratamentos prévios. Cabe ressaltar que a adesão ao tratamento em pacientes pediátricos depende de seus cuidadores, sendo a educação em saúde parte indispensável para a promoção do uso correto de anticonvulsivantes e prevenção de agravos relacionados⁴.

Para a promoção do correto uso de medicamentos e diminuição de erros envolvendo medicamentos na transição do cuidado hospital-comunidade, ressaltamos a orientação realizada por farmacêuticos clínicos na alta hospitalar. Tal orientação pode auxiliar no esclarecimento de dúvidas dos cuidadores, facilitar a compreensão do receituário médico e com isso reduzir os erros envolvendo medicamentos após a alta, sendo uma ferramenta importante para aumentar a segurança do paciente em âmbito ambulatorial⁵⁻⁷. Embora esta seja uma prática rotineira em hospitais onde há farmacêuticos clínicos trabalhando em unidades pediátricas, artigos que envolvem educação farmacêutica na alta destes pacientes ainda são escassos, especialmente no Brasil. A literatura internacional já demonstrou a importância do farmacêutico na melhoria significativa do conhecimento sobre a doença e tratamento da epilepsia em cuidadores destes pacientes, resultando inclusive em maior confiança em administrar os medicamentos⁸.

Crescentemente os hospitais vêm investindo em programas de planejamento de altas multiprofissionais

para pacientes pediátricos com condições clínicas complexas, onde diversas ferramentas e técnicas podem ser utilizadas para promover o uso correto de medicamentos, tais como o uso do método “*teach back*”, confecção de calendários, materiais educativos impressos, seringas orais marcadas e adaptação de embalagens de medicamentos líquidos de fácil mensuração.⁹⁻¹³

Neste contexto o presente estudo de viabilidade visa avaliar o impacto da orientação do farmacêutico sobre o uso correto de anticonvulsivantes administrados por cuidadores de pacientes pediátricos com epilepsia refratária ao tratamento de 1ª linha. Além disso, este estudo visa explorar a melhora no processo de uso de anticonvulsivantes dos cuidadores por meio da ferramenta Medtake Test, de forma a colaborar com cálculo amostral e futuros estudos conduzidos no Brasil ou com esse teste.

Metodologia

Desenho do estudo e amostra

Foi realizada uma coorte prospectiva com pacientes com <18 anos admitidos em uma unidade de internação pediátrica de um hospital universitário no período de dezembro de 2017 a setembro de 2018. Para inclusão no estudo, os pacientes deveriam estar em uso de farmacoterapia complexa para epilepsia refratária a 1º linha de tratamento com uso domiciliar de dois anticonvulsivantes orais ou mais, onde pelo menos um deles necessite de adequação de forma farmacêutica. Tal critério se deve à maior chance de erros processuais no preparo e administração dos medicamentos, em especial situações onde há fracionamento de dose ou a necessidade de administrar medicamentos via sonda, gastrostomia ou jejunostomia. Não foram incluídos no estudo pacientes sem os cuidadores principais presentes na internação, pacientes com condições psiquiátricas ou que permaneceram por mais de duas semanas na Unidade de Terapia Intensiva ou que já haviam sido incluídos previamente no estudo sem que houvesse alteração nas prescrições dos anticonvulsivantes que necessitavam de adequação de forma farmacêutica.

Procedimento

Todos os cuidadores principais dos pacientes incluídos no estudo foram avaliados por farmacêutico, o que incluiu uma entrevista (questionário pré-estruturado) para obtenção de informações sociodemográficas (idade, escolaridade, grau de parentesco com o paciente, número de filhos, se o cuidado com os medicamentos do paciente é compartilhado ou exclusivo e se já recebeu orientação farmacêutica prévia). Também foi realizada uma autoavaliação sobre a capacidade de administrar os medicamentos do paciente (nota de 0-10). No prontuário eletrônico foram obtidas informações clínicas (sexo, idade, diagnóstico) e da farmacoterapia (dose, posologia e tempo de uso dos medicamentos, via de administração, número total de medicamentos em uso domiciliar na admissão, número de medicamentos que necessitam de adequação de forma farmacêutica).

O instrumento Medtake Test foi utilizado para a avaliação da capacidade dos cuidadores principais dos pacientes em preparar e administrar adequadamente a farmacoterapia, em especial os anticonvulsivantes que necessitam de adequação de forma farmacêutica. Tal instrumento foi validado por Raehl et al. em 2002 e foi adaptado para este estudo de forma a contemplar o preparo e administração dos medicamentos que necessitavam adequação de forma farmacêutica em pediatria¹⁴.

As adaptações no instrumento Medtake Test foram feitas na organização das etapas avaliadas relacionadas ao preparo e administração dos medicamentos, visto que para avaliar o uso corretos dos medicamentos pelos cuidadores, seria essencial avaliar cada etapa. Por exemplo, a forma de diluir o comprimido (considerando o tipo de líquido utilizado, a forma de “agitar” a suspensão obtida) e também no momento de administrar pela sonda (importante considerar a lavagem adequada da sonda e pausa na dieta enteral). Como a população escolhida para o estudo é muito específica e há poucos

estudos na literatura que avaliam a educação de cuidadores pediátricos quanto ao preparo e uso dos medicamentos de maneira geral, não encontramos material validado para a realização do estudo neste perfil de paciente. Foi utilizado um material adaptado de outra realidade, mas que com base nos resultados aqui apresentados será possível considerar o uso do material e validá-lo futuramente.

O teste consiste em uma descrição e demonstração detalhada do processo de utilização de cada medicamento, onde um farmacêutico treinado avalia o seu preparo, a posologia, a coadministração com água ou alimentos e se o cuidador responsável compreende a sua indicação. Para cada um destes elementos, conforme Raehl et al.¹⁴ em 2002, foi considerado um escore de 25% designado pelo farmacêutico avaliador, levando em conta as boas práticas de manipulação no preparo das diluições e a prescrição médica^{14,15}. Ao final do teste foi atribuído um escore de 0-100% para cada medicamento. Além disso, a média de todos os medicamentos do paciente compõe o escore do Medtake Test.

A aplicação do instrumento foi realizada em três momentos: na internação (“baseline”), após a orientação farmacêutica de alta hospitalar (“alta”) e uma semana após a alta hospitalar por telefone (“telefone”). No momento da alta também foi realizada uma autoavaliação dos cuidadores sobre a capacidade em administrar os medicamentos do paciente (nota de 0-10). Para a simulação do preparo das diluições na internação e antes da alta hospitalar foram fornecidos os materiais necessários. Na terceira etapa, realizada por contato telefônico, os cuidadores descreveram o preparo e administração dos anticonvulsivantes em casa e, quando o entrevistador julgasse necessário para melhorar a acurácia da avaliação, foram realizadas perguntas direcionadas. As etapas do estudo encontram-se resumidas na Figura 1. Cabe ressaltar que sempre que o avaliador julgasse necessário, foi realizado reforço de orientação e sanadas quaisquer dúvidas.

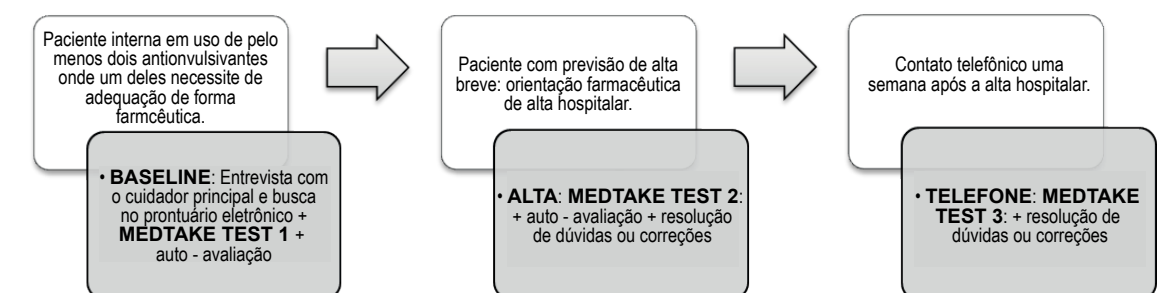


Figura 1: Passo a passo do estudo realizado e descrição dos três momentos principais do estudo.

*A orientação farmacêutica é personalizada e abrange a orientação “face a face” sobre o preparo dos medicamentos, a correta administração, os horários de uso e a forma de adquirir estes medicamentos após a alta hospitalar. Em todas as orientações, foi confeccionado pelo farmacêutico um material educativo impresso personalizado para cada paciente, contendo informações a respeito do preparo, administração, conservação e aquisição dos medicamentos. Além disso, foram disponibilizadas para os cuidadores seringas dosadoras orais previamente marcadas com as doses correspondentes a cada medicamento, marcadas por fitas de cores diferentes

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e o mesmo foi iniciado somente após a sua aprovação (CAAE: 52341416.0.0000.5327). Todo o cuidador principal foi convidado a participar do estudo e orientado quanto à pesquisa, sendo incluído no estudo somente após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Análise de dados

Todas as variáveis foram analisadas quanto a sua normalidade (teste de Kolmogorov-Smirnov) e reportadas por meio de estatística descritiva (médias, medianas, desvios padrões e intervalos interquartílicos). Foi testada a hipótese alternativa de que a orientação do farmacêutico melhoraria o escore de Medtake test. Portanto, foi aplicado teste de Kruskal-Wallis e Friedman para avaliar as médias do Medtake durante os três períodos avaliados (baseline, alta e telefone). Para fins de rejeição da hipótese nula foi considerado valor corte de $p < 0,05$.
Lém disso, foram realizadas correlações de Spearman (dados não paramétricos) para investigar a associação entre variáveis clínicas dos pacientes e escore de Medtake test. Nesta análise, valores de $p < 0,05$ foram considerados correlações com significância estatística. A amostra utilizada foi de conveniência.

Resultados

Características dos cuidadores e pacientes incluídos

Ao todo, 25 cuidadores de pacientes pediátricos foram incluídos e 22 completaram o estudo por perda de acompanhamento dos pacientes no período pós- alta. Conforme a Tabela 1, a maioria (92%) dos cuidadores eram mães dos pacientes, com idade média de 31,24 (+ 9,14) anos, e 2 filhos, das quais 32% não completaram o ensino fundamental. Destes cuidadores, 17 (68%) já haviam recebido em algum momento orientação farmacêutica em internações prévias e 14 (56%) compartilhavam os cuidados do paciente com outros membros familiares.

Tabela 1: Características dos pacientes e cuidadores.

	N	%
Idade do paciente, anos, média (dp)*	5,1	4,2
Sexo, feminino	13	52%
Diagnóstico neurológico		
Epilepsia	11	44%
Síndrome de West	4	16%
Sem diagnóstico neurológico definido	2	8%

Continua...

Tabela 1: Continuação

	N	%
Esquizecefalia	2	8%
Outras	6	24%
Motivo admissão hospitalar		
Pneumonia	10	40%
Procedimento eletivo	2	8%
Sepse	2	8%
Mau controle das crises convulsivas	2	8%
Esforço respiratório	2	8%
Outros	7	28%
Comorbidades**		
Asma	6	24%
Atraso do desenvolvimento neuropsicomotor	7	28%
Distúrbio da deglutição	3	12%
Doença do refluxo Gastroesofágico	3	12%
Diabetes insipidus	2	8%
Faringo/Laringomalácea	2	8%
Distúrbio da deglutição	2	8%
Síndrome de Down	2	8%
Outros	10	40%
Parentesco cuidador		
Mãe	23	92%
Pai	2	8%
Idade do cuidador, anos, média (dp)	31,24	9,14
Número de filhos, média (dp)	2,4	1,4
Cuidado		
Exclusivo	11	44%
Compartilhado	14	56%
Escolaridade		
Fundamental incompleto	8	32%
Fundamental completo	4	16%
2º grau incompleto	5	20%
2º grau completo	7	28%
Superior incompleto	1	4%
Orientação farmacêutica prévia		
Sim	17	68%
Não	8	32%

*dp: desvio padrão
**As comorbidades possuem contagens múltiplas para um mesmo paciente.

Em relação aos pacientes (n = 25), a maioria eram meninas (52%) e com idade média de 5,1 (+ 4,2) anos. Os diagnósticos de base mais comuns foram epilepsia refratária (44%), seguido por Síndrome de West (16%). As comorbidades mais frequentes foram atraso do desenvolvimento neuropsicomotor

(28%) e asma (24%). De forma geral, os pacientes foram admitidos ao hospital por pneumonia (40%).

Perfil do uso de medicamentos na admissão e alta

Na admissão, os pacientes estavam em uso de 5 [4-7] medicamentos na internação, sendo que, 50% necessitavam adequar a forma farmacêutica de 2 [2-3] medicamentos. Destes 44% usavam sonda e 40% usavam gastrostomia como via de administração dos medicamentos. Na alta, os pacientes tinham uma mediana de 5 [4-6] medicamentos prescritos, onde 2 [1-3] necessitavam de adequação de forma farmacêutica. No momento da alta metade dos

pacientes utilizavam estes medicamentos pela sonda e metade pela gastrostomia.
No momento da internação foram avaliados pelo instrumento Medtake Test um total de 40 medicamentos anticonvulsivantes, sendo o clobazam o medicamento mais frequente (42,5%), seguido pelo topiramato (30%). Após a orientação farmacêutica foram avaliados 37 medicamentos, sendo o clobazam o medicamento mais encontrado (45,9%). As características da farmacoterapia encontram-se detalhadas na Tabela 2. Apenas para um paciente foi incluído um novo anticonvulsivante e houve aumento de dose dos anticonvulsivantes avaliados durante a internação em 3 pacientes.

Tabela 2: Características da farmacoterapia avaliada.

	N	%
nº Total medicamentos na internação, mediana (IQR*)	5	[4-7]
nº Total medicamentos que necessitavam de adequação de forma farmacêutica na internação, mediana (IQR*)	2	[2-3]
% Medicamentos avaliados na internação		
Clobazam	17	42,5%
Topiramato	12	30,0%
Vigabatrina	5	12,5%
Primidona	2	5,0%
Levetiracetam	1	2,5%
Lamotrigina	2	5,0%
Fenitoina	1	2,5%
Total de medicamentos avaliados	40	100,0%
nº Total medicamentos na alta, mediana (IQR*)	5	[4-6,25]
nº Total medicamentos que necessitavam de adequação de forma farmacêutica na alta, mediana (IQR*)	2	[1-3]
% Medicamentos avaliados na alta e por telefone		
Clobazam	17	45,9%
Topiramato	11	29,7%
Vigabatrina	5	13,5%
Primidona	2	5,4%
Levetiracetam	1	2,7%
Lamotrigina	1	2,7%
Total de medicamentos avaliados	37	100,0%

*IQR: intervalo interquartilico.

Impacto da orientação farmacêutica no processo de uso de medicamentos

Conforme demonstrado no Gráfico 1 na admissão o escore médio do Medtake Test foi de

77,5 (+ 21,3). Após a orientação farmacêutica, o escore médio aumentou para 94,7 (+ 9,8) e persistiu acima de 90 uma semana após a alta hospitalar (média = 91,8 + 17,4).

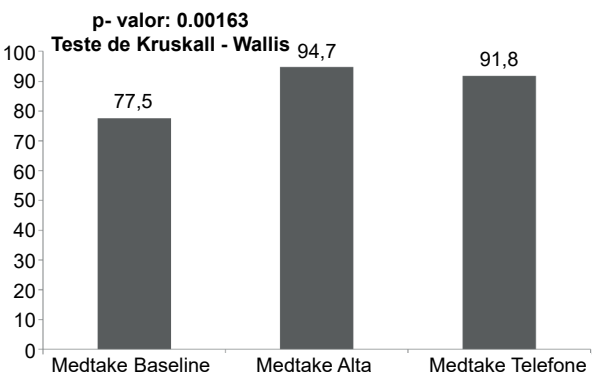


Gráfico 1: Escore médio do Medtake Test na internação, alta hospitalar e por telefone.

Perfil dos erros de medicação e associações exploradas no estudo

Os erros identificados no estudo foram classificados e quantificados conforme avaliação do instrumento Medtake Test e exemplificados na Tabela 3. Os principais tipos de erro identificados na primeira avaliação do cuidador foram os erros relacionados

à administração dos medicamentos pela sonda ou gastrostomia (30% não lavavam adequadamente a sonda ou gastrostomia na administração dos medicamentos), à utilização dos comprimidos sulcados partidos ao meio (15%) e a administração dos medicamentos em horários inadequados (15%). Na admissão a nota média, em uma escala de 0 a 10, da autoavaliação dos cuidadores sobre capacidade em administrar corretamente os medicamentos do paciente foi de 8,48 (+ 1,64).

Após a orientação farmacêutica tanto no momento da alta quanto por telefone o erro mais encontrado foi a utilização dos comprimidos sulcados ao meio (57,10% e 44,4% dos erros respectivamente). Após a orientação farmacêutica a nota da autoavaliação foi de 9,09 (+ 0,87), não houve diferença significativa entre os diferentes tempos de autoavaliações.

Na análise de associação entre variáveis clínicas e sócio-demográficas com o escore de Medtake, o fato de ter cuidador compartilhado esteve associado a melhores pontuações desta ferramenta (r = 0,571 e p = 0,003) no baseline, porém não no período pós-alta, conforme demonstrado na Tabela 4.

Tabela 3: Descrição dos tipos de erros identificados no estudo.

	Baseline		Após orientação		Telefone		Experiências do estudo
Número de erros	N=40	%	N=7	%	N=9	%	
Erros no preparo							
Corta comprimido sulcado ao meio	6	15%	4	57,10%	4	44,40%	Ao cortar o comprimido de clobazam com cortador ele “esfarela”.
Corta comprimido não sulcado ao meio	3	7,50%					Ao cortar o comprimido de topiramato com uma faca ocorre perda do medicamento, pois o comprimido esfarela.
Corta comprimido em mais de duas partes	2	5%					Cuidador parte o comprimido de clobazam em 4 partes, com dificuldade de cortar o comprimido em 4 partes iguais.
Utiliza água inadequada	1	2,50%	1	14,30%	1	11,10%	Utilização de água da torneira para dissolver os medicamentos.
Não homogeniza após dissolução do comprimido em água	3	7,50%					Deposição do medicamento no fundo do frasco, com perda de dose.
Não mensura corretamente o volume de água			1	14,30%			Cuidador não mensura o volume de água que dilui o medicamento.
Dissolve dois medicamentos juntos	1	2,50%					Diluição na mesma seringa de comprimidos de risperidona e clobazam.
Utiliza a mesma seringa para administração de todos os medicamentos	3	7,50%					Diluição de todos os medicamentos com a mesma seringa, sem lavá-la.
Erro na posologia							
Horários inadequados	6	15%					Utilização domiciliar do topiramato às 8h e a meia noite ao invés de 12/12h. Administração dos medicamentos a “qualquer” hora da manhã.

Continua...

Tabela 3: Continuação.

	Baseline		Após orientação		Telefone		Experiências do estudo
Número de erros	N=40	%	N=7	%	N=9	%	
Erros no preparo							
Dose/ posologia errada	2	5%			2	22,20%	Utilização domiciliar do topiramato de 12/12 horas, porém a prescrição é de 8/8 horas.
Erros na administração							
Não lava a sonda/ gastrostomia adequadamente	12	30%	1	14,30%	2	22,20%	Utilização da dieta logo após a administração dos medicamentos.
Indicação do medicamento							
Desconhece a indicação	1	2,50%					Confusão entre os medicamentos ranitidina e fenitoína.

Tabela 4: Relação entre variáveis do paciente e escore de Medtake Test no baseline e após a alta hospitalar.

	Baseline		Alta	
Idade do cuidador		r = 0,072; p = 0,733		r = 0,202; p = 0,367
Número de filhos		r = 0,152; p = 0,467;		r = 0,076; p = 0,736
Grau de escolaridade dos cuidadores		r = 0,086; p = 0,682		r = 0,052; p = 0,817
Tipo de cuidado		r = 0,571; p = 0,003*		r = 0,198; p = 0,375
Tempo de uso dos medicamentos		r = 0,049; p = 0,815		r = 0,028; p = 0,901
Número de medicamentos em uso		r = 0,339; p = 0,097		r = 0,387; p = 0,075
Número de medicamentos em uso que necessitavam adequação de forma farmacêutica.		r = 0,106; p = 0,613		r = 0,289; p = 0,192

Correlações realizadas por meio de teste de Spearman, com significância estatística se p < 0,05(*).

Observações: o grau de escolaridade foi categorizado em (1) nível ensino fundamental ou inferior; (2) ensino médio; (3) ensino superior. O tipo de cuidado foi categorizado em (1) exclusivo e (2) compartilhado.

DISCUSSÃO

Esse é o primeiro estudo avaliando o impacto da orientação do farmacêutico na melhora do processo de uso de anticonvulsivantes em pacientes com epilepsia refratária, visto a prescrição recorrente de formas farmacêuticas inadequadas para pacientes pediátricos no momento da alta hospitalar. Ressalta-se a melhora do escore médio do Medtake Test dos cuidadores, a identificação e prevenção de erros relacionados ao uso do tratamento e a possibilidade de uso dos achados deste estudo de viabilidade em estudos de intervenção futuros, como definição da magnitude da melhora do escore de Medtake e relevância clínica dos erros de medicamentos encontrados.

A melhora absoluta atribuível à orientação farmacêutica de alta hospitalar neste estudo exploratório foi de 15% (p = 0,02) no escore Medtake Test, onde 19 dos 25 cuidadores avaliados no estudo possuíam ao menos 1 erro relacionado ao processo de uso dos anticonvulsivantes, totalizando 40 erros.

Destes 40 erros destacam-se a administração inadequada dos medicamentos pela sonda e gastrostomia, utilização de comprimidos sulcados partidos ao meio e administração dos medicamentos em horários inadequados, principalmente antes da orientação farmacêutica.

A administração inadequada dos medicamentos pela sonda ou gastrostomia, tanto pela lavagem inadequada desta após a administração dos medicamentos ou da dieta enteral, quanto pela administração concomitante de medicamentos pode contribuir para efeitos adversos mensuráveis. Tais desfechos vão desde a obstrução de sondas até a alteração de efeito do medicamento, levando a redução da eficácia ou toxicidade dos medicamentos¹⁶. Pesquisas sugerem que menos de 50% das sondas são lavadas adequadamente entre a administração de dois medicamentos e este processo reduz a incidência de obstrução da sonda^{17,18}. Após a alta apenas dois medicamentos continuaram sendo administrados erroneamente, isto demonstra a

importância do reforço desta prática no momento da orientação de alta. Um estudo demonstrou que as orientações para pacientes dadas por enfermeiros e farmacêuticos acerca do uso dos medicamentos pela sonda foram eficazes para uma melhoria na administração e redução significativa do número de obstruções¹⁹.

Muitos pais desconhecem a importância da administração dos anticonvulsivantes em horários adequados conforme a prescrição médica e a manutenção diária dos mesmos horários para garantir a ação efetiva dos medicamentos no controle das crises convulsivas e melhorar a adesão ao tratamento. A organização destes conforme a rotina da família pode auxiliar a redução de omissão de doses, que é significativamente atribuída à ocorrência de crises convulsivas²⁰.

A divisão dos comprimidos foi um dos erros frequentemente identificados no estudo, visto que é rotina usual entre pediatras esta orientação como forma de adequação da dose, dada a indisponibilidade de formas farmacêuticas líquidas. Sabe-se que a divisão do comprimido de anticonvulsivantes leva a uma falta de uniformidade de peso ou de conteúdo do princípio ativo ao fracionar o comprimido²¹. Uma revisão recente realizada por Richey et al. em 2017 demonstrou que há uma escassez de evidências para apoiar a manipulação de drogas em crianças, sendo necessário avaliar o impacto da manipulação na precisão da dosagem e a necessidade da própria indústria farmacêutica incluir nos programas de desenvolvimento de medicamentos o efeito da manipulação dos comprimidos²².

Nestes pacientes que utilizam terapia combinada com diversos medicamentos que necessitam de manipulação, as variações de doses podem influenciar fortemente o sucesso no controle das crises convulsivas em casos de administração de subdoses como também contribuir para a ocorrência de efeitos adversos relacionados à sobredose dos anticonvulsivantes, tais como: hipotensão, bradicardia, sonolência e sedação. Sabe-se que os efeitos adversos são fatores predisponentes para a não adesão ao tratamento^{1,4,23}. Ambas as situações podem resultar em necessidade de ajustes na terapia, inclusão ou exclusão de medicamentos, entretanto tais desfechos estão muitas vezes relacionados exclusivamente a má utilização dos medicamentos. Em visitas domiciliares a famílias de pacientes pediátricos com epilepsia, Walsh et al. em 2011 identificaram que os erros envolvendo medicamentos mais comuns foram os de administração (15%) geralmente associados a trocas de dose dos anticonvulsivantes²⁴.

Optamos por não definir um corte do escore Medtake por não haver definição ou estudo que demonstre uma associação entre escores de Medtake e desfechos clínicos em pacientes pediátricos com epilepsia refratária. Adicionalmente, buscamos

avaliar variáveis sociodemográficas e clínicas dos pacientes e cuidadores e sua relação com escore de Medtake. Gomes et al, por exemplo encontraram idade >70 anos, analfabetismo e menor tempo de uso dos medicamentos como fatores relacionados a piores escores de Medtake (< 80%)²⁵. Apesar de tais relatos na literatura, a única associação encontrada foi o cuidado compartilhado no momento baseline, entretanto após a alta hospitalar não observamos tal associação^{2,14}. Atribuímos que a capacidade em seguir corretamente a terapia é multifatorial e envolve muitos fatores individuais que não puderam ser mensurados e comparados. Estes fatores podem variar, por exemplo, com o modo de organização familiar no cuidado do paciente e até mesmo pela da comunicação do profissional de saúde com o cuidador.

Estudos prévios sugerem que a orientação farmacêutica em pediatria aumenta a apropriação, o conhecimento e a satisfação dos pais em relação ao tratamento^{26,27}. A grande limitação destes estudos, assim como nos estudos com educação farmacêutica para população adulta, é a falta de descrição da ferramenta de educação utilizada. Pela nossa experiência, na alta hospitalar as famílias recebem diversas orientações ao mesmo tempo por diferentes profissionais, levando a uma sobrecarga de informações que pode potencializar o risco para ocorrência de erros envolvendo medicamentos no retorno para casa. Em 2016, Schuh et al.²⁷ relataram que mais de 80% dos pais sentiam-se preparados para ir para casa e relatavam ter entendido completamente as orientações fornecidas sobre os medicamentos, e mesmo assim 20% apresentaram problemas após a alta pelos quais não esperavam.²⁷ A orientação continuada pelos profissionais da saúde é fundamental, ela pode e deve ser realizada da admissão à alta hospitalar, uma vez que todos os momentos de contato com a família são oportunidades para reforçar orientações e sanar dúvidas, sempre com uma linguagem adequada e de fácil compreensão, utilizando a técnica “*teach back*” para maior aproximação do profissional com o cuidador, tornando a educação mais efetiva.^{14,28}

Este estudo vem a contribuir para a literatura com a magnitude do efeito atribuível à orientação do farmacêutico após orientação sobre o processo de uso de medicamentos em cuidadores, ainda que não se saiba o impacto disto na taxa de reinternação ou no número de convulsões, a orientação é feita de modo a aumentar a segurança no uso dos medicamentos no domicílio. Diante da inexistência de estudos sobre o tema proposto, qualquer cálculo amostral seria considerado teórico. Com o presente estudo, é possível sugerir que é esperada uma melhora de 15% do escore de Medtake após a orientação de um farmacêutico clínico, sendo este um parâmetro essencial para cálculo amostral. Não obstante, pesquisas de intervenção ou melhoria

do uso de anticonvulsivantes poderão aprimorar o conhecimento e contribuir para melhorar os erros encontrados neste estudo.

Por ser um estudo de viabilidade, o mesmo não possui o objetivo de testar hipóteses, mas de explorar dados voltados à pesquisa sobre o uso correto de anticonvulsivantes. É importante frisar que o Medtake Test foi desenvolvido para avaliar a capacidade de adultos seguirem corretamente a terapia e sua validação para a língua portuguesa não foi realizada, entretanto devido à limitação de literatura envolvendo o tema e esta população, optamos por utilizá-lo para maior aproximação da realidade. Além disso, não foi avaliada a melhora clínica dos pacientes, sendo essas as oportunidades para estudos futuros. Salientamos como limitação do instrumento que todos os parâmetros avaliados são pontuados igualmente, entretanto estes podem apresentar relevâncias clínicas diferentes, por este motivo os erros encontrados no estudo não reportam a total incapacidade de administrar os medicamentos.

Conclui-se que a orientação de farmacêuticos clínicos a cuidadores de pacientes com epilepsia refratária possui o potencial de aumentar o uso correto de medicamentos mensurados pelo Medtake Test em 15%, considerando que todos os erros são evitáveis, a orientação farmacêutica pode contribuir para a segurança do uso dos medicamentos após a alta e com isso trazer um potencial benefício clínico na alta hospitalar dos pacientes pediátricos.

Financiamento

Os recursos necessários para realização do trabalho foram custeados pelos pesquisadores e pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Conflitos de Interesse

Não há conflitos de interesse específicos para esse estudo.

Referências

- Lee YK, Ah YM, Choi YJ, Cho YS, Kim KJ, Lee JY. Antiepileptic drug adherence and persistence in children with epilepsy attending a large tertiary care children's hospital. *Epileptic Disord.* 2016;1(4):408-17.
- Modi AC, Rausch JR, Glauser TA. Early pediatric antiepileptic drug nonadherence is related to lower long-term seizure freedom. *Neurology.* 2014;82:671-3.
- LaRoche SM, Helmers SL. The New Antiepileptic Drugs. *JAMA.* 2004;291(5):605-14.
- Sabaté E. Epilepsy. In: Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2003 [citado 25 out 2018]. p. 87–93. Disponível em: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf?ua=1
- Farley TM, Shelsky C, Powell S, Farris KB, Carter BL. Effect of clinical pharmacist intervention on medication discrepancies following hospital discharge. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(2):430-7.
- Sánchez UA, Gallardo LS, Pons LN, Murgadella SA, Campins BL, Merino MR. Pharmaceutical intervention upon hospital discharge to strengthen understanding and adherence to pharmacological treatment. *Farm Hosp.* 2012;36(3):118-23.
- Sarangarm P, London MS, Snowden SS, Dilworth TJ, Koselke LR, Sanchez CO, et al. Impact of pharmacist discharge medication therapy counseling and disease state education: Pharmacist Assisting at Routine Medical Discharge (project PhARMD). *Am J Med Qual.* 2013;28(4):292-300.
- Chen C, Lee DS, Hie SL. The impact of pharmacist's counseling on pediatric patients' caregiver's knowledge on epilepsy and its treatment in a tertiary hospital. *Int J Clin Pharm.* 2013;35(5):829-34.
- Auger KA, Kenyon CC, Feudtner C, Davis MM. Pediatric Hospital Discharge Interventions to Reduce Subsequent Utilization: A Systematic Review. *J Hosp Med.* 2014;9(4):251-60.
- Leathers L, Brittain KL, Crowley K. Effect of a Pediatric Prescription Medication Discharge Program on Reducing Hospital Readmission Rates. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2017;22(2):94-101.
- Wu S, Tyler A, Logsdon T, Holmes NM, Balkian A, Brittan M, et al. A Quality Improvement Collaborative to Improve the Discharge Process for Hospitalized Children. *Pediatrics.* 2016;138(2):e20143604.
- Mallory LA, Diminick NP, Bourque JP, Bryden MR, Miller JL, Nystrom NM, et al. Pediatric Patient-Centered Transitions From Hospital to Home: Improving the Discharge Medication Process. *Hospital Pediatr.* 2017;7(12):723-30.
- Okumura LM, Rotta I, Correr CJ. Assessment of pharmacist-led patient counseling in randomized controlled trials: a systematic review. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(5):882-91.
- Raehl CL, Bond CA, Woods T, Patry RA, Sleeper RB. Individualized Drug Use Assessment in the Elderly. *Pharmacotherapy.* 2002;22(10):1239-1248.
- White, R. Choice of medication formulation. In: White R, Bradnam V. *Handbook of Drugs Administration via Enteral Feeding Tubes*. 3. ed. London: Pharmaceutical Press; 2015. p. 25-37.
- Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J, et al. Enteral nutrition practice recommendations. *J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33:122-67.
- Sohrevardi SM, Jarahzadeh MH, Mirzaei E, Mirjalili M, Tafti AD, Heydari B. Medication errors in patients with enteral feeding tubes in the intensive care unit. *J Res Pharm Pract.* 2017;6(2):100-5.
- Scanlan M, Frisch S. Nasoduodenal feeding tubes: prevention of occlusion. *J Neurosci Nurs.* 1992;24:256-9.

19. van den Bemt PM, Cusell MB, Overbeeke PW, Trommelen M, van Dooren D, Ophorst WR, et al. Quality improvement of oral medication administration in patients with enteral feeding tubes. *Qual Saf Health Care*. 2006;15(1):44-7.
20. Cramer JA, Glassman M, Rienzi V. The relationship between poor medication compliance and seizures. *Epilepsy Behav*. 2002;3(4):338-42.
21. Nidanapu RP, Rajan S, Mahadevan S, Gitanjali B. Tablet splitting of antiepileptic drugs in pediatric epilepsy: potential effect on plasma drug concentrations. *Pediatr Drugs*. 2016;18:451-63.
22. Richey RH, Hughes C, Craig JV, Shah UU, Ford JL, Barker CE, et al. A systematic review of the use of dosage form manipulation to obtain required doses to inform use of manipulation in pediatric practice (Journal article). *Int J Pharm*. 2017;518:155-66.
23. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring. ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008;49:1239-76.
24. Walsh KE, Mazor KM, Stille CJ, Torres I, Wagner JL, Moretti J, et al. Medication errors in the homes of children with chronic conditions. *Arch Dis Child*. 2011;96:581-6.
25. Gomes DC, Paiva LC, Farhat FCLG, Pedro AO, Neto AMP. Ability to follow anti-reabsorptive drug treatment in postmenopausal women with reduced bone mass. *Menopause*. 2011;18(5):531-6.
26. Angoulvant F, Rouault A, Prot-Labarthe S, Boizeau P, Skurnik D, Morin L, et al. Randomized controlled trial of parent therapeutic education on antibiotics to improve parent satisfaction and attitudes in a pediatric emergency department. *PLoS One*. 2013;8(9):e75590.
27. Schuh M, Schendel S, Islam S, Klassen K, Morrison L, Rankin KN, et al. Parent readiness for discharge from a tertiary care pediatric cardiology unit. *J Spec Pediatr Nurs*. 2016;21(3):139-46.
28. Cua MY, Kripalani S. Medication Use in the Transition from Hospital to Home. *Ann Acad Med Singapore*. 2008;37(2):136- 41.

Recebido 13 jan, 2020

Aceito: 9 fev, 2021

ALEITAMENTO MATERNO E QUIMIOCINAS: DIFERENÇAS ENTRE ESQUIZOFRENIA E CONTROLES

BREASTFEEDING AND CHEMOKINES: DIFFERENCES IN SCHIZOPHRENIA AND CONTROLS

Viviane Carvalho Franco^{1,2}, Victor Hugo Schaly Cordova¹,
Karine Zortéa^{1,2}, Raquel Jacobus³, Mariana Pasquali Poletto⁴,
Marcos Paulo Ramalho de Sousa¹, Bruna Panizzutti^{2,3},
Eduarda Dias da Rosa³, Paulo Silva Belmonte de Abreu¹.

RESUMO

Introdução: Avaliar a associação entre níveis plasmáticos da quimiocina CCL11, coeficiente de inteligência e prática da amamentação em homens com esquizofrenia em condições psiquiátricas estáveis sob acompanhamento ambulatorial em um serviço de saúde pública.

Métodos: Foi realizado estudo caso-controle com 60 indivíduos: 30 pacientes com esquizofrenia e 30 controles saudáveis, dos quais 15 de cada grupo foram expostos ao aleitamento materno e 15 não foram. Foi aplicado questionário abordando questões socioeconômicas, história ao nascer, dados clínicos e alimentação ao nascer. Foi dosada a quimiocina CCL11 e aplicados testes psicológicos para avaliar quociente de inteligência, funcionalidade, sintomas psiquiátricos, curso da doença e diagnóstico. Para os controles, foi utilizada uma escala para descartar doença psiquiátrica.

Resultados: A quimiocina CCL11 apresentou valores significativamente mais altos ($> 0,5$) em pacientes com esquizofrenia quando comparados aos controles. No grupo de amamentados, os esquizofrênicos apresentaram valores significativamente mais altos a nível intermediário (entre 0.106 e 0.5). **Não houve correlação da CCL11 com o número de hospitalizações, idade, tempo de diagnóstico e escolaridade. Não foi evidenciada correlação entre tempo de aleitamento materno em relação aos fatores do Brief Psychiatric Rating Scale.** Houve uma tendência de correlação entre a idade de início da doença e o aleitamento materno. Foi encontrada correlação positiva do CCL11 com o tempo de aleitamento materno. Ao comparar os pacientes esquizofrênicos que foram aleitados com os que não foram, foi encontrada diferença estatisticamente significativa apenas para o quociente de inteligência.

Conclusão: O aleitamento materno está associado a níveis mais baixos de CCL11, escores mais altos de quociente de inteligência e a esquizofrenia. A quimiocina CCL11 é mais alta em quem não amamentou, especialmente nos esquizofrênicos.

Palavras-chaves: Esquizofrenia; CCL11; Aleitamento materno; Quociente de inteligência

ABSTRACT

Introduction: To evaluate the association between plasma levels of chemokine CCL11, intelligence quotient, and exposure to breastfeeding in men with schizophrenia under stable psychiatric condition and monitored as outpatients in a public health care unit.

Methods: A case-control study of 60 individuals, 30 patients with schizophrenia and 30 healthy controls; in each group, 15 were exposed to breastfeeding and 15 were not. A questionnaire addressing socioeconomic issues, history at birth, clinical data, and feeding at birth was administered. Chemokine CCL11 levels were measured,

Clin Biomed Res. 2021;41(2):117-125

1 Programa de Esquizofrenia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Psiquiatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

3 Serviço de Psiquiatria, Laboratório de Psiquiatria Molecular, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

4 Núcleo de Estudo e Pesquisa de Psicologia, Pontifícia Universidade Católica de Porto Alegre (PUCRS). Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Viviane Carvalho Franco
vcarvalho franco@gmail.com
Programa de Esquizofrenia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

and psychological tests were applied to assess intelligence quotient, functional status, psychiatric symptoms, disease course, and diagnosis. A scale to rule psychiatric illness was used for the controls.

Results: Chemokine CCL11 levels were significantly higher (> 0.5) in patients with schizophrenia than in controls. In the breastfed group, patients with schizophrenia also had significantly higher CCL11 levels, but at an intermediate level (between 0.106 and 0.5). There was no correlation between CCL11 and number of hospitalizations, age, time since diagnosis, or level of education, nor between duration of breastfeeding and the Brief Psychiatric Rating Scale factors. A trend toward a correlation was observed between age at disease onset and breastfeeding. There was a positive correlation between CCL11 and duration of breastfeeding. The comparison of patients with schizophrenia who were breastfed vs those who were not breastfed showed a statistically significant difference only in intelligence quotient.

Conclusion: Breastfeeding is associated with lower CCL11 levels, higher intelligence quotient scores, and schizophrenia. Chemokine CCL11 levels are higher in those not exposed to breastfeeding, especially in patients with schizophrenia.

Keywords: Schizophrenia; CCL11; Breastfeeding; Intelligence quotient

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia (SZ) é uma doença caracterizada por distorções do pensamento, delírios bizarros, alterações na sensopercepção e respostas emocionais inadequadas, que levam o paciente a algum grau de deterioração.

Seus sintomas são divididos em negativos ou positivos. Os sintomas negativos descritos são: apatia, perda do prazer nas atividades que antes os proporcionava, falta de vontade de iniciar um comportamento dirigido a um objetivo e pobreza de discurso. Já os positivos estão ao nível de perturbações mentais, como os delírios, a distorção de pensamentos, percepções irreais, como alucinações áudio-visuais, ansiedade excessiva, impulsos e agressividade¹.

Vários marcadores biológicos se mostram alterados na SZ, como por exemplo, o BDNF e as quimiocinas CCL-11 ou eotaxina-1², sendo este último considerado um marcador de envelhecimento acelerado e também relacionado com função cognitiva³.

O tratamento da SZ, focado em minimizar os sintomas, está baseado no uso de antipsicóticos. Associado ao tratamento farmacológico, o tratamento nutricional e psicológico tem grande importância na melhora da qualidade de vida desses pacientes⁴. Além disso, medidas profiláticas vêm sendo estudadas como fatores de proteção para o desenvolvimento da SZ, como por exemplo, o aleitamento materno.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) preconiza o aleitamento materno (AM) exclusivo até os seis meses de idade⁵. São descritos muitos efeitos benéficos do aleitamento materno a curto e longo prazo. O leite materno é visto como o melhor alimento para o lactente, visto que sua composição é específica para desenvolvimento dos bebês⁶.

A amamentação tem sido apontada como fator impactante no início do desenvolvimento cerebral, já que o leite materno tem sua composição rica em lactoferrina e em ácidos graxos poliinsaturados, o ácido araquidônico (AA, 20:04 n-6) e o ácido docosahexaenóico

(DHA, 22:6 n-3), que são componentes da membrana neuronal e determinantes do tamanho cerebral nos primeiros meses de vida. Além disso, são necessários para uma neurotransmissão eficiente, e estão envolvidos nos processos de arborização dendrítica e regeneração dos neurônios. Logo, crianças amamentadas com leite materno, quando comparadas às alimentadas com fórmulas lácteas artificiais, apresentam melhor desenvolvimento cognitivo, com índices maiores do quociente de inteligência (QI). Esta vantagem ainda persiste até a fase adulta⁷.

Como os escores cognitivos estão intimamente relacionados ao desenvolvimento cerebral, tem se visto o aleitamento materno como grande mediador do QI⁸. Um estudo caso-controle com lactentes, visando verificar se a amamentação prolongada, melhora na capacidade cognitiva, promoveu campanhas de incentivo a esta prática num grupo teste. Uma meta análise⁹.

O principal objetivo deste trabalho foi avaliar a associação entre níveis plasmáticos da quimiocina CCL11, quociente de inteligência e a prática do aleitamento materno em pacientes do sexo masculino com diagnóstico de esquizofrenia com quadro psiquiátrico estabilizado e sendo acompanhados em ambulatório da Rede Pública de Saúde.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo caso-controle no qual a população estudada compreendeu 60 indivíduos do sexo masculino, com idade entre 30 e 55 anos, sendo 30 pacientes com esquizofrenia, dos quais 15 foram expostos ao aleitamento materno e 15 não foram expostos e 30 controles saudáveis, onde também 15 foram expostos ao aleitamento materno e 15 não foram expostos. O cálculo do tamanho da amostra foi realizado para um nível de 5% de significância e poder de 80%, baseado no estudo de Asevedo *et al*¹⁰. O diagnóstico para esquizofrenia foi realizado de acordo com critérios do DSM IV e CID- 10.

Os pacientes foram provenientes do ambulatório do PRODESQ-HCPA e os controles, pareados por sexo e idade, foram selecionados por conveniência, provenientes de lojas de automóveis, quartéis e postos de gasolina da cidade de Porto Alegre e região metropolitana, no período de julho a setembro de 2014. Não foram incluídos indivíduos em uso de canabinóides no último mês. Foram considerados amamentados após 5 dias de ingestão de leite materno.

A coleta de dados foi realizada por meio de entrevista com os pacientes e controles que aceitaram participar da pesquisa, que possuíam mãe viva e que aceitaram responder oralmente as perguntas, fizeram o exame de sangue e os testes psicológicos. O questionário foi aplicado por um dos membros da equipe, treinados para aplicação dos instrumentos, que era composto por nutricionistas, psicólogo e alunos de biomedicina e psiquiatria. O questionário continha dados clínicos (medicações, número de internações, tempo de diagnóstico da doença e uso de canabinóides), sócio-econômico (idade, renda familiar, escolaridade) e história ao nascer (tempo de gestação), e de alimentação ao nascer (dias que foi aleitado). Além disso, também foi investigado intercorrência gestacional ou infecções, uso de corticóides ou antibióticos entre 2º trimestre gestacional e 1º mês de vida e episódios gripais durante gestação.

As questões envolvendo histórico ao nascer e aleitamento materno era perguntado diretamente para as mães dos indivíduos. Se a mãe não estivesse presente na entrevista, neste momento o entrevistador ligava para ela e obtinha as respostas.

Os testes psicológicos foram aplicados por uma psicóloga e um aluno de medicina, ambos treinados para tal. O indivíduo foi colocado com o entrevistador sozinho numa sala sem qualquer interrupção ou influência externa. Os pacientes com esquizofrenia realizaram os seguintes testes: a **Escala BPRS Brief Psychiatric Rating Scale**, que avalia a psicopatologia através dos sintomas. Esta possui 18 itens, onde considera medidas observacionais e entrevistas. Podem ser subdivididas em sintomas positivos, sintomas negativos e sintomas afetivos¹¹. Também foi aplicado para avaliar o curso da doença, o OPCRIT The Operational Criteria Checklist, que é um sistema eletrônico composto por uma lista de itens, utilizado para o diagnóstico psiquiátrico e de coleta de dados¹² e a Escala FAST Functional Assessment Short Test, que avalia o grau de dificuldade em realizar algumas atividades. Esta escala possui 24 itens, onde considera o grau de dificuldade: (0): nenhuma, (1): pouca, (2): bastante ou (3): muita.

Para os controles foi aplicado o questionário clínico estruturado SCID-IV¹³ na versão resumida, que avalia diagnósticos psiquiátricos segundo a DSM- IV, a fim de excluir controles que apresentem qualquer distúrbio dessa natureza.

E para ambos os grupos foi aplicado dois subtestes da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos – 3ª Edição¹⁴, sendo eles, os cubos e o vocabulário. Estes fornecem o valor estimado do QI, ou seja, o potencial intelectual do indivíduo.

Após a aplicação do questionário e dos testes psicológicos, os indivíduos que fechavam os critérios de inclusão eram selecionados para análise bioquímica. Nesta etapa eram excluídos os indivíduos que a mãe ou paciente não soubesse responder alguma questão ou se não aceitassem participar de algumas das etapas da pesquisa.

Foi realizado análise, entre os pacientes com esquizofrenia, do tempo de aleitamento materno em relação aos fatores do BPRS agrupados em quatro principais sintomas (grupo 1 – depressão e ansiedade, grupo 2 – distanciamento e retardo, grupo 3 – transtorno pensamento, fatores positivos e grupo 4 – ativação (itens BPRS 7, 6, 17, 8) segundo Crippa¹⁵.

O exame bioquímico foi realizado no Laboratório da Psiquiatria Molecular do HCPA por duas pesquisadoras treinadas. A quimiocina: Eotaxina/CCL11, foi determinada no soro de pacientes e controles por Kit ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) sanduíche de acordo com as instruções do fabricante (DuoSet, R & D Systems, Minneapolis, MN, USA). Resumidamente, placas de 96 poços foram sensibilizadas *overnight* com o anticorpo de captura específico CCL11 em PBS. Após cada etapa, as placas foram lavadas. Na primeira, com tampão de lavagem (PBS, pH 7,4, com 0,05% de Tween 20) e bloqueadas *overnight* com reagente diluente (PBS com 1% de BSA). Após, foram adicionadas as amostras e mantidas à temperatura ambiente por 2 horas. Na segunda as placas foram lavadas novamente e foi adicionado um anticorpo de detecção biotinilado, incubado durante 2 horas à temperatura ambiente. Foi então realizada a incubação com o conjugado de estreptavidina-peroxidase (diluído 1: 200 em reagente diluente) durante 20 min à temperatura ambiente. Na terceira etapa as placas foram incubadas com o substrato durante 20 minutos à temperatura ambiente. Finalmente, a solução de parada (H_2SO_4 1 mol L⁻¹) foi adicionada e a quantidade da quimiocina foi determinada por absorvância a 450 nm.

Este estudo tem aprovação do Comitê de Pesquisa e Ética em Saúde do HCPA (14-079) e todos os voluntários assinaram o termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartilica. As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas.

A comparação de médias entre os grupos foi realizada através do teste t-student ou ANOVA de uma via. Em caso de assimetria, os testes Mann-Whitney e Kruskal-Wallis foram realizados, respectivamente.

Na comparação de proporções, os testes qui-quadrado e exato de Fisher foram aplicados. Para verificar a existência de correlação, foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman. E para verificar possíveis fatores de confusão foi feito a regressão linear múltipla para todas as variáveis. A análise estatística foi executada no *software Statistical Package for Social Science* (SPSS) 20.0 for Windows. Todos os testes foram realizados na forma bi-caudal, admitindo-se como estatisticamente significativos os valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram excluídos durante a coleta três controles por apresentar sintomas psiquiátricos no teste SCID IV. Após todos os dados coletados foram excluídos também quatro controles *outliers* detectados nas análises iniciais. Desta forma, ficaram 56 indivíduos na amostra final, sendo 30 pacientes com esquizofrenia e 26 controles.

A idade média dos indivíduos foi de 44.10 ± 5.88 anos para os pacientes com esquizofrenia e 38.00 ± 7.98 anos para os controles, sendo todos do sexo masculino. Segundo a classificação do WAIS-III para escala de QI, 30.8% dos controles encontram-se na classificação superior e médio superior, enquanto os pacientes com esquizofrenia apenas 3.3 % da amostra se enquadraram nesta classificação. Sendo 50% dos pacientes com categoria médio, 6.7% limítrofe e 10% deficitário, enquanto nos controles não houve nenhum que se classificasse como deficitário ou limítrofe e 26.9% médio. Em ambos os grupos, todos os indivíduos que afirmaram terem sido amamentados obtiveram maior média de QI, quando comparados com os que não foram amamentados. E esta média é maior nos controles do que nos pacientes com esquizofrenia.

Nenhum indivíduo do estudo relatou uso de canabinóides nos últimos meses. O tabagismo esteve presente em apenas 1 (3.8%) indivíduo do grupo controle, enquanto 12 (40%) indivíduos do

grupo com esquizofrenia relataram uso freqüente de cigarros no último mês. As variáveis sócio-econômicas, escolaridade e renda, apresentaram-se maiores no grupo controle. Os dias de aleitamento materno foram 2.25 vezes maiores no grupo controle do que nos pacientes com esquizofrenia.

A quimiocina CCL11 apresentou-se mais elevada nos pacientes do que nos controles ($\chi^2_{(2)} = 18.7$; $p < 0,001$), sendo mais alta nos esquizofrênicos que não foram aleitados (teste exato de Fisher; $p < 0,001$).

Apenas 2 pacientes nasceram pré-termo, ou seja, antes de 37 semanas gestacionais, o que corresponde a 6,7% deste grupo e apenas 1 paciente (3,3%) apresentou demais intercorrência gestacional e episódio gripal durante a gestação, o que não apresenta significância estatística para a presente amostra.

Todos os pacientes faziam uso de algum tipo de antipsicótico. O uso de clozapina apareceu em mais de 50% da amostra. O uso de anticonvulsivante apareceu em 40% da amostra.

Na Tabela 1 são apresentadas comparações entre o grupo de esquizofrênicos e o grupo de controles, onde foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas variáveis QI, idade, renda, CCL11 e escolaridade. Ao comparar apenas os indivíduos que foram amamentados de ambos os grupos, os resultados se mantiveram estatisticamente significativo para as mesmas variáveis. Quanto ao CCLI, os esquizofrênicos apresentaram valores significativamente mais altos ($>0,5$) quando comparados aos controles e no grupo de amamentados, os esquizofrênicos também apresentaram valores significativamente mais altos, mas em nível intermediário (entre 0.106 e 0.5).

Já na Tabela 2 são apresentadas algumas comparações entre os pacientes esquizofrênicos que foram aleitados com os que não foram, e foi encontrada diferença estatisticamente significativa apenas na variável QI.

Não foi evidenciada correlação entre tempo de aleitamento materno em relação aos fatores do BPRS (Tabela 3).

Tabela 1: Comparação entre controles e esquizofrênicos e entre controles e esquizofrênicos que foram amamentados.

Variável	SZ (n=30)	Controles (n=26)	P Value	SZ + AM (n=15)	Controles + AM (n=12)	P Value
Tempo de gestação – n(%)						
Nascido 37-42 semana	28 (93.3)	26 (100)	0.494 ¹	13 (86.7)	12 (100)	0.487 ¹
Nascido menos de 37-42 semanas	2 (6.7)	0 (0)		2 (13.3)	0 (0)	
QI	8.7 $\pm$ 3.71	13.19 $\pm$ 3.01	<0.001 ²	10.3 $\pm$ 3.27	13.5 $\pm$ 2.88	0.001 ²
Idade (anos)	44.10 $\pm$ 5.88	38 $\pm$ 7.98	0.002 ²	45.73 $\pm$ 5.49	36 $\pm$ 6.99	< 0.001 ²
Renda (salário mínimo)	3 (2-4)	8 (6.75-10)	<0.001 ³	3 (2-4)	9 (8-10,75)	< 0.001 ³
Tempo de aleitamento materno – dias	60 (0-67.5)	0 (0-112.5)	0.411 ³	60 (30-90)	135 (90-180)	0.731 ³

Continua...

Tabela 1: Continuação

Variável	SZ (n=30)	Controles (n=26)	P Value	SZ + AM (n=15)	Controles + AM (n=12)	P Value
CCL11 – n(%)			< 0.001 ¹			0.003 ¹
<0.016	10 (33.3)	22 (84.6)*		6 (40.0)	12 (100)*	
0.016 – 0.5	6 (20.0)	4 (15.4)		5 (33.3)*	0 (0.0)	
>0.5	14 (46.7)*	0 (0.0)		4 (26.7)	0 (0.0)	
Escolaridade – anos	7.3 $\pm$ 3.05	10.08 $\pm$ 2.78	0.001 ²	6.93 $\pm$ 3.65	10.08 $\pm$ 2.78	0.006 ²

SZ= esquizofrenia.

QI, idade, tempo diagnóstico, escolaridade: média $\pm$ desvio padrão; Renda, tempo de aleitamento materno, CCL11: mediana (P25 to P75);

¹Qui-Square test; ²t test; ³Mann Whitney test.

Tabela 2: Comparação entre esquizofrênicos que foram amamentados com os que não foram.

Variável	SZ + AM (n=15)	SZ – AM (n=15)	P Value
Tempo de gestação			
Nascido 37-42 semana – n°. (%)	13 (86.7)	15 (100)	0.483 ¹
Nascido menos de 37-42 semanas – n°. (%)	2 (13.3)	0 (0)	
QI	10.3 $\pm$ 3.27	7.27 $\pm$ 3.67	0.032 ²
Idade – anos	45.73 $\pm$ 5.49	42.47 $\pm$ 5.98	0.131 ²
Renda – salários	3 (2 to 4)	3 (2 to 4)	0.412 ³
CCL11 – n(%)			0.066 ⁴
<0.016	6 (40.0)	4 (26.7)	
0.016 – 0.5	5 (33.3)	1 (6.7)	
>0.5	4 (26.7)	10 (66.7)	
BPRS score	5 (2 a 9)	5 (1 a 13)	0.744
FAST score	49 (27 a 58)	37 (23 a 63)	0.539
OPCRIT score	217.87 $\pm$ 72.14	209.73 $\pm$ 46.30	0.716
Escolaridade – anos	6.93 $\pm$ 3.65	7.67 $\pm$ 2.38	0.520 ²

SZ = Esquizofrenia.

QI, idade, escolaridade: média $\pm$ desvio padrão

Renda, CCL11: mediana (P25 to P75)

¹Qui-Square test; ²t test; ³Mann Whitney test; ⁴Fisher's Exact test.

Tabela 3: Correlações do tempo de aleitamento materno com os fatores do BPRS.

Variável	Spearman	P Value
BPRS – Grupo 1	-0.079	0.677
BPRS – Grupo 2	-0.147	0.437
BPRS – Grupo 3	0.024	0.901
BPRS – Grupo 4	-0.295	0.113

BPRS Grupo 1: depressão e ansiedade (itens BPRS 5,2,9,1); Grupo 2: distanciamento e retardo (itens BPRS 13,16,3,18,14); Grupo 3: transtorno pensamento, fatores positivos (itens BPRS 11,15,12,4,10); Grupo 4: ativação (itens BPRS 7,6,17,8).

Na Tabela 4 são apresentadas algumas comparações entre os quatro grupos testados, onde foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas variáveis QI, idade, renda, tempo de aleitamento materno, CCL11 e escolaridade.

Foi encontrada associação estatisticamente significativa com tempo de aleitamento materno

($p = 0.027$). Através do teste de Mann-Whitney, observou-se que o tempo de aleitamento materno dos pacientes esquizofrênicos com CCL11 > 0.5 foi significativamente menor do que o dos pacientes com CCL11 moderado (entre 0.016 e 0.5). Não houve associação significativa da quimiocina com o número de hospitalizações, QI, idade, renda, tempo de diagnóstico e escolaridade.

Tabela 4: Comparação entre os quatro grupos.

Variável	SZ + AM (n=15)	SZ – AM (n=15)	Controles + AM (n=12)	Controles – AM (n=14)	P Value
Tempo de gestação					
Nascido 37-42 semana – n°. (%)	13 (86.7)	15 (100)	12 (100)	14 (100)	0.135 ¹
Nascido menos de 37-42 semanas – n°. (%)	2 (13.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
QI	10.3 ± 3.27	7.27 ± 3.67	13.50 ± 2.88	12.07 ± 2.73	< 0.001 ²
Idade – anos	45.73 ± 5.49	42.47 ± 5.98	36.00 ± 6.99	39.71 ± 8.62	0.008 ²
Renda – salários	3 (2 a 4)	3 (2 a 4)	9 (8 a 10.75)	7 (3 a 8.5)	< 0.001 ³
Tempo de aleitamento materno – dias	60 (30-90)	0 (0-0)	135 (90 to 180)	0 (0 to 0)	< 0.001 ³
CCL11					< 0.001 ⁴
<0.016	6 (40.0)	4 (26.7)	12 (100)*	10 (71.4)	
0.016 – 0.5	5 (33.3)	1 (6.7)	0 (0.0)	4 (28.6)	
>0.5	4 (26.7)	10 (66.7)*	0 (0.0)	0 (0.0)	
Escolaridade – anos	6.93 ± 3.65	7.67 ± 2.38	10.67 ± 2.46	9.57 ± 3.03	0.003 ²

SZ = Esquizofrenia.

QI, idade, tempo diagnóstico, escolaridade: média ± desvio padrão

Renda, tempo de aleitamento materno: dias; CCL11: mediana (P25 to P75)

¹Qui-Square test; ²ANOVA one-way; ³Kruskal Wallis test; ⁴Fisher's Exact test.

Tabela 5: Relação do aleitamento materno e idade de início da doença.

Variável	SZ + AM (n=15)	SZ – AM (n=15)	P Value
Idade de início da doença			
Até 15 anos	1 (16.67%)	13 (56.52%)	0.082 ¹
Acima de 15 anos	13 (83.33%)	10 (43.48%)	
Idade de início da doença	19.14 ± 5.11	18.73 ± 6.79	0.857 ²

Idade de início da doença categorizada: n (%)

Idade de início da doença: média ± desvio padrão

¹Fisher's Exact test; ²t test.

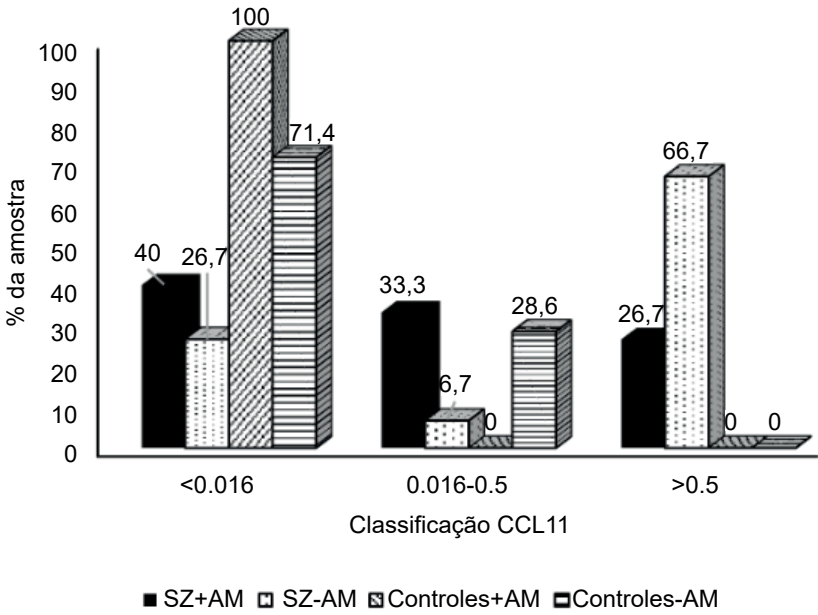
Houve uma tendência de correlação entre a idade de início da doença e o aleitamento materno (Tabela 5). Foi observado que dos pacientes que mamou apenas 1 (16.67 %) iniciou a doença antes dos 15 anos de idade, enquanto do grupo que não mamou 13 (56.52 %) pacientes iniciaram a doença neste mesmo tempo.

A figura 1 apresenta as classificações do CCL11 conforme o grupo. É possível observar que nos níveis

mais elevados de CCL11 (> 0,5) a prevalência de esquizofrênicos sem aleitamento materno é superior à dos demais grupos ao passo que nos níveis mais baixos de CCL11 (< 0.016), os controles apresentam as maiores prevalências.

Nenhuma possível variável de confusão apresentou-se estatisticamente significativa após realizar regressão linear múltipla para todas as variáveis.

Figura 1: Classificação de CCL11 nos quatro grupos.



DISCUSSÃO

Apenas 2 pacientes (6,7%) nasceram pré-termo e apenas 1 (3,3%) apresentou demais intercorrência gestacional e episódio gripal durante a gestação, o que não apresentou significância estatística. Um estudo com crianças nascidas pré-termo (< 36 semanas e 6 dias de gestação) com baixo peso, constatou que o desenvolvimento cerebral apresentava anormalidades estruturais no momento do nascimento. Tal fato pode representar um marcador precoce para o aparecimento posterior da esquizofrenia¹⁶.

Duas comparações foram feitas inicialmente, a primeira foi entre o grupo de esquizofrênicos com o grupo dos controles e a outra entre os quatro grupos estudados. Em ambas foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para variáveis QI, idade, renda, CCL11 e escolaridade. Um estudo transversal sobre a qualidade de vida dos pacientes apresentava as mesmas características: eram solteiros, desempregados, com um nível baixo de educação e eram apoiados financeiramente pela família¹⁷.

Também avaliando os quatro grupos foram encontradas diferenças significativas no tempo de aleitamento materno. Victora et al.¹⁸ mostrou que após ajustado aos fatores de confusão, os indivíduos que foram amamentados mais de 1 ano apresentaram maiores escores de QI, renda e escolaridade.

A quimiocina CCL11 apresentou-se 2 vezes mais elevada nos esquizofrênicos que não mamaram quando comparados com os que receberam o leite materno e nos controles essa diferença é de 4,3 vezes maior em quem não mamou. A quimiocina apresentou-se 9,8 vezes mais elevada nos pacientes com

esquizofrenia do que nos controles. Teixeira et al.¹⁹ num estudo onde visava avaliar os níveis séricos de quimiocina em pacientes comparados com controles saudáveis pareado por idade e gênero, mostrou significância estatística apenas na quimiocina CCL11, onde os níveis séricos também encontravam-se aumentados nos pacientes.

No presente estudo não houve correlação da quimiocina CCL11 com o número de hospitalizações, idade, tempo de diagnóstico e escolaridade

Os pacientes que foram aleitados tiveram um início da doença mais tarde, após os 15 anos, quando comparados com os que não mamaram. Os resultados apontaram que houve uma tendência de correlação entre a idade de início da doença e o aleitamento materno, possivelmente pelo tamanho amostral e menor poder estatístico (< 0,8). Contudo, tal resultado pode ser explicado pelo possível fator de proteção do leite materno, o que retardou o início da esquizofrenia nestes pacientes. Não foi evidenciada uma correlação entre tempo de aleitamento materno com os fatores estudados do BPRS.

A quimiocina CCL11 apresentou 7,6 vezes mais elevada nos esquizofrênicos que não foram aleitados do que nos controles não aleitados. Foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre o tempo de aleitamento materno e a CCL11 e ainda observou-se que o tempo de aleitamento materno dos pacientes esquizofrênicos com CCL11 > 0.5 foi significativamente menor do que o dos pacientes com CCL11 moderado (entre 0.016 e 0.5). O tempo de aleitamento materno pode representa maior proteção e menor necessidade compensatória de elevar a quimiocina CCL11 para proteger o cérebro.

Todavia existe uma associação entre amamentação e redução de CCL11, e entre tempo de amamentação. E essa diferença é maior na esquizofrenia. De alguma forma a amamentação protege o processo de envelhecimento do cérebro do esquizofrênico, apesar de não reduzir sintomatologia ou idade de início, porém talvez isto apareça em amostras maiores. A forma como a CCL11 afeta no cérebro ainda não está claro, pois a eotaxina CCL11 tem diferentes rotas, possivelmente seja ativando estresse oxidativo, resposta autoimune ou processos de citoesqueleto, por exemplo.

Todos os indivíduos deste trabalho que afirmaram ter sido aleitado obtiveram maior média de QI, quando comparados com os que não foram aleitados. E esta média é maior nos controles do que nos pacientes com esquizofrenia. Ao comparar apenas os indivíduos que foram amamentados de ambos os grupos, os resultados se mantiveram estatisticamente significativo nas variáveis QI, idade, renda, CCL11 e escolaridade. A questão a ser abordada neste resultado envolve a direção do efeito do aleitamento materno e QI. Vários estudos comprovaram que o aleitamento materno está relacionado com o aumento do QI, no entanto fica a dúvida se o QI não poderia ser considerado um marcador de classe social e de maior consciência da necessidade de amamentar por mais tempo.

Uma coorte nacional que buscou avaliar se a duração da amamentação estava associada ao QI, anos de escolaridade e renda em indivíduos com 30 anos, demonstrou que havia uma associação positiva entre as variáveis, ou seja, mesmo após este período pode-se observar melhor desempenho cognitivo associado ao aleitamento materno¹⁸. No entanto este estudo possui como limitação o fato de não ter sido investigado a presença de possíveis psicoses nesta coorte.

Este presente estudo apresenta algumas limitações: primeiramente não foi testado o consumo de cannabis, a importância se da pelo fato de estudo recente mostrar que usuários de cannabis possuem eotaxina aumentada. Outro viés seria de lembrança/recordação (recall bias) está relacionado com a possível lembrança diferencial de dias de aleitamento materno pelas mães, uma vez que um grupo de mães pode lembrar-se de forma diferente, devido ao desfecho atual (estar com saúde mental e ativo ou estar com o diagnóstico de esquizofrenia).

Um estudo de coorte com 114 mães avaliou a validade de recordação materna sobre a duração do aleitamento materno durante e após a prática do aleitamento evidenciou a presença de um viés de lembrança ligado a desejabilidade social da amamentação (hoje vista como valorizada), no caso a tendência das mães entrevistadas em superestimar a duração do aleitamento materno²⁰. Entretanto o estudo foi feito com mães de pessoas sadias. Não encontramos estudos de memória de eventos passados desejáveis em mães de pessoas com o diagnóstico de esquizofrenia, mas podemos supor que estas mães poderiam inflar mais ainda os números

por ser algo desejável, e elas estarem na frente de um especialista que vai cuidar do filho, e querem causar boa impressão aos mesmos. Assim, se existisse um viés, seria no sentido de deixar a lembrança de dias de amamentação mais altas em esquizofrênicos. Adicionalmente, o viés de lembrança devido a desejabilidade social nas mães de esquizofrênicos poderia ser contrabalançado no caso destas mães devido a evidências de que a gestação, peri-parto e desenvolvimento neuropsicomotor de crianças em risco para esquizofrenia é mais complicado, e requer mais assistência das famílias, seja por problemas de saúde, escola ou relacionamento social, o que faria estas mães ficarem mais atentas com o filho do que mães com filhos que requerem menos atenção e cuidado por serem mais sadios desde a gestação.

Um aspecto também importante nesta questão está o fato das mães que possuem filho doente tenderem a ser mais atenciosas e cuidadoras devido a grande necessidade de cuidado nesta doença, logo se espera que tenham maior precisão nos dados informados do que no caso dos controles saudáveis.

Outro provável viés estaria relacionado com o tamanho amostral, pois seriam necessários mais casos para verificar melhor possíveis correlações. Um ponto limitante importante neste trabalho é que os controles possuem grande variedade de níveis profissionais, e com isso apresentam maior diversidade e nível de escolaridade que os casos.

Da mesma forma um estudo sobre o estado mental da mãe e seu nível cognitivo seria de grande relevância, pois se sabe que quanto maior o nível sócio-econômico, maior é o acesso a informação e possivelmente maior QI, o que influencia na tomada de decisões nas práticas mais saudáveis para o bebê.

CONCLUSÃO

O aleitamento materno está associado a níveis mais baixos de CCL11 e a esquizofrenia. Também está relacionada com escores mais altos de QI. A quimiocina CCL11 é mais alta em quem não foi amamentado, especialmente nos esquizofrênicos. O aleitamento não se mostrou estar relacionado com a gravidade dos sintomas, mas possui uma tendência de correlação com a idade de início da esquizofrenia. Embora ainda seja um pouco precoce dizer que o leite materno protege da esquizofrenia, temos evidências nesse estudo que mostram existir algum efeito protetor cerebral em cérebro de esquizofrênicos. Contudo vale ressaltar a importância da prática do aleitamento materno, visando futuros benefícios, para os pacientes com esquizofrenia em especial.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram não existir conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 5th ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
2. Roomruangwong C, Noto C, Kanchanatawan B, Anderson G, Kubera M, Carvalho AF, et al. The Role of Aberrations in the Immune-Inflammatory Response System (IRS) and the Compensatory Immune-Regulatory Reflex System (CIRS) in Different Phenotypes of Schizophrenia: the IRS-CIRS Theory of Schizophrenia. *Mol Neurobiol*. 2020;57(2):778-97.
3. Teixeira AL, Gama CS, Rocha NP, Teixeira MM. Revisiting the Role of Eotaxin-1/CCL11 in Psychiatric Disorders. *Front Psychiatry*. 2018;9:241.
4. Marx W, Moseley G, Berk M, Jacka F. Nutritional psychiatry: the present state of the evidence. *Proc Nutr Soc*. 2017;76(4):427-36.
5. World Health Organization. Global Strategy for infant and child feeding. Geneva; 2003.
6. Mosca F, Gianni ML. Human milk: composition and health benefits. *Pediatr Med Chir*. 2017;39(2):155.
7. Caspi A, Williams B, Cohen JK, Craig IW, Milne BJ, Poulton R, et al. Moderation of breastfeeding effects on the IQ by genetic variation in fatty acid metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;47:18860-5.
8. Isaacs EB, Fischl BR, uinn BT, Chong WK, Gadian DG, Lucas A. Impact of breast milk on iq, brain size and white matter development. *Pediatr Res*. 2010;67:357-62.
9. Horta BL, de Sousa BA, de Mola CL. Breastfeeding and neurodevelopmental outcomes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(3):174-8.
10. Asevedo E, Gadelha A, Noto C, Mansur RB, Zugman A, Belangero SI, et al. Impact of peripheral levels of chemokines, BDNF and oxidative markers on cognition in individuals with schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2013;47:1376-82.
11. Andersen J, Larsen JK, Schultz V, Nielsen BM, Korner A, Behnke K, et al. The Brief Psychiatric Rating Scale. Dimension of Schizophrenia-Reliability and Construct Validity. *Psychopathology*. 1989;22:168-76.
12. Baggeley M, Denis M, Turp J, Stewart R, Lovestone S, Schumann G, et al. Opcrit+: An Electronic System For Psychiatric Diagnosis And Data Collection In Clinical And Research Settings. *Br J Psychiatry*. 2011;199:151-5.
13. Firt mb, Spitzer RL, Gibbon M, williams jb. Structured Clinical Interview For dsm-iv Axis/Disorders, Patient Edition (SCID-i/p, Versão 2.0, 8/98 Revision) Biometric Research Department. New York: New York State Psychiatric Institute; 1998.
14. Wechsler D. WAIS-III. Manual para administração e avaliação. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2012.
15. Crippa JAS, Sanches RF, Hallak JEC, Loureiro SR, Zuairi AW. Factor structure of Bech's version of the Brief Psychiatric Rating Scale in Brazilian patients. *Braz J Med Biol Res*. 2002;35:1209-13.
16. Dubois J, Benders M, Borradori-Tolsa C, Lazeyras F, Leuchter RHV, Sizonenko SV, et al. Primary cortical folding in the human newborn: an early marker of later functional development. *Brain*. 2008;131:2028-41.
17. Hsiao CY, Hsieh MH, Tseng CJ, Chien SH, Chang CC. Quality of life of individuals with schizophrenia living in the community: relationship to socio-demographic, clinical and psychosocial characteristics. *J Clin Nurs*. 2012;21:2367-76.
18. Victora CG, Horta BL, Mola CL, Quevedo L, Pinheiro RT, Gigante DP, Gonçalves H, Barros FC. Association between breastfeeding and intelligence, educational attainment, and income at 30 years of age: a prospective birth cohort study from Brazil. *Lancet*. 2015;3:199-205.
19. Teixeira AL, Reis HJ, Nicolato R, Melo GB, Correa H, Teixeira MM, et al. Increased serum levels of CCL11/eotaxin in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:710-4.
20. Agampodi SB, Fernando S, Dharmaratne SD, Agampodi TC. Duration of exclusive breastfeeding; validity of retrospective assessment at nine months of age. *BMC Pediatrics*. 2011;11:80.

Recebido: 30 maio, 2020
Aceito: 3 mar, 2021

PSICODIAGNÓSTICO NA UNIDADE DE INTERNAÇÃO
PSQUIÁTRICA DE UM HOSPITAL PÚBLICO

*PSYCHODIAGNOSIS IN A PUBLIC PSYCHIATRIC UNIT OF
A GENERAL HOSPITAL*

Larissa O'nill de Avila Pereira¹, Joana Correa de Magalhães Narvaez²,
Juliana Unis Castan³

RESUMO

Introdução: Este estudo caracterizou pacientes adultos que tiveram solicitação de psicodiagnóstico enquanto estavam internados em leitos do Sistema Único de Saúde (SUS) em uma unidade psiquiátrica de um hospital geral universitário de Porto Alegre no ano de 2017. Com o intuito de subsidiar o planejamento deste serviço, assim como a discussão com as equipes assistenciais a respeito das indicações para a solicitação, buscou-se conhecer as características tanto dos pacientes beneficiados por este exame como de suas internações. Traçou-se o perfil demográfico, identificou-se as especificidades das internações quanto ao motivo, tempo de permanência e diagnóstico psiquiátrico, e observou-se as características da própria avaliação psicológica.

Método: Estudo exploratório, quantitativo e transversal, em que os dados foram resgatados dos prontuários de forma retrospectiva. A análise dos dados foi feita de forma descritiva e inferencial, com auxílio do SPSS versão 16.0.

Resultados: Dos 247 pacientes internados, 17,8% tiveram solicitação de psicodiagnóstico, sendo que 93,2% (41) tiveram o processo concluído. A demanda principal foi para pacientes adultos jovens, possivelmente em primeira internação psiquiátrica e em processo de avaliação diagnóstica, um dos possíveis objetivos de uma internação psiquiátrica.

Conclusão: O psicodiagnóstico auxilia no entendimento dinâmico do paciente; entretanto, este é um recurso técnico que precisa ser usado de forma estratégica durante a internação psiquiátrica por conta dos fatores que podem envolver desde o funcionamento da própria unidade até o estado mental e emocional do indivíduo em momento de crise.

Palavras-chave: *Técnicas psicológicas; Unidade hospitalar de psiquiatria; Saúde mental; Sistema único de saúde.*

ABSTRACT

Introduction: This study characterized adult patients that had indication for psychodiagnosis while in a public psychiatric unit in a general university hospital in Porto Alegre, southern Brazil, in 2017. With the purposes of encouraging the discussion about psychodiagnosis indication among care teams and planning for this service, this study sought a better comprehension of patients' characteristics and their hospitalizations. Demographics, profile of the period of hospitalization, including reason for admission, length of stay, and psychiatric diagnosis, and characteristics of psychological assessment were described.

Methods: This exploratory, quantitative, and cross-sectional study retrieved data from medical records retrospectively. Data were then analyzed descriptively and inferentially with SPSS, version 16.0.

Results: Of 247 hospitalized patients, 17.8% had indication for psychodiagnosis, and 93.2% (41) had the procedure completed. The group that demanded most was

Clin Biomed Res. 2021;41(2):126-132

1 Residência Integrada
Multiprofissional da Saúde,
Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Departamento de Psicologia,
Universidade Federal de Ciências da
Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).
Porto Alegre, RS, Brasil.

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

Autor correspondente:
Juliana Unis Castan
jcastan@hcpa.edu.br
Hospital de Clínicas de
Porto Alegre (HCPA)
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035903, Porto Alegre, RS, Brasil.

young adults, possibly in their first psychiatric hospitalization and in the process of psychiatric assessment, one of the main objectives of a psychiatric admission.

Conclusion: Psychodiagnosis helps to understand the dynamics of a patient; however, it should be used with caution in psychiatric hospitalization because of factors ranging from the operation of the unit itself to the mental and emotional state of a patient during an acute crisis.

Keywords: *Psychological techniques; Psychiatric department, hospital; Mental health; Brazilian unified health system.*

INTRODUÇÃO

A Lei Antimanicomial 10.216 dispõe sobre as diretrizes de cuidado às pessoas com transtornos mentais e redireciona o modelo assistencial em saúde mental. Esta lei, além de preconizar tratamento igualitário, estimula a extinção dos manicômios¹. Busca-se a transição de um modelo baseado no asilamento para um que valorize a reabilitação psicossocial e o resgate da cidadania. Os hospitais psiquiátricos deixam de ser o centro do cuidado aos pacientes com transtornos mentais, resultando em uma rede mais complexa de serviços como Centros de Atenção Psicossocial (CAPS), ambulatórios e leitos em hospitais gerais².

A internação psiquiátrica em hospitais gerais é indicada em situações psiquiátricas agudas graves, apresentando risco de auto ou heteroagressão, exposição moral e/ou incapacidade grave de autocuidado, associado ao esgotamento dos recursos extra-hospitalares³. Com períodos mais curtos de hospitalização e caráter protetivo, é um recurso para um momento de maior vulnerabilidade do paciente e de sua rede. Visa à estabilização dos sintomas, minimização de riscos, estabelecimento de um diagnóstico psiquiátrico e ajuste medicamentoso², além do planejamento terapêutico, considerando recursos locais e características individuais, da família e da comunidade.

A avaliação psicológica é um recurso na definição diagnóstica, um dos objetivos de uma internação psiquiátrica. É um processo estruturado de investigação de fenômenos psicológicos, que se utiliza de técnicas e instrumentos, podendo ser considerado um exame dentro da área da Psicologia, também chamado de psicodiagnóstico. Permite acesso ao funcionamento global do paciente, integrando capacidade intelectual, aspectos emocionais e comportamentais, auxiliando, assim, na exploração de hipóteses diagnósticas e no planejamento terapêutico⁴⁻⁸.

Em 2012, surgiu a campanha internacional Choosing Wisely, conduzida pela Fundação norte-americana American Board of Internal Medicine. A campanha estimula o uso racional de recursos de diagnóstico e de tratamento, tendo por objetivo conscientizar as equipes médicas em relação ao custo benefício de exames para a qualidade do cuidado em saúde^{9,10}. Esta estratégia pretende auxiliar no estabelecimento de critérios e

demandas específicas que justifiquem as solicitações de exames e procedimento; no caso da Psicologia, pode-se pensar no exame de psicodiagnóstico.

Assim, considerando a necessidade de um melhor planejamento do uso de recursos assistenciais e a escassez de estudos que caracterizem a população que se beneficia do psicodiagnóstico durante internação psiquiátrica, este estudo tem o intuito de caracterizar pacientes adultos que realizaram psicodiagnóstico durante internação psiquiátrica em leitos do Sistema Único de Saúde (SUS) em um hospital geral universitário de Porto Alegre, considerando variáveis demográficas e características tanto da internação como do psicodiagnóstico. Acredita-se que este conhecimento é o primeiro passo para melhor planejamento deste serviço: É preciso conhecer a demanda e população atendida para planejar intervenções de forma eficiente.

MÉTODO

O estudo é exploratório, transversal e quantitativo. A amostra retrospectiva constituiu-se de pacientes com 18 anos ou mais, internados em leitos SUS de um hospital geral universitário de Porto Alegre, que realizaram o psicodiagnóstico. O hospital em questão conta com 26 leitos psiquiátricos para adultos destinados ao SUS.

O período de análise foi de 01 de janeiro a 31 de dezembro de 2017. Os dados foram coletados através de solicitação ao Serviço de Tecnologia de Informação, em que se especificaram os campos a serem resgatados dos prontuários eletrônicos. As variáveis coletadas foram: dados demográficos (data de nascimento, escolaridade, sexo, estado civil); informações referentes a internações (data da internação e alta, queixa principal, diagnóstico registrado na internação e na alta); e informações referentes ao psicodiagnóstico (data da solicitação, data da liberação no sistema, cancelamentos, motivo de solicitação, número de consultas e de pessoas entrevistadas, Quociente de Inteligência Verbal, de Execução e Total).

A análise dos dados foi feita de forma descritiva e inferencial, com auxílio do Statistical Package for Social Science for Windows (SPSS) versão 16.0. De acordo com a natureza das variáveis, obteve-se



frequência e percentual, além das médias e desvio padrão. Foram utilizados os testes Exato de Fisher, Mann-Whitney e Qui-Quadrado com correção de continuidade quando necessário, com nível de significância de 5%, para comparar o grupo que teve solicitação de psicodiagnóstico, em relação ao grupo de pacientes que não teve.

Este estudo integra um projeto intitulado Caracterização da demanda de avaliação psicodiagnóstica e implementação de gerenciamento e fluxos no contexto de um hospital universitário, registrado na Plataforma Brasil sob o número CAAE 71560717.3.0000.5327 e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição na qual foi desenvolvido. As pesquisadoras assinaram o Termo de Compromisso para Utilização de Dados da Instituição, comprometendo-se a preservar a privacidade dos pacientes.

RESULTADOS

No ano de 2017, 253 pacientes internaram na Unidade de Psiquiatria. Seis pacientes permaneceram menos de 48 horas, tendo alta por solicitação do familiar responsável. Dos 247 pacientes, 17,8% (44 pacientes) tiveram solicitação de psicodiagnóstico. Destes, 93,2% (41) tiveram o processo concluído com o laudo liberado no sistema e 6,8% (3) foram cancelados, devido a realização do exame em outra instituição, alta do paciente ou cancelamento pela equipe médica.

Dados demográficos

Idade, sexo, estado civil e escolaridade da amostra podem ser conferidos na Tabela 1. Comparando as características demográficas do grupo de quem realizou psicodiagnóstico e do grupo de quem não realizou este exame, houve diferença significativa apenas com relação à idade, conforme resultados do teste Mann Whitney (p < 0.001). Pacientes na faixa etária de 18-29 anos (adultos jovens) tiveram significativamente mais solicitações de psicodiagnóstico, enquanto pacientes na faixa etária de mais 65 anos (idosos) tiveram significativamente menos solicitações. Nas outras categorias (escolaridade, estado civil e sexo), não houve diferença significativa entre os grupos (p > 0.05).

Tabela 1: Dados demográficos dos pacientes que realizaram psicodiagnóstico durante internação psiquiátrica em 2017.

Idade	N com psicodiagnóstico
18-29 anos	17 (41,5%)
30-39 anos	9 (22,0%)
40-49 anos	9 (22,0%)
50-59 anos	3 (7,30%)
60-69 anos	3 (7,30%)

Continua...

Tabela 1: Dados

Idade	N com psicodiagnóstico
70-89 anos	0
Total	41 (100%)
Sexo	
F	18 (43,9%)
M	23 (56,1%)
Total	41 (100%)
Estado civil	
Solteiro	30 (73,2%)
Casado	8 (19,5%)
Divorciado	2 (4,9%)
Separado	1 (2,4%)
Viúvo	0
Total	41 (100%)
Grau de Escolaridade	
Ignorado	2 (4,9%)
Nenhum	0
Ensino fundamental incompleto	17 (41,5%)
Ensino fundamental completo	4 (9,8%)
Ensino médio incompleto	3 (7,3%)
Ensino médio completo	9 (22%)
Ensino superior incompleto	5 (12,2%)
Ensino superior completo	1 (2,4%)
Total	41 (100%)

Dados da internação

O tempo médio de permanência dos pacientes que tiveram solicitação de psicodiagnóstico foi 33,19 dias, sendo o mínimo 9 dias e o máximo 124 dias, com predomínio de permanência entre 2 a 6 semanas. Comparando o tempo de internação entre os grupos de quem realizou psicodiagnóstico e de quem não realizou, não houve diferença significativa (teste Mann-Whitney, p = 0.504).

O motivo de internação é um campo descritivo no prontuário. Dos 44 pacientes que tiveram solicitação de exame, 12% (5 pacientes) contavam com apenas um motivo, 36% (16 pacientes) contavam com dois e 36% (16 pacientes) com três, enquanto 16% (7 pacientes) não tinham este campo preenchido. Os motivos que mais apareceram foram: sintomas depressivos (17 vezes), sintomas psicóticos (13 vezes), ideação suicida (12 vezes) e heteroagressão (12 vezes).

Considerando o sistema de Classificação Internacional de Doenças-10 (CID-10)¹¹, o grupo de diagnóstico mais prevalente no momento da internação foi F30-F39 (Transtornos do Humor) com 27 indivíduos, seguido por F20-F29 (Esquizofrenia), com 14 indivíduos. Entretanto, 41% (18 casos)

houve alteração no diagnóstico entre o momento da internação e da alta hospitalar. Das 14 pessoas que internaram com diagnóstico de Esquizofrenia, mais da metade (65% ou 9 pessoas) obteve outro diagnóstico na alta, como de Retardo Mental (33% ou 3 pacientes) e de Transtornos do Humor (22% ou 2 pessoas). Já considerando indivíduos que receberam diagnóstico na linha dos Transtornos do Humor no momento da internação (27 indivíduos), 74% (20 pacientes) mantiveram este diagnóstico na alta, 7% tiveram alta com diagnóstico no grupo da Esquizofrenia e 19% tiveram outro diagnóstico na alta, como Transtornos de Personalidade e Transtornos Mentais Orgânicos.

Dados do psicodiagnóstico

Assim como os motivos de internação psiquiátrica, o campo demanda para psicodiagnóstico é descritivo. Das 41 solicitações de psicodiagnóstico liberados no sistema, 41,5% (17 solicitações) contavam com apenas um motivo e 58,5% (24 solicitações) contavam com dois, totalizando 65 motivos. As principais demandas de psicodiagnóstico foram auxílio na investigação do funcionamento emocional e cognitivo do paciente (25 solicitações) e auxílio no planejamento terapêutico (22 solicitações). Outras demandas que apareceram foram avaliação da capacidade intelectual e diagnóstico diferencial de personalidade.

O tempo entre a internação do paciente e a solicitação do psicodiagnóstico pela equipe médica foi disperso, sendo o mínimo de menos de um dia e o máximo de 73 dias. A média (M) foi de 12,40 dias com desvio padrão (DP) de 14,03 dias. Já o tempo entre a solicitação e a finalização do procedimento, com anexação do laudo no prontuário eletrônico, foi de M = 15,07 dias e DP = 12,76 dias, sendo o intervalo (I) de 2 a 82 dias. O número de consultas para realização deste exame foi M = 5,51, DP = 1,28 e I = 2-8 consultas. Já o número de pessoas entrevistadas foi M = 2,20, DP = 1 e I = 1-6 pessoas.

Os instrumentos utilizados para avaliar cognição foram as Escalas Weschler (WAIS-III ou WASI), em 37 indivíduos (90%), e R1 – Forma B, em 4 indivíduos (10%). Considerando os 37 indivíduos que realizaram teste das Escalas Weschler, a capacidade cognitiva global (QIT) foi M = 76,70 com DP = 16,10 e I = 50-129, o que indica dispersão com predomínio de QIs rebaixados. Quatorze indivíduos (37,8%) apresentaram diferença significativa entre QI verbal e de execução, sendo que 78,5% destes (11 indivíduos) tiveram QI de execução significativamente inferior ao verbal. Os instrumentos utilizados para avaliar personalidade foram House-Tree-Person, Pirâmides Coloridas de Pfister, Rorschach e/ou Teste de Apercepção Temática, de acordo com demanda da avaliação e características individuais.

DISCUSSÃO

Dentre as características demográficas dos pacientes que realizaram psicodiagnóstico, ressalta-se a baixa escolaridade: 41,5% evadiram da escola no Ensino Fundamental. A literatura indica uma associação inversa entre nível educacional e ocorrência de doença mental^{12,13}. As dificuldades cognitivas tanto podem ser um pródromo do desenvolvimento de transtornos mentais como uma consequência destes. Em levantamento realizado pela Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico¹⁴, no ano de 2015, constatou-se que a média de abandono escolar de jovens com transtorno mental é 12 pontos percentuais acima daqueles sem transtornos mentais, chegando a 25%¹⁵.

Identificou-se maior concentração de solicitações de psicodiagnóstico para pacientes na faixa etária de 18-29 anos. É nesta época, muitas vezes, que aparecem os primeiros sintomas psiquiátricos e que ocorre a primeira internação psiquiátrica¹⁶. Ou seja, na primeira internação, quando do começo dos sintomas, a solicitação deste exame é estatisticamente mais significativa.

O tempo médio de internação neste estudo foi de 33,19 dias, com maior concentração entre 2 e 6 semanas. Este tempo mostrou-se mais prolongado em comparação ao referido pela literatura. Em estudo realizado no RS foi constatada uma diminuição do tempo de internação para pacientes com transtorno mental, passando de 31,4 dias no ano 2000, para 20,0 dias em 2010¹⁷. De acordo com o Ministério da Saúde, o prazo médio de internação hospitalar na Psiquiatria para adultos é de 30 dias¹⁸. Para compreender estas diferenças é preciso considerar as características da instituição¹⁹. O tempo de permanência pode ser reflexo da realidade assistencial da unidade de internação psiquiátrica em hospital geral. Além das condições psiquiátricas complexas, os sintomas clínicos também compõe o tratamento, havendo necessidade de acionar outras especialidades por consultoria. Por se tratarem de pacientes que muitas vezes tem dificuldade de acesso à rede básica de saúde, é durante a internação que conseguem obter essa assistência. Outro fator possivelmente associado ao tempo de internação refere-se à realização de alguns procedimentos específicos, como terapia de eletroconvulsoterapia (ECT) e estimulação magnética transcraniana, oferecidos em poucos locais da rede.

Identificaram-se nos prontuários distintos motivos de internação, sendo os mais frequentes sintomas depressivos, psicóticos, ideação/tentativa de suicídio e risco ou ato de heteroagressão. Este dado está de acordo com as indicações para internação psiquiátrica, a saber alteração significativa nas capacidades de juízo crítico e de contenção de impulsos, associado a condutas de risco a si e a outros²⁰. Ou seja,

a indicação de internação psiquiátrica não se baseia em diagnóstico ou sintomas isolados, mas na relação destes com o contexto e os riscos a que o indivíduo e a família estão expostos.

Os dois grupos de diagnósticos mais prevalentes foram Transtornos do Humor e Esquizofrenia. Estudos^{21,22} corroboram estes dados, sendo estas condições psiquiátricas as que demandam maior necessidade de atenção em fase aguda. Destaca-se que uma parcela significativa dos pacientes internados teve modificação no diagnóstico entre o momento da internação e da alta. Este dado reforça um dos objetivos de uma internação psiquiátrica: estabelecer um diagnóstico preciso que possibilite o acesso a tratamento adequado. Na área de saúde mental, estabelecer um diagnóstico com precisão é uma tarefa complexa devido à variação de manifestações de comportamentos que pode ocorrer em cada crise ou em cada indivíduo²³.

Quase 18% da amostra teve solicitação de psicodiagnóstico. Este dado poderia aparentar uma contradição: se o estabelecimento do diagnóstico é importante em uma internação e o psicodiagnóstico é uma ferramenta importante para tal, por que este recurso é utilizado apenas para uma pequena parcela?

O contexto e as características da internação psiquiátrica, assim como do psicodiagnóstico, auxiliam no entendimento desta questão. As diretrizes para internações breves, conforme Portaria n.148²⁴, assim como as prerrogativas da estratégia Choosing Wisely⁹ ressaltam a importância de que os exames solicitados se restrinjam aos necessários para aquele momento. Durante a internação psiquiátrica, os pacientes estão em momento vulnerável, marcado por exacerbação dos sintomas, fase aguda da doença e/ou em processo de ajuste medicamentoso, aspectos que tendem a impactar o rendimento em testes padronizados. Esta realidade deve ser considerada ao cogitar a possibilidade de um psicodiagnóstico, visto que o contexto e as condições situacionais do indivíduo naquele momento tendem a influenciar os resultados^{20,25}.

Além disso, internações com objetivos específicos, como ajuste medicamentoso ou determinadas terapêuticas, como ECT, dispensam este exame já que o propósito é o tratamento de quadros refratários. Por fim, considerando o número de reinternações, é comum pacientes terem realizado este procedimento em internações prévias. Estudo²⁶ realizado neste mesmo hospital apontou para taxa de readmissões em 29,17%. Somado a isso, quanto mais internações psiquiátricas, maior a probabilidade de reinternação²⁷.

Assim, a parcela que se beneficia de ter psicodiagnóstico realizado durante internação psiquiátrica é aquela que interna com objetivo de investigação diagnóstica e que precisa de um exame detalhado e dispendioso para estabelecimento de diagnóstico.

O psicodiagnóstico, portanto, auxilia no estabelecimento diagnóstico e no planejamento terapêutico⁶.

A dispersão do tempo entre internação e solicitação do psicodiagnóstico pode ser compreendida pela diversidade da internação psiquiátrica. Em alguns casos, a equipe assistente já conhece o paciente e logo percebe a necessidade deste exame. Na maioria das vezes, entretanto, é preciso um tempo para que a equipe conheça o paciente e possa avaliar a necessidade do psicodiagnóstico. Além disso, é necessário que o paciente esteja minimamente estável dos sintomas para que consiga responder aos questionamentos e realizar os testes. Por outro lado, os resultados são importantes para o delineamento do tratamento – daí a necessidade de ser solicitado o quanto antes.

O tempo entre solicitação do psicodiagnóstico e anexação do laudo no prontuário eletrônico do paciente também foi disperso, o que está relacionado ao contexto em uma internação psiquiátrica. O psicodiagnóstico deve respeitar a rotina estruturada da unidade, com horários estabelecidos para refeições, atividades de grupo, reuniões clínicas, visita dos familiares, realização de procedimentos médicos, entre outros. Interrupções são frequentes tanto por intercorrências clínicas, como por outros exames. Além disso, apesar do paciente estar internado, há que se respeitar o tempo de concentração e produtividade, evitando estressá-lo ainda mais. Por fim, por se tratar de um hospital escola, os atendimentos muitas vezes são realizados por alunos e, então, supervisionados, o que também acarreta tempo ao processo.

A média do número de consultas para realização do psicodiagnóstico foi de 5,51 consultas. Em contexto clínico ou ambulatorial, são indicados de 6 a 12 encontros para realização do psicodiagnóstico²⁸. Pode-se compreender o menor número de consultas no contexto de internação ao considerarmos tanto o tempo de consulta como o acesso informal ao paciente. Enquanto no ambulatório, as consultas tem em torno de 50 minutos, na internação este tempo é variável, dependendo do rendimento do paciente. Por vezes, uma consulta pode ter duração de até duas horas, se o paciente se mostra concentrado, disposto e rendendo na atividade. Além disso, em ambulatório, na maioria das vezes, o contato com o paciente é limitado às consultas. Já na internação, há outras possibilidades, como a recreação terapêutica, refeições e grupos terapêuticos, espaços valiosos para observação do funcionamento do indivíduo.

A média de pessoas entrevistadas foi de 2,2 pessoas, sendo que em 10 casos (24,4%), apenas o próprio paciente foi entrevistado. Este dado ilustra a dificuldade de contato com as famílias para realização de entrevistas. Apesar da dificuldade de entrevistar familiares, o psicólogo tem acesso a olhares de outros membros da equipe sobre o paciente. Em reuniões com equipe assistencial, por exemplo, se obtém

informações acerca do processo de autonomia ou de outras características do paciente. Essas fontes de informação, apesar de não computadas no número de pessoas entrevistadas para a realização do psicodiagnóstico, fornecem dados valiosos.

O rendimento cognitivo global variou entre Extremamente Baixo e Superior, apresentando dispersão com predomínio de QIs rebaixados. Este fato aponta tanto para possível prejuízo cognitivo basal, assim como para a possibilidade de deterioro cognitivo, ou ainda alterações situacionais devido à crise aguda. O contexto e as condições situacionais impactam no rendimento de testes padronizados²⁹, devendo ser considerados na interpretação dos mesmos.

Enfim, a internação psiquiátrica é um recurso da rede de alta complexidade, necessário para o momento de maior vulnerabilidade do paciente, quando está em risco e há esgotamento dos recursos extra hospitalares. Muitas vezes, é durante este período que o paciente terá o estabelecimento de diagnóstico específico e, consequentemente, tratamento adequado. Entretanto, o psicodiagnóstico foi solicitado para apenas 17,8% dos pacientes internados. Essa realidade pode ser explicada ao atentarmos para diretrizes institucionais e nacionais,

que enfatizam uso racional de recursos e internações breves, assim como para características deste exame e do contexto de internação psiquiátrica.

Aprática do psicodiagnóstico auxilia no entendimento do funcionamento global do paciente. Contudo, é um recurso técnico que precisa ser usado de forma estratégica no momento de crise aguda, devido a fatores que envolvem desde o funcionamento da própria unidade até o estado mental e emocional do indivíduo. Esta configuração se reflete na maior demanda de psicodiagnóstico para pacientes adultos jovens, possivelmente em primeira internação psiquiátrica e em processo de avaliação diagnóstica.

Entre as limitações deste estudo, destaca-se que foi realizado em apenas um centro, sendo este um hospital geral universitário do sul do Brasil. Ampliar esta visão para outros hospitais permitirá um panorama mais abrangente da realidade do Brasil com relação a este tipo de exame neste contexto, gerando dados para políticas públicas e critérios específicos para solicitação.

Conflitos de Interesse

The authors declare no conflicts of interest.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Lei nº 10.216, de 6 de abril de 2001. Diário Oficial da União. 2001 Abr 9;1:2.	Trentini CM, Krug JS, editores. Psicodiagnóstico. Porto Alegre: Artmed; 2016. p. 18.	Relacionados à Saúde Décima Revisão. 8. ed. São Paulo: Edusp; 2008.
2. Cardoso L, Galera SAF. Internação psiquiátrica e a manutenção do tratamento extra-hospitalar. Rev Esc Enferm USP. 2011;45(1):87-94.	7. Batista MN, Borges L. Processo de avaliação no contexto da saúde. In: Sociedade Brasileira de Psicologia, Miyazaki MCOS, Teodoro MLM, Gorayeb R, editores. PROPSICO: Programa de Atualização em Psicologia Clínica e da Saúde: Ciclo 1. Porto Alegre: Panamericana; 2017. p. 141-68.	12. Organização Mundial da Saúde. O relatório mundial de saúde 2001 – saúde mental: nova compreensão, nova esperança. Genebra; 2001.
3. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria Executiva. Legislação em saúde mental: 1990-2002. 3. ed. Brasília, DF; 2002.	8. Conselho Federal de Psicologia (BR). Resolução nº 9, de 25 de abril de 2018. Diário Oficial da União. 2018 Maio 2;1:170.	13. Patel V, Kleinman A. Poverty and common mental disorders in developing countries. Bull World Health Organ. 2003;81(8):609-15.
4. Lopes SRA, Amorim SF. Avaliação psicológica no hospital geral. In: Bruscato WL, Benedetti C, Lopes SRA, editores. A prática da Psicologia Hospitalar na Santa Casa de São Paulo: novas páginas em uma antiga história. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2010. p. 59-67.	9. American Board of Internal Medicine. Choosing Wisely [Internet]. Philadelphia; 2018 [citado 2018 Nov 15]. Disponível em: http://www.choosingwisely.org/.	14. Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico. Education at a Glance 2015: Brasil [Internet]. Paris; 2015 [citado 2018 Nov 15]. Disponível em: https://www.oecd.org/brazil/Education-at-a-glance-2015-Brazil-in-Portuguese.pdf
5. Fongaro ML, Sebastiani RW. Roteiro de avaliação psicológica aplicada ao hospital geral. In: Angerami-Camon VA, editor. E a psicologia entrou no hospital. São Paulo: Cengage Learning; 2013. p. 5-68.	10. Laguardia, J, Martins MS, Castro IRS, Barcellos GB. Qualidade do cuidado em saúde e a iniciativa “Choosing Wisely”. Rev Eletron Comun Inf Inov Saude. 2016;10(1):1-8.	15. Hoffmann MS, Leibenluft E, Stringaris A, Laporte PP, Pan PM, Gadelha A, Manfro GG, et al. Positive attributes buffer the negative associations between low intelligence and high psychopathology with educational outcomes. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2015;55(1):47-53.
6. Krug JS, Trentini CM, Bandeira DR. Conceituação do psicodiagnóstico na atualidade. In: Hutz CS, Bandeira DR,	11. Organização Mundial da Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas	16. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Compêndio de Psiquiatria: Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica. Porto Alegre: Artmed; 2016.

17. Horta RL, Costa JSD, Balbinot AD, Watte G, Teixeira VA, Poletto S. Hospitalizações psiquiátricas no Rio Grande do Sul de 2000 a 2011. *Rev Bras Epidemiol*. 2015;18(4):918-29.
18. Brasil, Ministério da Saúde. Orientações para funcionamento e supervisão dos serviços de saúde mental. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 1990.
19. Souza JC, Souza N, Magna LA. Tempo médio de hospitalização e categorias diagnósticas em hospital psiquiátrico. *J Bras Psiquiatr*. 2008;57(2):112-16.
20. Pacheco MA, Cataldo Neto A, Menezes F, Krieger CA, Bersano L, Gil A. Aspectos do funcionamento de uma unidade de internação psiquiátrica de um hospital geral. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul*. 2003;25(1):106-14.
21. Miranda CA, Tarasconi CV, Scortegagna SA. Estudo epidêmico dos transtornos mentais. *Aval Psicol*. 2008;7(2):249-57.
22. Picci RL, Arcidiacono MC, Carezana C, Giarretto RM, Paschetta E, Giglio D, et al. O serviço psiquiátrico de diagnóstico e tratamento no hospital geral: usuários e novas urgências. *J Nurs Health*. 2011;1(2):300-10.
23. Brasil, Ministério da Saúde. Reforma psiquiátrica e política de saúde mental no Brasil: Conferência Regional de Reforma dos Serviços de Saúde Mental: 15 anos depois de Caracas. OPAS. Brasília, DF; 2005.
24. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria nº 148, de 31 de janeiro de 2012. Diário Oficial da União. 2012 Feb 1;1:33.
25. Xavier FMF, Chachamovich E. A influência do uso de fármacos no psicodiagnóstico. In: Hutz CS, Bandeira DR, Trentini CM, Krug JS, editores. *Psicodiagnóstico*. Porto Alegre: Artmed; 2016. p. 126.
26. Baeza FLC, Rocha NS, Fleck MPA. Readmission in psychiatry 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.
27. Silveira LHC, Rocha CMF, Rocha KB, Zanardo GLP. O outro lado da porta giratória: apoio comunitário e saúde mental. *Psicol Estud*. 2016;21(2):325-35.
28. Rigoni MS, Sá SD. O processo psicodiagnóstico. In: Hutz CS, Bandeira DR, Trentini CM, Krug JS, editores. *Psicodiagnóstico*. Porto Alegre: Artmed; 2016. p. 29-30.
29. Urbina S. Depoimento. In: Estanislau G, Bressan RA, editores. *Saúde Mental na escola: o que os educadores devem saber*. Porto Alegre: Artmed; 2014. p. 13.

Recebido: 2 fev, 2020

Aceito: 24 fev, 2021

PREVALÊNCIA DO DESCARTE DE BOLSAS DE SANGUE POR SÍFILIS EM UM SERVIÇO DE HEMOTERAPIA NO ESTADO DE SERGIPE, BRASIL

PREVALENCE OF DISPOSAL OF BLOOD UNITS DUE TO SYPHILIS IN A HEMOTHERAPY SERVICE IN THE STATE OF SERGIPE, BRAZIL

Vanessa Oliveira Amorim¹, Ester Benz¹, Rafael de Souza Aguiar¹, Cíbele Macedo Santos¹, Íkaro Daniel de Carvalho Barreto², Edivan Rodrigo de Paula Ramos³, Marco Aurélio de Oliveira Góes^{1,4}

RESUMO

Introdução: A doação de sangue é um ato capaz de salvar vidas. Quando a triagem sorológica é positiva, a bolsa de sangue é descartada. Este trabalho teve como objetivo avaliar a prevalência de descarte de bolsas de sangue em razão da positividade dos testes de triagem para sífilis.

Métodos: Foi realizado um estudo epidemiológico observacional, com avaliação transversal e da tendência temporal da positividade do VDRL de acordo com as variáveis epidemiológicas, a partir de dados coletados no banco de sangue do Hemocentro de Sergipe das doações ocorridas de 1 de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2018.

Resultados: Do total de 308.953 doações de sangue, 4.594 bolsas (1,48%) foram descartadas devido a positividade para sífilis. A positividade foi significativamente maior no sexo masculino (OR = 1,14). Houve aumento significativo da prevalência com o aumento da faixa etária, de 0,63% (IC95% 0,51-0,760 em menores de 20 anos até 4,54% (IC95% 3,88-5,30) em pessoas com 60 anos e mais. Entre o período de 2007-2011 foi identificada uma tendência de crescimento da soroprevalência para sífilis (APC = 31,4) seguida pela estabilização do número de descarte de bolsas nos últimos anos.

Discussão: O estudo identifica que, apesar de ter havido um aumento significativo no período inicial, a tendência foi de estabilidade nos últimos anos avaliados. É importante destacar a falta de um exame que indique concretamente a presença ativa da sífilis, pois todos os testes podem permanecer como cicatrizes por longos períodos, mesmos em pessoas com o tratamento adequado.

Palavras-chave: Hemocentro; Doadores de sangue; Sífilis; Epidemiologia

ABSTRACT

Introduction: Blood donation is an act that can save lives. When serological screening is positive, the blood bag is discarded. This study aimed to assess the prevalence of blood bag disposal due to positive screening tests for syphilis.

Methods: An observational epidemiological study was carried out, with cross-sectional temporal trend assessment of VDRL positivity according to epidemiological variables, based on data collected in the blood bank of the Sergipe Blood Center, from the donations that occurred from 1st January, 2007 to December 31st, 2018.

Results: Of the total of 308,953 blood donations, 4,594 bags (1.48%) were discarded due to positive serology for syphilis. Positivity was significantly higher in males (odds ratio = 1.14). There was a significant increase in prevalence with age, from 0.63% (95% CI 0.51-0.76) in individuals under 20 years old to 4.54% (95% CI 3.88-5.30)

Clin Biomed Res. 2021;41(2):133-140

1 Departamento de Medicina de Lagarto, Universidade Federal de Sergipe. Lagarto, SE, Brasil.

2 Programa de Pós-Graduação em Biometria e Estatística Aplicada, Universidade Federal Rural de Pernambuco. Recife, PE, Brasil.

3 Universidade Federal do Paraná. Curitiba, PR, Brasil.

4 Diretoria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Estado da Saúde de Sergipe. Aracaju, SE, Brasil.

Autor correspondente:

Marco Aurélio de Oliveira Góes
maogoes@gmail.com
Departamento de Medicina,
Universidade Federal de Sergipe
Rua Cláudio Batista, nº 505
49060-676, Aracaju, SE, Brasil.

in those with 60 years and over. Between 2007-2011, a trend of increase in seroprevalence for syphilis was identified (annual percent change = 31.4), followed by stabilization in the disposal of bags in recent years.

Discussion: Despite the increase in syphilis reported in society, the study identified that, although there was a significant increase in the initial period, it has been followed by stability in the last years evaluated. What is important is the lack of a test that in fact indicates the active presence of syphilis, since all tests can identify serological scars that remain for long periods, even in people with proper treatment.

Keywords: Blood center; Blood donors; Syphilis; Epidemiology

INTRODUÇÃO

A doação de sangue é um ato capaz de salvar vidas¹. De acordo com a legislação brasileira toda doação deve ser voluntária, altruísta, anônima, não remunerada e com sigilo das informações emitidas². A implementação do uso de hemocomponentes na prática médica ocorre há mais de 50 anos e se mantém até os dias atuais. Trata-se de um produto humano insubstituível. O sangue doado perpassa por várias etapas, desde a coleta até o adequado acondicionamento, cujo processo depende do volume e da disponibilidade de doadores. Este, portanto, é o maior desafio dos hemocentros³.

No Brasil, os procedimentos hemoterápicos são regulamentados pelo Ministério da Saúde, por meio da RDC nº 34, de 11 de junho de 2014 e da portaria de consolidação nº 5, de 28 de setembro de 2017, com a finalidade de garantir a qualidade dos processos e produtos, minimizar riscos e promover a segurança transfusional^{2,4}. Os órgãos responsáveis pela captação de sangue são os hemocentros distribuídos pelo país.

Para a doação de sangue ser concluída com êxito, os indivíduos precisam passar pelas etapas da triagem clínica e sorológica. A triagem clínica consiste numa avaliação do estado de saúde atual do indivíduo e de suas possíveis exposições consideradas de riscos⁵. Os principais fatores impeditivos para a doação de sangue incluem valores baixos de hemoglobina e hematócrito, hipertensão (no momento da doação) e risco para Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)⁶.

A triagem sorológica ocorre após aptidão na triagem clínica e é realizada com o sangue doado conforme critérios adotados pelo Ministério da Saúde. São aplicados testes laboratoriais de modo a detectar doenças infecciosas passíveis de transmissão sanguínea. As sorologias testadas incluem Sífilis, Doença de Chagas, Hepatite B, Hepatite C, HIV 1 e 2, HTLV I/II e, em regiões endêmicas, acrescenta-se o teste para Malária. Há ainda a testagem para o citomegalovírus, porém apenas para indivíduos em situações especiais².

No Brasil, nos últimos dez anos, os casos de Sífilis notificados nas suas formas adquirida, congênita ou gestacional tiveram um aumento significativo. Isso leva a hipótese de que o número de doadores de sangue cujas bolsas foram descartadas por inaptidão

sorológica por Sífilis também tenha aumentado. Além disso, tendo em vista que os marcadores sorológicos para Sífilis podem permanecer por toda a vida, é possível admitir que o número de doadores de sangue aptos pode estar comprometido mesmo após tratamento adequado para essa IST⁷. Neste sentido, este trabalho teve por objetivo determinar e caracterizar o perfil epidemiológico da prevalência de bolsas de sangue descartadas por sorologia positiva para Sífilis no Hemocentro de Sergipe (2007-2018).

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo epidemiológico observacional retrospectivo, em que foram coletadas informações do banco de dados do hemocentro do estado de Sergipe (HEMOSE). Esta é a única instituição pública sergipana que conta com cinco agências transfusionais. O HEMOSE é responsável por gerir os serviços que vão desde a coleta até o processo de transfusão de sangue regido segundo critérios da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Neste trabalho foram contabilizadas as doações de sangue ocorridas entre 1º de janeiro de 2007 e 31 de dezembro de 2018. Os dados tabulados incluíram o total de doações e as variáveis epidemiológicas: ano de doação, sexo, faixa etária (menores de 20 anos, entre 20-29 anos, 30-39 anos, 40-49 anos, 50-59 anos e maiores de 60 anos), tipo de doador (voluntário, reposição, convocado, campanha e autólogo) e regional de saúde (Aracaju, Socorro, Estância, Glória, Itabaiana, Lagarto, Propriá e outro estado).

Os doadores foram classificados como: voluntários (feita por pessoas com objetivo de manter o estoque de sangue através da busca espontânea ao hemocentro), de campanha (coletas feitas para aumentar o estoque de sangue através de campanhas e com coleta fora do hemocentro), de reposição (doação para um determinado paciente que já recebeu ou deverá receber a transfusão), convocado (doador cadastrado que é convidado para doação através do contato do hemocentro) e autólogo (doação realizada pelo paciente para o seu próprio uso).

Apesar do diagnóstico de Sífilis levar em consideração aspectos clínicos, epidemiológicos e história de tratamento prévio da doença associados a testes laboratoriais treponêmicos como o VDRL

(*Venereal Disease Research Laboratory*), a bolsa de sangue é descartada quando um único teste sorológico tem resultado positivo. Sendo assim, esta pesquisa considerou a bolsa de sangue descartada por Sífilis quando o resultado qualitativo do VDRL foi positivo, independente do resultado de uma nova testagem para doença por metodologia diferente.

Os resultados foram analisados, estatisticamente, para as variáveis (sexo, faixa etária, tipo de doador e regional de saúde) em relação à positividade para VDRL, por meio de frequências absolutas/relativas, intervalo de confiança para Odds Ratio (OR) e o teste de associação Qui-quadrado, considerando um nível de significância de 5% (p < 0,05), com auxílio do programa R core team 2020.

Para análise de tendência foram calculadas taxas anuais de prevalência da positividade do VDRL para as variáveis dependentes (sexo, faixa etária e regional de saúde), sendo os anos do período de estudo as variáveis independentes. Foram estimadas as variações anuais percentuais (APC) de uma regressão linear segmentada (jointpont regression). A regressão de Poisson foi utilizada para determinar o número de segmentos necessários para explicar adequadamente a relação entre as duas variáveis, para escolha dos modelos foram considerados os pontos de alteração da tendência que apresentavam nível de significância de 5% (p < 0,05). As tendências foram consideradas estacionárias quando a

APC não foi significativamente diferente de zero (p > 0,05), ascendentes quando o coeficiente foi positivo e descendentes quando o coeficiente foi negativo. Para estas análises utilizou-se o software Joinpoint, versão 4.0.4 (Surveillance Research, National Cancer Institute, USA), com acesso gratuito (<http://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>).

O presente trabalho foi desenvolvido conforme diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, definida na Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde. Foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Sergipe sob o número C.A.A.E 79342917.5.0000.5546.

RESULTADOS

No período de 1º de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2018 houve um total de 308.953 doações de sangue no HEMOSE, com uma média de 25.746 doações anuais. Do total, 16.828 (5,45%) das bolsas foram descartadas, sendo 4.594 delas por Sífilis (1,48% do total de doações). Na maior parte do período avaliado (2007-2018) avaliados não houve diferença estatisticamente significativa entre os sexos, embora em 2011, 2016 e na análise do período total, a prevalência foi significativamente maior no sexo masculino (Tabela 1).

Tabela 1: Frequência absoluta e percentual dos doadores cujas bolsas de sangue foram descartadas por sorologia positiva para Sífilis em função do sexo (2007-2018).

ANO	Masculino			Feminino			TOTAL			
	Doações	VDRL reagente	%	Doações	VDRL reagente	%	Doações	VDRL reagente	%	p-valor
2007	21753	215	0,98	4727	48	1,01	26480	263	0,99	0,530
2008	23060	195	0,84	5919	44	0,74	28979	239	0,82	0,221
2009	20887	156	0,74	5187	35	0,67	26074	191	0,73	0,298
2010	20135	455	2,25	5008	90	1,79	25143	545	2,16	0,055
2011	20003	574	2,86	6227	146	2,34	26230	720	2,74	0,034
2012	18611	381	2,04	5854	105	1,79	24465	486	1,98	0,256
2013	19278	282	1,46	6606	86	1,3	25884	368	1,42	0,379
2014	19013	328	1,72	7217	100	1,38	26230	428	1,63	0,064
2015	17683	205	1,15	6863	73	1,06	24546	278	1,13	0,575
2016	17656	282	1,59	7508	93	1,23	25164	375	1,49	0,039
2017	16430	248	1,5	7552	99	1,31	23982	347	1,44	0,262
2018	16632	224	1,34	9144	130	1,42	25776	354	1,37	0,666
Total	231141	3545	1,53	77812	1049	1,34	308953	4594	1,48	<0,001

Dentre o total das doações bloqueadas por Sífilis, 3.545 doações (77,16%) foram do sexo masculino, com uma prevalência significativamente maior em relação às mulheres (p < 0,001). Com relação a faixa etária, houve significativamente, maior uma

maior prevalência da positividade para o VDRL, com o aumento da faixa etária do doador (Tabela 2).

Houve diferença significativa da positividade das amostras em relação a regional de residência do doador. Apesar da regional de Aracaju abranger um

maior contingente de doadores sororreativos, apresentou menor prevalência (1,33%), enquanto o destaque ocorreu para a regional de Estância (2,45%) e Propriá (2,26%). Quanto ao tipo de doador, a chance de positividade foi significativamente maior entre os de reposição (OR = 1,49) e menor entre convocados e voluntários (Tabela 2)

A prevalência de descartes de bolsas de sangue por sorologia positiva para Sífilis associada a outros marcadores sorológicos (anti-HIV, anti-HBc, HBsAg, anti-HCV e anti-HTLV I/II) foi significativamente maior que os descartes de bolsas por estes marcadores isoladamente (Tabela 3).

Tabela 2: Prevalência de teste triagem (VDRL) reagente para sífilis por variável demográfica dos doadores de sangue no período entre 2007 e 2018.

Variáveis	VDRL reagente		Doações (%)	OR (IC95%)
	n	(IC95%)		
Sexo				
Feminino	1049	1,34(1,26-1,43)	77812 (25,19)	0,87 (0,81-0,94)*
Masculino	3545	1,53 (1,48-1,58)	231141 (74,81)	1,14 (1,06-1,22)*
Faixa Etária				
< 20 anos	93	0,63 (0,51-0,76)	14810 (4,79)	0,41 (0,33-0,49)*
20 a 29 anos	1127	0,96 (0,90-1,01)	117892 (38,16)	0,55 (0,49-0,56)*
30 a 39 anos	1328	1,37 (1,29-1,44)	97196 (31,46)	0,88 (0,82-0,94)*
40 a 49 anos	1211	2,17 (2,05-2,29)	55800 (18,06)	1,64 (1,53-1,75)*
50 a 59 anos	683	2,53 (2,34-2,74)	19911 (6,44)	2,59 (2,28-2,81)*
60 anos e mais	152	4,54 (3,88-5,30)	3344 (1,08)	3,23 (2,74-3,81)*
Regional de Saúde				
Regional Aracaju	2654	1,33(1,28-1,38)	199328 (64,52)	0,75 (0,71-0,79)*
Regional Socorro	779	1,73 (1,62-1,86)	44898 (14,53)	1,20 (1,11-1,30)*
Regional Estância	317	2,45 (2,20-2,73)	12916 (4,18)	1,71 (1,52-1,92)*
Regional Glória	97	1,59 (1,30-1,92)	6104 (1,98)	1,07 (0,87-1,31)
Regional Itabaiana	335	1,51 (1,36-1,68)	22148 (7,17)	1,02 (0,91 -1,14)
Regional Lagarto	193	1,58 (1,37-1,82)	12216 (3,95)	1,07 (0,92-1,23)
Regional Propriá	137	2,26 (1,92-2,67)	6042 (1,96)	1,55 (1,31-1,85)*
Outro estado	82	1,54 (1,24-1,92)	5301 (1,72)	1,04 (0,83-1,29)
Tipo de Doador				
Autólogo	2	2,98 (0,21-10,86)	65	2,04 (0,49-8,33)
Reposição	3048	1,73 (1,67-1,79)	173285	1,49 (1,40-1,58)*
Convocado	49	0,57 (0,43-0,75)	8488	0,37 (0,28-0,49)*
Campanha	188	1,35 (1,17-1,56)	13716	0,90 (0,78-1,04)
Voluntário	1307	1,18 (1,12-1,25)	108805	0,71 (0,67-0,76)*
Total de Doações	4594	0,82 (0,78-0,84)	304359	

IC95%: intervalo de confiança de 95%; OR: odds ratio.

Tabela 3: Prevalência dos marcadores de triagem para as doenças infecciosas transmissíveis em doadores de sangue de acordo com o resultado de VDRL, 2007-2018.

Marcadores sorológicos reagentes	VDRL reagente (n=5494)		VDRL não reagente (304359)		OR (IC5%)
	N	%	N	%	
Anti-HBc	134	2,4	4156	1,4	5,2 (4,7-5,8)*
HBsAg	57	1,0	1863	0,6	2,0 (1,6-2,7)*
Anti-HCV	64	1,2	1545	0,5	2,8 (2,2-3,6)*
Anti-HTLV I/II	56	1,0	653	0,2	5,7 (4,4-7,5)*
Anti-HIV	116	2,1	2421	0,8	3,2 (2,7-3,9)*

IC95%: intervalo de confiança de 95%. *valor de p < 0,05.

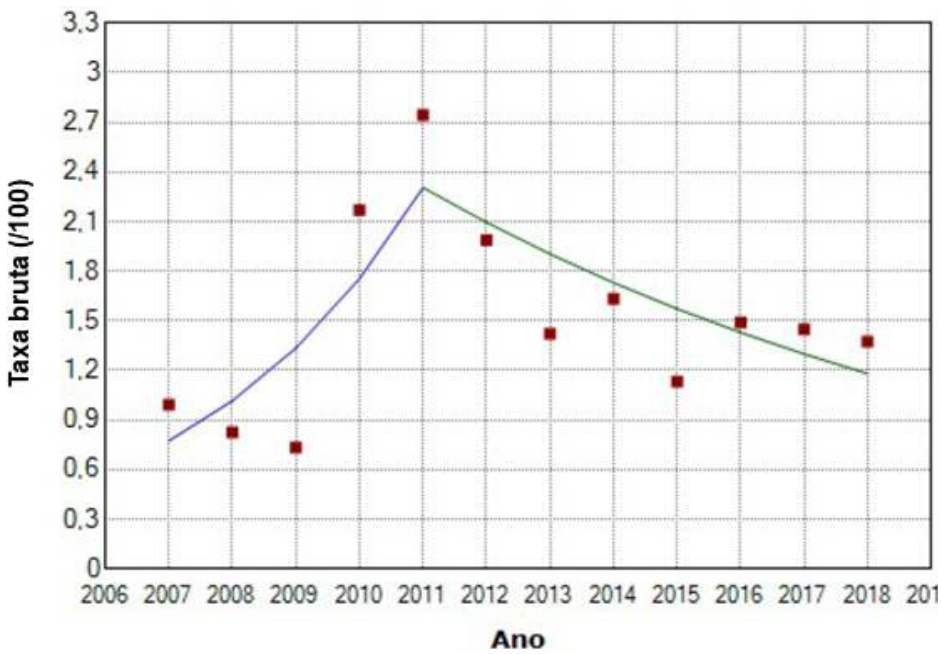
No período avaliado foi observada uma tendência uma inflexão, mudando a tendência no descarte de bolsas reativas para Sífilis, evidenciando uma tendência crescente entre 2007 e 2011 (APC = 31,41), seguida por um período de diminuição não significativa, indicando estabilidade da taxa entre 2011e 2018 (Figura 1).

A análise temporal da taxa de descarte de bolsas de sangue por Sífilis em função das variáveis sócio-demográficas demonstrou tendência de estabilidade para a maioria das variáveis. Contudo,

pontos de inflexão foram observados no sexo masculino que apresentou, em um primeiro momento (2007-2011), tendência crescente, mas depois passou a apresentar tendência estável (Tabela 4).

Quanto a faixa etária até 39 anos, as taxas apresentaram tendência estável durante o período. A partir dos 40 anos observa-se a presença de um ponto de inflexão significativo, com tendência decrescente nos últimos períodos. Apenas nas regionais de Aracaju e Propriá ocorreu mudança de tendência durante o período (Tabela 4).

Figura 1: Tendência temporal das taxas da taxa de descarte de bolsas de sangue descartadas por sorologia positiva para Sífilis em Sergipe, 2007 a 2018.



APC: Annual Percent Change. * Indica que a APC é significativamente diferente de zero.

Tabela 4: Análise da tendência temporal do descarte de bolsas de sangue por sorologia positiva para Sífilis em doações de sangue pelas variáveis sexo, faixa etária e regional de saúde (2007-2018).

Variável	Segmento	Período	APC	IC 95%	Tendência
Sexo					
Feminino	1	2007-2018	0,04	-6,6 a 6,9	estável
Masculino	1	2007-2011	33,14*	1,9 a 73,9	crescente
	2	2011-2018	-9,68	1,3 a -2,1	estável
Faixa etária					
< 20 anos	1	2011-2018	0,16	-7,7 a 8,6	estável
20 a 29 anos	1	2012-2018	3,12	-3,6 a 10,3	estável
30 a 39 anos	1	2007-2018	0,46	-6,3 a 7,6	estável
40 a 49 anos	1	2007-2011	34,83	-0,5 a 82,7	estável
	2	2011-2018	-14,12	-2,0 a 2,7	decrescente

Continua...

Tabela 4: Continuação

Variável	Segmento	Período	APC	IC 95%	Tendência
50 a 59 anos	1	2007-2011	55,91*	121,9 a 3,0	crescente
	2	2011-2018	-15,73	-5,5 a -3,5	decrecente
60 anos e mais	1	2007-2012	27,97*	61,5 a 2,5	crescente
	2	2012-2018	-21,57	-9,8 a -4,1)	decrecente
Regional de Saúde					
Aracaju	1	2007-2011	32,5*	0,4 a 74,9	crescente
	2	2011-2018	-8,7	1,9 a -2,0	estável
Estancia	1	2007-2018	-2,04	-9,3 a 5,8	estável
Itabaiana	1	2007-2018	-4,3	-13,8 a 6,1	estável
Lagarto	1	2007-2018	2,07	-4,5 a 9,1	estável
Glória	1	2007-2018	-2,23	-12,2 a 6,6	estável
Socorro	1	2007-2018	2,48	-6,9 a 12,9	estável
Propriá	1	2007-2011	49,4*	14,4 a 95,1	crescente
	2	2011-2018	-12,2*	-20,3 a -3,2	decrecente

* Significativo para 0.05 (teste Z, bicaudal). APC: Incremento Percentual Anual (Annual Percent Change); IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

DISCUSSÃO

A triagem diagnóstica para Sífilis nos bancos de sangue pode ser realizada com a utilização dos testes sorológicos treponêmicos e não treponêmicos. Contudo, a legislação brasileira não especifica o tipo de teste a ser utilizado. No HEMOSE, o exame realizado no período foi o VDRL, um teste não treponêmico e de alta sensibilidade, mas menor especificidade⁸. Essa variação nos exames utilizados pode interferir nas diferentes taxas encontradas nos diversos estudos. A prevalência geral da inaptidão sorológica para Sífilis encontrada no presente estudo foi de 1,48%, considerada superior à média nacional registrada em 2017 (1,07%), com destaque para as regiões Nordeste (1,26%) e Sul (1,17%) do país⁹. O sexo masculino apresentou maior reatividade, assim como os dados encontrados no Brasil para os casos de homens com diagnóstico de Sífilis adquirida (59,6%)⁸. Sabe-se, no entanto, que a realidade do hemocentro não retrata a prevalência da infecção na população geral, mas a análise dos fatores epidemiológicos pode contribuir para a garantia e segurança do sangue doado^{10,11}. Em Vera Cruz no México e em Burkina Faso na África Ocidental, foi encontrada uma soroprevalência, em ambas, de 1,5%, semelhante ao presente estudo^{12,13}. Enquanto na China a taxa foi inferior, variando nos dois estudos de 0,37% a 0,97%^{14,15}. A menor prevalência ocorreu no banco de sangue do hospital universitário de Bamako, Mali, com relato de apenas 3 indivíduos infectados (0,04%)¹⁶. As maiores taxas de reatividade para a Sífilis no Brasil, superior a encontrada neste estudo, foram descritas no Hemonúcleo de Guarapuava

(2,1%) e Hemolagos (2,13%)^{17,18}. Enquanto que taxas inferiores resultaram nos bancos de sangue do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (0,13%), HEMOSC (0,14%), Centro de Hemoterapia de Caxias do Sul (0,15%) e Hemocentro Regional de Cruz Alta (0,6%)^{10,19,20,21}. Na maioria dos estudos, a Sífilis foi apontada como segunda maior causa de inelegibilidade sorológica nos bancos de sangue perdendo apenas para a hepatite B^{1,20,22}. No entanto, no banco do Serviço de Hemoterapia do Sudoeste, a Sífilis foi considerada a maior causa de bloqueio sorológico (1,09%)²³. Os resultados apresentados aqui evidenciaram maior soroprevalência no sexo masculino, assim como em outros estudos que variou de 58,3 a 68,8%^{17,18,24}. Uma justificativa apontada por alguns autores é a maior diversidade de parcerias sexuais entre homens, aumentando a exposição e chance de contrair doenças infectocontagiosas^{23,25}. Outra possibilidade é o fato de haver maior aptidão masculina para doação de sangue, em detrimento da maior prevalência de anemia pós-menstrual entre as mulheres, o que contraindica a doação^{11,19,24}. Além disso, a lei vigente possibilita uma maior frequência de doações entre os homens, sendo 4 por ano, enquanto para as mulheres é permitido apenas 3 doações²⁰. Neste estudo, a maioria dos doadores estava entre 30 e 39 anos (28,91%), semelhante ao encontrado no Hemocentro Regional de Cruz Alta, cuja maior prevalência ocorreu na faixa dos 31 a 41 anos (26,7%)²⁴. Enquanto no Hemonúcleo de Guarapuava-PR houve destaque para os indivíduos com uma faixa etária

maior, ficando entre 41 e 61 anos (55,7%)¹⁷. A maior prevalência entre os indivíduos maiores de 30 anos pode estar relacionada ao estilo de vida adotado que vai desde a prática sexual sem proteção, uso ilícito de drogas injetáveis até a exposição ocupacional^{23,26}. Quanto ao tipo de doador, dentre as bolsas de sangue descartadas por Sífilis, a mais comum foi referente ao doador de reposição (66,5%), seguida dos doadores voluntários (28,5%). No entanto, a taxa de maior prevalência ocorreu entre os doadores autólogos (2,9%). Em geral, doadores de repetição costumam ser mais altruístas e se preocupam com a segurança dos receptores, o que explica menor taxa de bloqueio²⁷. As regionais de saúde do estado de Sergipe apresentaram um maior número absoluto de doadores reativos na capital (n = 2654). Contudo, as regionais do interior tiveram maior prevalência. A regional de Estância apresentou 2,45%, seguido da regional de Propriá com 2,27%. Essa variação apresentou significância estatística nos resultados. Diferente do encontrado no estudo Baião, Kupek e Petry (2014), cuja variação geográfica não foi significativa¹⁹. Durante o período de 2011 a 2016, Jaques, Saldanha e Moraes (2019) relatou um aumento significativo do número de casos reativos para Sífilis (p = 0,003)²¹. Diferente do encontrado no presente estudo, em que houve estabilização do número de bolsas descartadas nos últimos anos. Apesar disso, houve elevação na taxa nacional de detecção da Sífilis adquirida que passou de 2,1 para 75,8 casos por 100.000 habitantes de 2010 a 2018⁸. Um fator que pode estar relacionado a esse crescimento é a utilização de testes mais sensíveis e específicos por algumas instituições e a baixa disponibilidade do antibiótico para tratamento da Sífilis que ocorreu em meados de 2014 a 2016, o que propiciou um aumento geral do número de casos na população²⁷.

1. Borelli SD, Mazzola JC, Matta ACG, Takemoto AY, Bértoli M. Blood discard rate and the prevalence of infectious and contagious diseases in blood donors from provincial towns of the state of Paraná, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2013;35(6):395-9.

2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Resolução de Diretoria Colegiada nº 34, de 11 de junho de 2014. Dispõe sobre as Boas Práticas no Ciclo do Sangue. Diário Oficial da União. 2014 jun 16;1:50.

3. Carlesso L, Santos CF, Guimarães RFS, Silva SL, Viero V, Vieira SV, et al. Estratégias implementadas em hemocentros para aumento da doação de sangue. *Rev Bras Promoc Saude.* 2017;30(2):213-20.

4. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 5, de 28 de setembro de 2017. Diário Oficial da União. 2017 out 3;Suppl:360.

5. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Sistema Nacional de Vigilância em Saúde. Caderno de informação: sangue e hemoderivados dados de 2015. Brasília, DF; 2017.

6. Azevedo AS, Nogueira CSC, Artiles CB, Domingues CF, Alves CN, Malheiros GC, et al. Fatores da triagem clínica que impedem a doação de sangue. *Rev Cient Fac Med Campos.* 2015;10(2):7-11.

7. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Sistema Nacional de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico: Sífilis 2018. Brasília, DF; 2018.

8. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Sistema Nacional de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Indicadores e dados básicos da Sífilis nos Municípios Brasileiros [Internet].

A triagem sorológica utilizada no HEMOSE para detecção da Sífilis foi o VDRL, cuja sensibilidade é alta e especificidade é baixa²³. Na literatura não existe consenso e padronização dos kits utilizados, uma vez que a compra dos produtos depende dos processos de licitação governamental. Diante disso, é possível que haja diferentes taxas de falsos-positivos entre as amostras dos estudos, no entanto não é algo que impossibilita relacioná-los²². A prevalência da positividade para Sífilis apesar da tendência crescente até 2011, passou a apresentar taxas mais baixas nos últimos anos, indicando uma estabilidade, desde então. Esta redução pode ser reflexo dos esforços para a prevenção na comunidade, como o estimula a práticas sexuais mais seguras, mas também às formas de triagem clínica implantadas no hemocentro. Neste estudo houve uma maior prevalência da inaptidão sorológica por Sífilis em relação a média nacional. Sabe-se que um grande desafio enfrentado atualmente pelos bancos de sangue é a manutenção dos estoques. Desta forma, o conhecimento acerca da prevalência e do perfil epidemiológico dos doadores pode auxiliar os órgãos competentes na utilização de políticas públicas de saúde voltada para a minimização de riscos e melhoria da hemovigilância. Possibilita ainda o diagnóstico de indivíduos infectados, e o adequado tratamento. Além disso, práticas de prevenção podem ser intensificadas de acordo demandas específicas de uma população encontrada em cada regional de saúde.

Agradecimentos

Os autores agradecem a equipe do HEMOSE pela disponibilização dos dados.

- 2019 [citado em 2019 dez 5]. Disponível em: <http://indicadoreffis. aids.gov.br/>.
9. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Sistema Nacional de Vigilância em Saúde. 6º Boletim Anual de Produção Hemoterápica: Hemoprod 2017. Brasília, DF; 2018.
10. Martins APB, Silva B, Molin DBD, Mendes GA. Soroprevalência de doenças infecciosas em doadores de sangue do Hemocentro Regional de Cruz Alta-Rio Grande do Sul. *Clin Biomed Res*. 2015;35(4):211-6
11. Monich AG, Dantas TW, Fávero KB, Almeida PTR, Maluf EC, Capeletto CM, et al. Blood discard rate in a blood center in Curitiba – Brazil. Ten years of study. *Transfus Apher Sci*. 2017;56(2):130-4.
12. Bisseye C, Sanou M, Nagalo BM, Kiba A, Compaoré TR, Tao I, et al. Epidemiology of Syphilis in regional blood transfusion centres in Burkina Faso, West Africa. *Pan Afr Med J*. 2013;16:69
13. Balderas NL, Romano JH, Contreras MC, Sarmiento EB, Romano PAH. Trends in prevalence of HIV and syphilis in a central blood bank of Veracruz, Mexico. *Transfus Apher Sci*. 2019;58(1):94-9.
14. Liu S, Luo L, Xi G, Wan L, Zhong L, Chen X, et al. Seroprevalence and risk factors on Syphilis among blood donors in Chengdu, China, from 2005 to 2017. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):509.
15. Wu X, Guan Y, Ye J, Fu H, Zhang C, Lan L. Association between syphilis seroprevalence and age among blood donors in Southern China: an observational study from 2014 to 2017. *BMJ Open*. 2019;9(11): e024393.
16. Jary A, Dienta S, Leducq V, Hingrat QL, Cisse M, Diarra AB, et al. Seroprevalence and risk factors for HIV, HCV, HBV and syphilis among blood donors in Mali. *BMC Infect Dis*. 2019;19:1064
17. Oliveira VM, Verdasca IC, Monteiro MC. Detecção de sífilis por ensaios de ELISA e VDRL em doadores de sangue do Hemonúcleo de Guarapuava, Estado do Paraná. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008;41(4):428-30
18. Silva IR, Cardim A. Perfil epidemiológico dos doadores de sangue inapto por sífilis. *Rev Enferm Contemp*. 2017;6(1):12-9
19. Baião AM, Kupek E, Petry A. Syphilis seroprevalence estimates of Santa Catarina blood donors in 2010. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014; 47(2):179-85.
20. Ril H, Paludo CA, Leite MA, Cattani F. Prevalence of serological ineligibility among blood donors of a hemotherapy center in Caxias do Sul, southern Brazil. *Clin Biomed Res*. 2017;37(1):11-17.
21. Jaques B, Saldanha PCA, Moraes ACR. Profile of blood donations with a positive serology in Southern Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019;42(2):129-33.
22. Silva SMN, Oliveira MB, Martinez EZ. Distribution of serological screening markers at a large hematology and hemotherapy center in Minas Gerais, Southeastern Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2016;38(3):206-13.
23. Rebouças KAAF, Narici FM, Santos MN Jr, Neres NSM, Oliveira MV, Souza CL. Seroprevalence of transfusion-transmissible infectious diseases at a hemotherapy service located in southwest Bahia, Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019;41(4):324-8.
24. Boff D, Lunkes DS, Kunzler A, Rohr JI. Prevalência de VDRL reagente em doadores do hemocentro regional de Cruz Alta – RS, Brasil, no período de 2003 a 2009. *Rev Patol Trop*. 2011;40(2):179-84.
25. Almeida Neto C, Murphy EL, McFarland W, Mendrone A Jr, Chen S, Charmone DAF, et al. Profile of blood donors with serologic tests reactive for the presence of syphilis in São Paulo, Brazil. *Transfusion*. 2009;49(2):330-6.
26. Rodrigues AMX, Barbosa ML, Silva KMR, Santos JS, Costa ACR. Prevalence of major diseases investigated in the serological screening in units of a blood center. *ReOnFacema*. 2018;4(1):835-40.
27. Pessoni LL, Aquino EC, Alcântara KC. Prevalence and trends in transfusion-transmissible infections among blood donors in Brazil from 2010 to 2016. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2019;41(4):310-5.

Recebido: 18 set, 2020

Aceito: 23 mar, 2021

INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS NOS GENES ANTIOXIDANTES GSTM1, GSTT1 E GSTP1 NO DESENVOLVIMENTO DE COMPLICAÇÕES OFTALMOLÓGICAS EM DIABÉTICOS TIPO 2

INFLUENCE OF POLYMORPHISMS IN THE GSTM1, GSTT1, AND GSTP1 ANTIOXIDANT GENES ON THE DEVELOPMENT OF OPHTHALMIC COMPLICATIONS IN PERSONS WITH TYPE 2 DIABETES

Aléxia Stefani Siqueira Zetum¹, Mariana Farias Rodrigues¹, Sávio Paulo dos Santos¹, Thays de Sousa Santos França¹, Lorrana Madeira Avelino¹, Davi Monteiro Godoi¹, Melissa de Freitas Cordeiro-Silva¹

RESUMO

Introdução: A diabetes tipo 2 (DM2) é uma desordem metabólica ocasionada pela disfunção das células beta pancreáticas que interferem na produção de insulina e/ou pela resistência dos órgãos alvos a esse hormônio. Níveis elevados de radicais livres em conjunto com o declínio das defesas antioxidantes presente na DM2 podem ocasionar danos a organelas celulares, promovendo complicações da doença. As glutatonas S- transferases (GST) **são as principais enzimas antioxidantes que participam da defesa celular contra o estresse oxidativo.** Os polimorfismos nos genes que codificam essas enzimas podem acarretar o surgimento de complicações oftalmológicas em diabéticos. Este trabalho avaliou a influência dos polimorfismos nos genes GST no desenvolvimento de doenças como a catarata e o glaucoma em pacientes com DM2 na Grande Vitória (ES).

Metodologia: Os polimorfismos dos genes GSTM1 e GSTT1 foram investigados através da técnica de PCR multiplex. Para o gene GSTP1 utilizou-se a técnica PCR-RFLP. A análise estatística foi realizada através do teste exato de Fisher ou do teste do qui-quadrado com P-valor < 0.05.

Resultados: Não foi encontrada relação entre os polimorfismos nos genes GSTM1, GSTT1 e GSTP1 e o surgimento de doenças como glaucoma e catarata em pacientes com DM2.

Conclusão: Nossos dados sugerem que os polimorfismos nulos nos genes GSTM1 e GSTT1 e o polimorfismo Ile105Val no gene GSTP1 não estão associados com a suscetibilidade individual para o desenvolvimento de complicações oftalmológicas em pacientes com DM2.

Palavras-chave: Estresse oxidativo; Glutationas-S transferases; Polimorfismos genéticos; Radicais livres; Complicações oftalmológicas

ABSTRACT

Introduction: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a metabolic disorder caused by beta cell dysfunction that interferes with insulin production and/or by the resistance of target organs to this hormone. An increase in free radicals together with a decline in antioxidant defenses, present in T2DM, can damage cellular organelles and promote the occurrence of disease complications. Glutathione S-transferases (GSTs) are the main antioxidant enzymes involved in cellular defense against oxidative stress, and polymorphisms in genes encoding GSTs can lead to ophthalmic complications in

Clin Biomed Res. 2021;41(2):141-147

1 Centro Universitário Salesiano (UNISALES). Vitória, ES, Brasil.

Autor correspondente:

Melissa de Freitas Cordeiro-Silva
mcordeiro@salesiano.br
Centro Universitário Salesiano (UNISALES)
Avenida Vitória, 950. Forte São João.
29017-950, Vitória, ES, Brasil.

persons with diabetes. In this study, we evaluated the influence of *GST* polymorphisms on the development of diseases such as cataract and glaucoma in patients with T2DM in Grande Vitória, Espírito Santo, Brazil.

Methods: *GSTM1* and *GSTT1* polymorphisms were investigated using a multiplex PCR technique. PCR-RFLP was used for the *GSTP1* gene. Statistical analysis was performed with Fisher’s exact test or the chi-square test, with P-value <0.05.

Results: There was no relationship between *GSTM1*, *GSTT1*, or *GSTP1* polymorphisms and the occurrence of diseases such as glaucoma and cataract in patients with T2DM.

Conclusion: Our data suggest that the *GSTM1* and *GSTT1* null polymorphisms and the *ile105Val* polymorphism in the *GSTP1* gene are not associated with individual susceptibility to the development of ophthalmic complications in persons with T2DM.

Keywords: *Oxidative stress; Glutathione-S-transferase; Genetic polymorphisms; Free radicals; Ophthalmic complications*

INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é um distúrbio metabólico heterogêneo multifatorial¹ cuja principal característica, a hiperglicemia crônica², é ocasionada pela disfunção das células beta pancreáticas que afetam a produção de insulina e/ou pela resistência dos órgãos alvos a esse hormônio provocando um aumento da glicose no sangue³. Atualmente, 463 milhões de pessoas possuem Diabetes Mellitus no mundo⁴ e no Brasil, aproximadamente 16,8 milhões de indivíduos possuem a DM⁴, sendo que, 90% desses casos correspondem a Diabetes Mellitus tipo 2⁵.

Estima-se que fatores genéticos contribuam cerca de 30% a 70% para o surgimento da doença⁶⁻⁷. Diversos polimorfismos nos genes responsáveis pela produção das enzimas desintoxicantes vem sendo associados ao surgimento da DM2⁸, esses polimorfismos influenciam no aumento do estresse oxidativo, sendo relacionado a resistência a insulina, disfunção das células beta pancreáticas e diminuição da tolerância à glicose⁹.

O estresse oxidativo, é caracterizado pelo desequilíbrio entre radicais livres e defesas antioxidantes¹⁰. Na Diabetes Mellitus tipo 2 há a diminuição das defesas antioxidantes e um aumento na produção de espécies reativas de oxigênios (EROS), relacionado a maiores chances de desenvolver complicações secundárias como problemas oftalmológicos¹¹. O excesso de *EROS* resulta na degradação e agregação de proteínas nas lentes oculares, sendo considerado um importante fator no surgimento de doenças como a catarata e o glaucoma^{12,13}.

As células apresentam sistemas de defesas que ajudam a controlar a produção excessiva de *EROS*. Dentre as defesas antioxidantes, as glutathionas S- transferases (GSTs) *GSTM1*, *GSTT1* e *GSTP1* são as principais enzimas que participam da defesa celular contra o estresse oxidativo¹⁴.

As GSTs pertencem a uma superfamília de enzimas¹⁵ e os genes *GSTM1*, *GSTT1* e *GSTP1*,

responsáveis pela produção dessas enzimas, são polimórficos em humanos e, diversos estudos associam variações desses genes ao aumento do risco de certas doenças incluindo a DM2^{14,16,17}.

Dentre os *GSTs*, os genes *GSTM1* e *GSTT1* podem apresentar polimorfismo de deleção, que quando em homozigose acarretam na falta de isoformas ativas, conhecida como genótipo nulo¹⁸⁻²⁰. O *GSTT1*- *nulo* é encontrado em frequências que variam entre 11 a 38% dependendo da população, nesse caso, ocorre a deleção de 50 kb da sequência do gene. Para o *GSTM1* nulo, são excluídos 15kb da sequência e sua frequência varia de 20 a 70% entre as populações^{1,18,21}.

Em relação ao *GSTP1*, os seus alelos variantes são encontrados com bastante frequência entre as populações, e é caracterizado pelo polimorfismo único de nucleotídeo (*SNP*) no qual, ocorre uma substituição da base adenina (A) para guanina (G), resultando na transição de isoleucina para valina no códon 105 (Ile105Val)²². Estudos anteriores já demonstraram a correlação entre esses polimorfismos e o surgimento de complicações oftalmológicas²³⁻²⁵.

As GSTs são encontradas em diversas estruturas oculares, como o corpo cristalino, ciliar e o humor aquoso²⁶. Polimorfismos nos genes GSTs vem sendo associados com maior risco de desenvolvimento de glaucoma e catarata, visto que, essas variações genéticas alteram as funções antioxidantes das enzimas, diminuindo sua proteção contra o *EROS* afetando diretamente as células oculares²⁵. Ademais, pacientes com DM2 apresentam atividade antioxidante reduzida em suas lentes oculares²⁷. Dessa forma, estudos sugerem que o sistema GST pode estar relacionado diretamente a suscetibilidade individual a doenças oculares na DM2.

O objetivo deste artigo foi avaliar a influência dos polimorfismos nos genes *GSTM1*, *GSTT1* e *GSTP1* no desenvolvimento de complicações oftalmológicas em pacientes com DM2 da Grande Vitória/ES.

MATERIAL E MÉTODOS

Grupo Amostral

O estudo incluiu 102 indivíduos diagnosticados com Diabetes tipo 2, atendidos entre março de 2017 a setembro de 2019, na Associação de Diabéticos de Vila Velha/ES, no Centro Integrado de Atenção à Saúde da Católica (CIASC) e na Unidade de Saúde Dr Bolívar de Abreu, Forte São João, Vitória/ES, Brasil.

Esse trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Salesiano – UniSales. Número do parecer: 2.353.462. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Análise Molecular

O DNA genômico foi isolado de leucócitos de sangue periférico através do método orgânico utilizando-se Fenol/Clorofórmio. Os polimorfismos dos genes *GSTM1* e *GSTT1* foram investigados através da técnica de PCR multiplex²², utilizando um fragmento de 340 pb do gene *CYP1A1* como controle interno de amplificação. O polimorfismo no gene *GSTP1* foi detectado pela técnica de PCR-RFLP²⁸. As sequências dos oligonucleotídeos iniciadores (*primers*), a enzima de restrição utilizada na técnica PCR-RFLP e o tamanho dos produtos obtidos encontram-se na Tabela 1. Os fragmentos obtidos foram submetidos à eletroforese horizontal em gel de agarose 2%.

Tabela 1: Sequências dos *primers*, enzima de restrição e tamanhos dos produtos obtidos.

GENE	PRIMER 5’ – 3’	ENZIMA DE RESTRIÇÃO	PRODUTO GERADO (pb)
<i>GSTM1</i>	F: GAACTCCCTGA AAAGCTAAAGC R: GTTGGGCTCAAAT ATACGGTGG	N.A.	215pb
<i>GSTT1</i>	F: TTCCTTACTGGTCCTCACATCTC R: TCACCGGATCATGGCCAGCA	N.A.	480pb
<i>CYP1A1</i>	F: TAGGAGTCTTGTCTCATGCCT R: CAGTGAAGAGGTGTAGCCGCT	N.A.	340pb
<i>GSTP1</i>	F: ACCCCAGGGCTCTATGGGAA R: TGAGGGCACAAGAAGCCCCT	<i>BsmAI</i>	Alelo normal: 176b Alelo variante: 83pb e 93pb

N.A.: Não Aplicado.

Análise Estatística

As comparações entre os grupos em variáveis categóricas foram realizadas utilizando o teste exato de Fisher ou o teste do qui-quadrado usando o software GRAPHPAD PRISM V5. Foi considerado significativo P-valor < 0.05.

RESULTADOS

Inicialmente foram divididos dois grupos gerais, o de indivíduos com alguma complicação oftalmológica (COF) e os indivíduos que não apresentavam nenhuma complicação (SOF). O estudo incluiu 102 pacientes, sendo 39 (38,2%) com alguma complicação oftalmológica e 63 (61,8%) sem. No grupo com complicações observa-se o predomínio do gênero feminino (66,6%) com idade média de 66 anos. Não houve diferença significativa entre os grupos supracitadas quanto a idade (p > 0,9999) e gênero (p = 0,5365).

Referente a distribuição genotípica entre os grupos estudados, a prevalência de *GSTM1*, *GSTT1* e *GSTP1* está representando na tabela 2. As amostras foram separadas em subgrupos

possuindo indivíduos com e sem glaucoma e/ou catarata. Dentre os indivíduos pertencentes ao grupo da catarata que possuíam a doença, 59,4% apresentaram genótipo nulo para o gene *GSTM1* e 40,6% possuíam genótipo presente. Em relação ao gene *GSTT1*, o genótipo nulo correspondeu a 15,6% enquanto o genótipo presente equivale a 84,4%. *GSTP1* ile/ile foi o mais frequente (50%) seguido por Ile/Val (40,6%) e por fim Val/Val (9,4%). Conforme a tabela 2, não foi encontrada relevância estatística nesse subgrupo para os genes *GSTM1* (p = 0,1371), *GSTT1* (p > 0,9999) e *GSTP1* (p = 0,9184). No que concerne aos indivíduos do subgrupo do glaucoma, quando avaliados frente a presença ou ausência da doença, verificou-se que 5% dos pacientes possuíam genótipo nulo para o gene *GSTM1*, enquanto 7% para o genótipo presente. Para o gene *GSTT1*, a frequência encontrada entre a amostra estudada foi de 3% para o genótipo nulo e 9% para o genótipo presente. Para o gene *GSTP1*, a variante *ile/ile* foi a mais frequente (6%). A análise estatística revelou valor de p = 0,7652 para *GSTM1*, de p = 0,3875 para *GSTT1* e p = 0,6677 para *GSTP1*, logo, não houve relevância significativa entre os genes estudados no subgrupo do glaucoma (Tabela 2).

Tabela 2: Distribuição genotípica entre os grupos estudados.

Genótipos	GG		CATARATA		pValue	GLAUCOMA		pValue
	N.	(%)	S (%)	N (%)		S (%)	N(%)	
GSTM1								
Nulo	49	48,0	19(19,0)	29(29,0)	p=0,1371	5(5,1)	41(41,8)	p=0,7652
Presente	53	52,0	13(13,0)	39(39,0)		7(7,1)	45(45,9)	
GSTT1								
Nulo	16	15,7	5(5,0)	11(11,0)	p>0,9999	3(3,0)	12(12,2)	p=0,3875
Presente	86	84,3	27(27,0)	57(57,0)		9(9,1)	74(75,5)	
GSTP1								
Ile/Ile	49	48,0	16(16,0)	31(31,0)	p=0,9184	6(6,1)	41(41,8)	p=0,6677
Ile/Val	43	42,1	13(13,0)	30(30,0)		4(4,0)	37(37,7)	
Val/Val	10	9,8	3(3,0)	7(7,0)		2(2,0)	8(8,1)	
Ile/Val+ Val/Val	53	51,9	16(16,0)	37(37,0)		6(6,0)	45(45,8)	

GG: Grupo Geral; S: Sim; N: Não.

Na Tabela 3 está representado a frequência de distribuição com genótipos combinados. A combinação dupla dos genes GSTM1 e GSTT1 no subgrupo da catarata e no subgrupo do glaucoma estão apresentados, entretanto, a combinação desses dois genótipos não demonstrou relação com as doenças supracitadas, uma vez que não fora achado relevância estatística para nenhum

dos genótipos analisados até mesmo quando houve combinação polimórfica de ambos os genes (p = 0,2901 / 0,6194). A distribuição da frequência com combinação tripla entre os genes GSTM1, GSTT1 e GSTP1 estão expressos também na Tabela 3. A combinação tripla dos genótipos não demonstrou relação com a presença das complicações oftalmológicas.

Tabela 3: Características genéticas dos pacientes com glaucoma e catarata.

GENÓTIPO	CATARATA		pValue	GLAUCOMA		pValue
	S (%)	N (%)		S (%)	N (%)	
GSTM1/GSTT1	13(13,0)	34(34,0)	referencial	6(6,1)	41(41,8)	referencial
GSTM1 nulo/GSTT1 nulo	5(5,0)	6(6,0)	P=0,2901	2(2,0)	8(8,1)	P=0,6194
GSTM1 presente/GSTT1 nulo	0 (0,0)	5(5,0)	P=0,3143	1(1,0)	4(4,0)	P=0,5299
GSTM1 nulo/GSTT1 presente	14(14,0)	23(23,0)	P=0,3543	3(3,0)	33(33,6)	P=0,7251
GSTP1/GSTT1/GSTM1						
Ile/Ile/presente/presente	6(6,0)	16(16,0)	referencial	3(3,0)	19(19,3)	referencial
Ile/Ile/nulo/nulo	3(3,0)	3(3,0)	P=0,3518	1(1,0)	5(5,1)	P>0,9999
Ile/Ile/nulo/presente	7(7,0)	11(11,0)	P=0,5092	2(2,0)	16(16,3)	P>0,9999
Ile/Ile/presente/nulo	0(0,0)	1(1,0)	P>0,9999	0(0,0)	1(1,0)	P>0,9999
Ile/Val/nulo/nulo	2(2,0)	1(1,0)	P=0,2313	1(1,0)	1(1,0)	P=0,3116
Ile/Val/nulo/presente	6(6,0)	12(12,0)	P=0,7385	1 (1,0)	16(16,3)	P=0,6180
Ile/Val/presente/nulo	0(0,0)	3(3,0)	P=0,5539	0(0,0)	3(3,0)	P>0,9999
Ile/Val/presente/presente	5(5,0)	14(14,0)	p>0,9999	2(2,0)	17(17,3)	P>0,9999
Val/Val/nulo/nulo	1(1,0)	2(2,0)	p>0,9999	0(0,0)	2(2,0)	p>0,9999
Val/Val/nulo/presente	1(1,0)	0(0,0)	P=0,3043	0(0,0)	1(1,0)	p>0,9999
Val/Val/presente/nulo	0(0,0)	1(1,0)	p>0,9999	1(1,0)	0(0,0)	P=0,1739
Val/Val/presente/presente	2(2,0)	4(4,0)	p>0,9999	1(1,0)	5(5,1)	p>0,9999

DISCUSSÃO

Com este estudo avaliou-se a possível relação entre complicações oftalmológicas em pacientes da Grande Vitória/ES portadores da Diabetes Mellitus tipo 2 com polimorfismos em genes de enzimas antioxidantes GSTM1, GSTT1 e GSTP1, responsáveis por uma das defesas do organismo contra o estresse oxidativo.

Os grupos analisados apresentaram-se homogêneos quanto a gênero e idade (p = 0,5365 e p > 0,9999), observou-se um predomínio do sexo feminino no grupo com complicações oftalmológicas. Conforme a última pesquisa publicada pelo sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico²⁹, a Diabetes possui maior prevalência no sexo feminino e este distúrbio é um fator que aumenta as chances de complicações oftalmológicas graves como a catarata e o glaucoma³⁰.

A catarata é uma doença multifatorial e o estresse oxidativo em conjunto com fatores genéticos são considerados os principais envolvidos no desenvolvimento da doença³¹. Neste estudo, a presença do gene GSTM1 nulo não foi associado com o risco de desenvolvimento da catarata em pacientes diabéticos (p = 0,1371). Em uma metanálise desenvolvida por Sun e colaboradores³² quando analisado de forma geral sem a presença da diabetes, não fora encontrada associação entre desenvolvimento da doença com o GSTM1 nulo na população caucasiana (p = 0,443), entretanto, encontraram associação na população asiática (p = 0,039).

A presença do genótipo nulo do gene GSTT1 em pacientes diabéticos não foi relacionada com a catarata neste estudo (p > 0,9999). Liao e colaboradores³³, ao analisar a relação do gene GSTT1 com a catarata sem considerar possíveis doenças associadas, concluíram que a presença do polimorfismo deste gene não contribuiu para maiores chances de desenvolvimento da doença na população caucasiana (p = 0,474) porém no mesmo estudo, encontravam relevância estatística na população asiática (p = 0,003).

Não houve relevância estatística entre o polimorfismo no gene GSTP1 e a catarata (p = 0,9184), entretanto, trabalhos como o de Juronen e colaboradores²³ descreveram que a presença de GSTP1 val/val é um fator importante para o desenvolvimento da catarata cortical, em contraste, no mesmo estudo, GSTP1 ile/ile apresentou função protetora contra a doença. Existem muitos fatores que podem justificar os resultados distintos, entre eles, a abrangência do estudo, a quantidade da amostra estudada, a metodologia, entre outros.

Assim como na catarata, fatores de riscos para o desenvolvimento do glaucoma precisam ser elucidados. Neste estudo, não fora encontrada relação entre o genótipo GSTM1 nulo em diabéticos e a incidência de glaucoma (p = 0,7652). Em uma meta análise

realizada por Huang e colaboradores³⁴ ao analisar a influência do GSTM1 nulo no desenvolvimento do glaucoma na população caucasiana e mestiça, não demonstraram qualquer associação significativa entre os polimorfismos do gene e a doença. Contudo, Rocha e colaboradores³⁵ encontraram uma maior frequência do genótipo GSTM1 nulo em pacientes que possuíam glaucoma.

Não houve relevância significativa entre o GSTT1 nulo e o glaucoma (p = 0,3875). Resultados semelhantes foram relatados nos trabalhos de Yldirim e outros²⁴ e os de Izzotti e colaboradores³⁶. Também não observou-se associação para o gene GSTP1 e o glaucoma, no mesmo estudo de Yldirim e outros também não fora encontrada tal relação. A literatura sugere que os genes GSTT1 e GSTP1 podem não estar associados ao maior risco de desenvolvimento do glaucoma.

As diferenças encontradas podem refletir as origens genéticas e étnicas entre as populações analisadas. Além disso, métodos utilizados e a quantidade da amostra podem ser responsáveis pela discordância entre os achados. Ademais, a população brasileira possui um alto grau de miscigenação e isso pode ser outra explicação para resultados obtidos³⁷.

Quando combinados os genótipos GSTM1 e GSTT1, não foi achado relevância estatística para a catarata, entretanto, trabalhos anteriores como o de Sireesha e outros³⁸ demonstraram que indivíduos que apresentavam a combinação de GSTM1 nulo e GSTT1 nulo possuíam maiores chances de desenvolvimento da doença. Já em um estudo na população chinesa, houve uma associação entre a combinação do genótipo GSTM1 presente e GSTT1 nulo com maior chance de desenvolvimento de catarata Cortical³⁹.

Quanto ao glaucoma, Rasool e colaboradores⁴⁰ observaram que a combinação do genótipo nulo GSTM1 com o genótipo positivo para o GSTT1 tende a diminuir o risco de desenvolver essa doença na população egípcia. Na população turca, foi demonstrado que a combinação entre o GSTM1 positivo e o GSTT1 nulo podem estar associados a um maior risco de desenvolvimento do glaucoma²⁵.

Nós examinamos combinações específicas da variante dos genótipos GSTM1, GSTT1 e GSTP1 nos pacientes diabéticos, entretanto, não encontramos qualquer relação com o desenvolvimento das doenças. A combinação do genótipo GSTM1 nulo, GSTT1 presente e GSTP1 ile/val foi verificada anteriormente por estudos como o do Çelik e outros⁴¹ que, sem restringir a amostra a pacientes com diabetes, encontraram uma associação entre esses três genótipos combinados e um maior risco de desenvolvimento da catarata na população da Turquia.

Rykov e colaboradores⁴² relataram que a combinação dos genótipos GSTP1 (Val/Val) * GSTM1 nulo e GSTT1 positivo pode ser um fator de risco para o

desenvolvimento do estágio inicial do glaucoma. A combinação GSTP1(ile/ile)*GSTM1 nulo*GSTT1 nulo foi associado com a progressão da doença, contudo, no mesmo estudo, as combinações GSTP1(Ile/Ile)*GSTM1 presente GSTT1 presente, GSTP1(Ile/Ile)*GSTM1 presente*GSTT1-nulo e GSTP1(Ile/Ile)*GSTM1-nulo*GSTT1 presente foram considerados protetores contra a progressão da doença.

Embora muitos estudos já tenham demonstrado a relação entre o estresse oxidativo e o desenvolvimento de complicações da Diabetes, como a catarata e o glaucoma⁴³⁻⁴⁵, é válido lembrar que outros fatores podem contribuir para o estresse oxidativo além das variações genéticas nas enzimas antioxidantes GSTs avaliadas no presente estudo, como alterações em outros genes de enzimas que atuam na desintoxicação, por exemplo, a catalase, glutathione peroxidase, superóxido dismutase, além dos fatores exógenos como hábitos de vida que propiciem o aumento da produção de EROS. Dessa forma, é provável que haja outros mecanismos que atuem na indução de

complicações oftalmológicas na população estudada e isso implica na necessidade de novas estratégias de estudo, como ampliar o painel de polimorfismos genéticos avaliados⁴⁶.

Nossos dados sugerem que os polimorfismos nulos nos genes GSTM1 e GSTT1 e o polimorfismo Ile105Val no gene GSTP1 não estão associados com a suscetibilidade individual para o desenvolvimento de problemas oftalmológicos em pacientes com DM2.

Agradecimentos

Agradecemos ao Centro Integrado de Atenção a Saúde da Católica (CIASC), a Associação de Diabéticos de Vila Velha/ES e a Unidade de saúde Dr Bolívar de Abreu. Aos voluntários que participaram desse estudo. A Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES) e ao Programa de Iniciação e Pesquisa Científica do UniSales pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

- Pinheiro DS, Costa C, Rocha Filho C, Mundim C, Reis A, Ghedini P. Avaliação do nível de controle glicêmico dos pacientes diabéticos tipo 2 atendidos em um hospital universitário. *Rev Univ Vale Rio Verde*. 2013;10:3-11.
- Ogurtsova K, Fernandes JDR, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;128:40-50.
- Al-Kharashi AS. Role of oxidative stress, inflammation, hypoxia and angiogenesis in the development of diabetic retinopathy. *Saudi J Ophthalmol*. 2018;32(4):318-23.
- International Diabetes Federation. IDF Diabete Atlas: 9th edition 2019 [Internet]. Bruxelas; 2019 [citado 25 set 2020]. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html>
- Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. São Paulo: Clannad; 2019.
- Doria A, Patti ME, Kahn CR. The emerging genetic architecture of type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2008;8(3):186-200.
- Bonnefond A, Durand E, Sand O, De Graeve F, Gallina S, Busiah K, et al. Molecular diagnosis of neonatal diabetes mellitus using next-generation sequencing of the whole exome. *PLoS One*. 2010;5(10):e13630.
- Kajimoto Y, Kaneto H. Role of Oxidative Stress in Pancreatic β -Cell Dysfunction. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1011:168-76.
- West IC. Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabet Med*. 2000;17(3):171-80.
- Barbosa K, Costa N, Alfenas R, De Paula S, Minim V, Bressam J. Oxidative stress: concept, implications and modulating factors. *Rev Nutr*. 2010 [citado 12 out 2021];23(4):629-43.
- Fridlyand LE, Philipson LH. Reactive species and early manifestation of insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(2):136-45.
- Aslan M, Cort A, Yucel I. Oxidative and nitrate stress markers in glaucoma. *Free Radic Biol Med*. 2008;45(4):367-76.
- Babizhayev MA. Mitochondria induce oxidative stress, generation of reactive oxygen species and redox state unbalance of the eye lens leading to human cataract formation: disruption of redox lens organization by phospholipid hydroperoxides as a common basis for cataract disease. *Cell Biochem Funct*. 2011;29(3):183-206.
- Ansolin P, Damin D, Alexandre C. Polymorphism of glutathione s-transferase m1, t1 and p1 and association with clinicopathological aspects in colorectal carcinoma. *Rev Bras Coloproctol*. 2010;30:281-8.
- Wang G, Zhang L, Li Q. Genetic polymorphisms of GSTT1, GSTM1, and NQO1 genes and diabetes mellitus risk in Chinese population. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;341(2):310-3.
- Ramprasath T, Senthil Murugan P, Prabakaran AD, Gomathi P, Rathinavel A, Selvam GS. Potential risk modifications of GSTT1, GSTM1 and GSTP1 (glutathione-S-transferases) variants and their association to CAD in patients with type-2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;407(1):49-53.
- Amer MA, Ghattas MH, Abo-Elmatty DM, Abou-El-El SH. Evaluation of glutathione S-transferase P1 genetic variants affecting type-2 diabetes susceptibility and glycemic control. *Arch Med Sci*. 2012;8(4):631-6.
- Arruda VR, Grignolli CE, Gonçalves MS, Soares MC, Menezes R, Saad ST, et al. Prevalence of homozygosity for the deleted alleles of glutathione S-transferase mu (GSTM1) and
- theta (GSTT1) among distinct ethnic groups from Brazil: relevance to environmental carcinogenesis? *Clin Genet*. 1998;54(3):210-4.
- Koch FP, Kämmerer PW, Kämmerer P, Al-Nawas B, Brieger J. Influence of class M1 glutathione S-transferase (GST Mu) polymorphism on GST M1 gene expression level and tumor size in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2010;46(2):128-33.
- Reis AA, Silva DM, Curado MP, Da Cruz AD. Involvement of CYP1A1, GST, 72TP53 polymorphisms in the pathogenesis of thyroid nodules. *Genet Mol Res*. 2010;9(4):2222-9.
- Doney AS, Lee S, Leese GP, Morris AD, Palmer CN. Increased cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetes is associated with the glutathione S transferase theta-null genotype: a Go-DARTS study. *Circulation*. 2005;111(22):2927-34.
- Bid HK, Konwar R, Saxena M, Chaudhari P, Agrawal CG, Banerjee M. Association of glutathione S-transferase (GSTM1, T1 and P1) gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in north Indian population. *J Postgrad Med*. 2010;56(3):176-81.
- Juronen E, Tasa G, Veromann S, Parts L, Tiidla A, Pulges R, et al. Polymorphic glutathione S-transferases as genetic risk factors for senile cortical cataract in Estonians. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(8):2262-7.
- Yildirim O, Ateş NA, Tamer L, Oz O, Yilmaz A, Atik U, Camdeviren H. May glutathione S-transferase M1 positive genotype afford protection against primary open-angle glaucoma? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;42(4):327-33.
- Unal M, Güven M, Devranoğlu K, Ozaydin A, Batar B, Tamçelik N, et al. Glutathione S transferase M1 and T1 genetic polymorphisms are related to the risk of primary open-angle glaucoma: a study in a Turkish population. *Br J Ophthalmol*. 2006;91(4):527-30.
- Wilkinson J, Clapper M. Detoxication enzymes and chemoprevention. *Exp Biol Med*. 1997;216(2):192-200.
- Kiziltoprak H, Tekin K, Inanc M, Goker YS. Cataract in diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2019;10(3):140-53.
- Stoian A, Bănescu C, Bălaşa RI, Moțățăianu A, Stoian M, Moldovan VG, et al. Influence of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 Polymorphisms on Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Sensorimotor Peripheral Neuropathy Risk. *Dis Markers*. 2015;2015:638693.
- Brasil, Ministério da Saúde. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL). Estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no distrito federal. Brasília, DF; 2018.
- Henriques J, Vaz-Pereira S, Nascimento J, Rosa PC. Doença Ocular Diabética. *Acta Med Port*. 2015;28(1):107-13.
- Gupta VB, Rajagopala M, Ravishankar B. Etiopathogenesis of cataract: an appraisal. *Indian J Ophthalmol*. 2002;62(2):103-10.
- Sun L, Xi B, Yu L, Gao XC, Shi DJ, Yan YK, et al. Association of glutathione S-transferases polymorphisms (GSTM1 and GSTT1) with senile cataract: a meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(12):6381-6.
- Liao RF, Ye MJ, Liu CY, Ye DQ. An Updated Meta-Analysis: Risk Conferred by Glutathione S-Transferases (GSTM1 and GSTT1) Polymorphisms to Age-Related Cataract. *J Ophthalmol*. 2015;2015:103950.
- Huang W, Wang W, Zhou M, Chen S, Zhang X. Association of glutathione S-transferase polymorphisms (GSTM1 and GSTT1) with primary open-angle glaucoma: an evidence-based meta-analysis. *Gene*. 2013;526(2):80-6.
- Rocha AV, Talbot T, Magalhães da Silva T, Almeida MC, Menezes CA, Di Pietro G, Rios-Santos F. Is the GSTM1 null polymorphism a risk factor in primary open angle glaucoma? *Mol Vis*. 2011;17:1679-86.
- Izzotti A, Saccà SC, Cartiglia C, De Flora S. Oxidative deoxyribonucleic acid damage in the eyes of glaucoma patients. *Am J Med*. 2003;114(8):638-46.
- Lordelo GS, Miranda-Vilela AL, Akimoto AK, Alves PC, Hiragi CO, Nonino A, et al. Association between methylene tetrahydrofolate reductase and glutathione S-transferase M1 gene polymorphisms and chronic myeloid leukemia in a Brazilian population. *Genet Mol Res*. 2012;11(2):1013-26.
- Sireesha R, Laxmi SG, Mamata M, Reddy PY, Goud PU, Rao PV, et al. Total activity of glutathione-S-transferase (GST) and polymorphisms of GSTM1 and GSTT1 genes conferring risk for the development of age related cataracts. *Exp Eye Res*. 2012;98:67-74.
- Jiang Z, Liang K, Zhang Q, Tao L. Glutathione S-transferases polymorphisms confer susceptibility to senile cortical cataract in the Han Chinese population. *Mol Vis*. 2012;18:1247-52.
- Rasool H, Nowier S, Gheith M, Saif A, Ismail S. The risk of primary open angle glaucoma and glutathione s transferase m1 and t1 polymorphism among egyptians. *J Am Sci*. 2010;6(12):375-81.
- Çelîk SK, Aras N, Yildirim Ö, Turan F, Görür A, Yildirim H, et al. Glutathione S-transferase GSTM 1, null genotype may be associated with susceptibility to age-related cataract. *Adv Clin Exp Med*. 2015;24(1):113-9.
- Rykov O, Natrus, L, Burdey A. Association of ile105val polymorphism of gstp1 gene with primary open-angle glaucoma. *Arch Ukr Ophthalmol*. 2018;6(1):40-5.
- Zorić L. Neki parametri oksidacionog stresa u socivu, ocnjoj vodici i serumu bolesnika sa diabetesom i senilnom kataraktom. *Srp Arh Celok Lek*. 2003;131(3-4):137-42.
- Hashim Z, Zarina S. Osmotic stress induced oxidative damage: possible mechanism of cataract formation in diabetes. *J Diabetes Complications*. 2012;26(4):275-9.
- Miric DJ, Kisc BB, Zoric LD, Mitic RV, Miric BM, Dragojevic IM. Xanthine oxidase and lens oxidative stress markers in diabetic and senile cataract patients. *J Diabetes Complications*. 2012;27(2):171-6.
- Qi R, Gu Z, Zhou L. The effect of gstm1, gstm1 and gstp1 gene polymorphisms on the susceptibility of age-related cataract in chinese han population. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):19448-53.

Recebido: 29 dez, 2020

Aceito: 04 mar, 2021

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA E PERFIL
EPIDEMIOLÓGICO DE MULHERES ADULTAS COM
ACNE FACIAL

EVALUATION OF QUALITY OF LIFE AND
EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF ADULT WOMEN WITH
FACIAL ACNE

Sandrine Luíse Andreola¹, Jaqueline Camargo¹, Fernanda Viola¹,
Alexia Ugioni Godoy¹, Kristian Madeira¹, Renata Dario Teodoro Simon¹

RESUMO

Introdução: A acne é uma doença inflamatória crônica da unidade sebácea. Embora acometa principalmente adolescentes, constata-se uma prevalência elevada em adultos, em especial nas mulheres. A acne feminina adulta tem sido associada a má qualidade de vida (QV) e é capaz de impactar tanto a autoestima como os relacionamentos pessoais e profissionais.

Métodos: Trata-se de um estudo transversal de natureza quantitativa realizado através da aplicação de questionários para avaliar a QV e o perfil epidemiológico de mulheres adultas com acne facial entre 25 e 50 anos atendidas em um ambulatório clínico da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC).

Resultados: Um total de 20 mulheres com acne facial participaram da pesquisa. A idade média foi de 32,45 anos, sendo a maioria branca, casada e com ensino superior incompleto. A maioria não realizou tratamento prévio, e o perfil mais encontrado foi de início da acne na adolescência e de sua persistência na idade adulta. Grande parte das mulheres utilizavam maquiagem. Além disso, foram observados baixos escores em cada um dos quatro domínios do questionário Acne-QoL, com resultados estatisticamente significativos correlacionando a idade com os domínios de autopercepção e de papel emocional.

Conclusões: Os resultados destacam que a acne facial tem um impacto significativo na QV de mulheres adultas que a possuem.

Palavras-chave: *Qualidade de vida; Acne vulgar; Mulheres*

ABSTRACT

Introduction: Acne is a chronic inflammatory disease of the sebaceous unit. Although adolescents are most commonly affected, there is a high prevalence in adults, especially in women. Acne in adult women has been linked to poor quality of life and may affect self-esteem and personal and professional relationships.

Methods: This quantitative cross-sectional study consisted of the administration of a questionnaire to assess the quality of life and epidemiological profile of adult women with facial acne aged 25 to 50 years who were treated at an outpatient clinic at University of Southern Santa Catarina (UNESC).

Results: In total, 20 women with facial acne participated in this study. Mean age was 32.45 years, and most participants were white, married, and did not complete their higher education studies. Most of them did not undergo a previous treatment, and the most common profile was acne onset in adolescence with persistence in adulthood. Most women reported using makeup. In addition, low scores were found in all four

domains of the Acne-Quality of Life questionnaire, with statistically significant results correlating age with the domains of self-perception and emotional role.

Conclusions: The results highlight that facial acne has a significant impact on the quality of life of adult women.

Keywords: *Quality of life; Acne vulgaris; Women*

INTRODUÇÃO

A acne vulgar é uma doença inflamatória crônica da unidade sebácea, com múltiplos fatores etiológicos envolvidos. É um dos motivos mais comuns para as consultas dermatológicas e tem demonstrado um impacto considerável na saúde psicossocial e na QV dos pacientes afetados¹. A acne é uma das doenças de pele mais usuais, afetando 80% da população mundial². Embora seja mais comum em adolescentes, diversos estudos a nível mundial têm constatado uma prevalência elevada da acne em adultos, especialmente entre 20-30 anos, havendo declínio progressivo com a idade³.

A acne feminina adulta é definida como aquela que afeta mulheres com idade superior a 25 anos, prejudicando a QV com efeito psicológico negativo e significativo impacto social⁴. Essa doença pode ser classificada em acne de início tardio, a qual se inicia após os 25 anos de idade ou persistente, a qual expressa uma continuidade do quadro relacionado à puberdade⁵.

A acne está associada a uma carga emocional, financeira e psicológica considerável e pode ser angustiante para os pacientes⁶. O efeito psicológico da acne é geralmente significativo e largamente subestimado; estresse durante a vida profissional e privada, ansiedade e qualidade do sono, em particular, têm uma relação recíproca com a suscetibilidade e gravidade da doença⁷.

Estudos demonstraram que aproximadamente 40% dos adultos acneicos irão desenvolver algum transtorno psiquiátrico⁸. Há perda da QV semelhante à causada por psoríase vulgar, e encontra-se uma relação significativa entre acne e distúrbios alimentares como anorexia nervosa e bulimia⁹.

Embora a acne não seja uma condição alarmante nem uma ameaça à vida, está significativamente ligada ao aumento da carga psicossocial, com grandes implicações na QV e na autoestima dos pacientes¹⁰.

Nesse contexto, a acne facial surge como uma das afecções dermatológicas mais comuns da mulher adulta, podendo gerar um impacto negativo em sua vida, por afetar características físicas externas e ocasionar desconforto nas relações e atividades cotidianas, muitas vezes, exigindo excesso do uso de cosméticos para camuflar cicatrizes e ablações de pele, como forma de melhorar sua autoestima. Portanto, o objetivo desse estudo foi avaliar a QV e o perfil epidemiológico de mulheres adultas com acne facial.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa e Humanos sob o parecer de número 3.421.865.

Trata-se de um estudo transversal, com coleta de dados primários, de natureza quantitativa, cuja população de estudo foram 20 mulheres entre 25 e 50 anos com acne facial atendidas em um ambulatório clínico do estado de Santa Catarina no período de agosto a novembro de 2019.

As candidatas foram abordadas pelas pesquisadoras e, após escutarem a explicação sobre o estudo, aquelas que concordaram em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e, então, responderam a dois questionários.

O primeiro questionário respondido (Acne-QoL) busca avaliar a QV de mulheres com acne facial, contém 19 questões fechadas, sendo dividido em quatro domínios: aspecto social (questões de números 11, 12, 13, 14) aspecto emocional (questões de números 4, 5, 7, 8 e 9), percepção própria (questões de números 1, 2, 3, 6 e 10) e sintomas da acne (questões de números 15, 16, 17, 18 e 19)^{11,12}. O questionário possui um escore total que varia de 0 a 114, de tal forma que quanto mais alta é a pontuação, melhor é a QV. Os escores dos domínios têm a seguinte distribuição: aspecto social (0 a 24), aspecto emocional (0 a 30), sintomas da acne (0 a 30) e percepção própria (0 a 30)¹³.

O segundo questionário foi elaborado pelas pesquisadoras para identificar o perfil epidemiológico do grupo a ser pesquisado, sendo composto por 15 questões. Foram coletadas as seguintes variáveis: idade, cor autorreferida, peso, altura, ocupação, estado civil, escolaridade, tempo de início da acne, realização prévia de tratamento, se o tratamento realizado atendeu as expectativas, uso de maquiagem para disfarçar a acne, presença de manchas ou cicatrizes devido à acne, tabagismo, presença de acne nos pais e área da face em que predomina essa afecção.

Os dados coletados foram analisados com auxílio do software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 21.0. As variáveis quantitativas foram expressas por meio de mediana e amplitude ou média e desvio padrão. As variáveis qualitativas foram expressas por meio de frequência e porcentagem.

Os testes estatísticos foram realizados com um nível de significância $\alpha = 0,05$ e, portanto,

confiança de 95%. A distribuição dos dados quanto à normalidade foi avaliada por meio da aplicação do teste de Shapiro-Wilk.

A comparação da média das variáveis quantitativas entre as categorias das variáveis qualitativas dicotômicas e politômicas foi realizada por meio da aplicação do teste U de Mann-Whitney e H de Kruskal-Wallis.

A correlação entre as variáveis quantitativas foi realizada por meio do cálculo do coeficiente de correlação de Pearson quando observada distribuição normal.

RESULTADOS

Entre as mulheres entrevistadas, a média de idade foi de 32,45 anos (DP ± 4,82). O peso médio foi de 67,36 kg (DP ± 13,47) e altura média 1,62 m (DP ± 0,05). Em relação ao índice de massa corporal (IMC), uma das mulheres (5,3%) tinha baixo peso, em nove (47,4%) o peso era normal, seis (31,6%) apresentavam sobrepeso, duas (10,5%) obesidade grau I e uma (5,3%) obesidade grau II. Entre as mulheres, 14 delas eram brancas (70%), cinco negras (25%) e uma era parda (5%) e mais da metade exercia atividade remunerada. Entre elas 11 eram casadas (55%), oito solteiras (40%) e uma divorciada/separada (5%). Em relação à escolaridade, sete das 20 mulheres possuíam ensino superior incompleto (35%), cinco segundo grau completo (25%), três ensino fundamental incompleto (15%), duas ensino fundamental completo (10%), duas **pós-graduação (10%)** e uma possuía ensino superior completo (5%) (Tabela 1).

Tabela 1: Características gerais das mulheres com acne facial atendidas em um ambulatório clínico da UNESC na cidade de Criciúma/SC entre agosto e novembro de 2019.

	Média ± DP, n (%)
	n = 20
Idade (anos)	32,45 ± 4,82
Peso (kg)	67,36 ± 13,47
Altura (m)	1,62 ± 0,05
IMC	
Magra ou baixo peso	1 (5,3)
Normal ou eutrófica	9 (47,4)
Sobrepeso ou pré-obesa	6 (31,6)
Obesidade I	2 (10,5)
Obesidade II	1 (5,3)
Cor	
Branca	14 (70,0)
Negra	5 (25,0)
Parda	1 (5,0)

Continua...

Tabela 1: Continuação

	Média ± DP, n (%)
	n = 20
Ocupação	
Com ocupação (remunerada)	11 (55,0)
Dona de casa	5 (25,0)
Estudante com ocupação	2 (10,0)
Estudante	1 (5,0)
Estudante e dona de casa	1 (5,0)
Estado civil	
Casada	11 (55,0)
Solteira	8 (40,0)
Divorciada/ separada	1 (5,0)
Escolaridade	
Ensino fundamental incompleto	3 (15,0)
Ensino fundamental completo	2 (10,0)
Segundo grau completo	5 (25,0)
Ensino superior incompleto	7 (35,0)
Ensino superior completo	1 (5,0)
Pós-graduação	2 (10,0)

IMC: Índice de Massa Corporal.

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

Em oito entrevistadas (40%) a acne teve início na adolescência e persistência na idade adulta, em sete (35%) o início ocorreu na idade adulta e em cinco (25%) houve início na adolescência e retorno na fase adulta. A maioria das mulheres, totalizando 14 delas (70%), **não realizou** tratamento prévio para combater a acne facial. Entre as que realizaram tratamento, apenas uma (16,7%) considerou que ele atendeu às suas expectativas. Onze mulheres (55%) relataram que seus pais não tiveram ou têm acne (Tabela 2).

Tabela 2: Características sobre início da acne, tratamento realizados e ocorrência dessa afecção nos pais das mulheres com acne facial atendidas em um ambulatório clínico da UNESC na cidade de Criciúma, SC, entre agosto e novembro de 2019.

	n (%)
	n = 20
Tempo de início	
Início na adolescência e persistência na idade adulta (persistente)	8 (40,0)
Início na idade adulta (tardia)	7 (35,0)
Início na adolescência e retorno na idade adulta	5 (25,0)

Continua...

Tabela 2: Continuação

	n (%)
	n = 20
Tratamento	
Tópico	1 (5,0)
Antibiótico oral	1 (5,0)
Anticoncepcional	1 (5,0)
Tópico + antibiótico oral	1 (5,0)
Isotretinoína oral	1 (5,0)
Tópico + anticoncepcional + isotretinoína	1 (5,0)
Não	14 (70,0)
Tratamento atendeu expectativas	
Sim	1 (16,7)
Parcialmente	3 (50,0)
Não	2 (33,3)
Seu pai ou sua mãe tiveram ou têm acne?	
Não	11 (55,0)
Não sei informar	6 (30,0)
Sim	3 (15,0)

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

Um total de 14 das 20 pacientes (70%) usavam maquiagem para camuflar a acne e 18 delas possuíam manchas e/ou cicatrizes decorrentes dessa afecção (90%). A grande maioria não era tabagista (80%). O terço inferior da face foi acometido por acne em 12 pacientes (60%), terço médio em 5 (25,5%), terço superior em três (15%) e sete delas referiram ter acne em todo o rosto (35%) (Tabela 3).

Tabela 3: Uso de cosméticos, características do acometimento da acne e tabagismo em mulheres com acne facial atendidas em um ambulatório clínico da UNESC na cidade de Criciúma, SC, entre agosto e novembro de 2019.

	N (%)	
	n = 20	
	Sim	Não
Uso de maquiagem	14 (70,0)	6 (30,0)
Presença de manchas e/ou cicatrizes	18 (90,0)	2 (10,0)
Tabagista	4 (20,0)	16 (80,0)
Terço inferior	12 (60,0)	8 (40,0)
Terço médio	5 (25,5)	15 (75,0)
Terço superior	3 (15,0)	17 (85,0)
Toda a face	7 (35,0)	13 (65,0)

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

As participantes relataram baixos escores em cada um dos quatro domínios do questionário Acne-QoL, o que revela um impacto negativo na QV geral dessas mulheres nas últimas quatro semanas. A pontuação

média no domínio dos sintomas da acne foi de 12,55 (DP ± 6,43). Baixas pontuações na autopercepção (média = 14,40; DP ± 8,85) indicaram que a acne teve um impacto negativo na percepção da aparência. O domínio papel emocional (média = 12,60; DP ± 7,01) refletia emoções negativas sobre ter que lidar com a acne. Por fim, o escore médio do domínio papel social foi de 15,30 (DP ± 5,48), inferindo que a acne afetou negativamente suas interações sociais (Tabela 4).

Tabela 4: Avaliação da QV com o uso do questionário Acne-QoL aplicado em mulheres com acne facial atendidas em um ambulatório clínico da UNESC na cidade de Criciúma, SC, entre agosto e novembro de 2019.

Acne-QoL	n	Mínimo	Máximo	Média ± DP
Autopercepção	20	1	27	14,40 ± 8,85
Papel emocional	20	0	28	12,60 ± 7,01
Sintomas	20	3	23	12,55 ± 6,43
Papel social	20	4	24	15,30 ± 5,48

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

A comparação entre escolaridade, cor e tratamentos realizados com a QV na acne estimada pelo Acne-QoL não teve dados estatisticamente significativos em nenhum dos quatro domínios. Em relação a idade, os resultados dos domínios sintomas da acne e papel social também não foram estatisticamente significativos.

Correlacionando idade com os domínios da autopercepção e papel emocional, observou-se que as mulheres mais jovens tiveram um pior escore no domínio autopercepção (p = 0,049) e, também, no papel emocional (p = 0,006), refletindo uma pior QV na acne quando comparadas às mais velhas (Tabela 5).

Tabela 5: Comparação entre idade e os quatro domínios do questionário Acne-QoL em mulheres com acne facial atendidas em um ambulatório clínico da UNESC na cidade de Criciúma, SC, entre agosto e novembro de 2019.

	r [†]	Valor-p
Idade (anos) × Autopercepção	0,839	0,049
Idade (anos) × Papel Emocional	0,981	0,006
Idade (anos) × Sintomas	0,516	0,154
Idade (anos) × Papel Social	0,506	0,158

[†]Coefficiente de correlação de Pearson.

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

DISCUSSÃO

Os resultados dessa pesquisa demonstraram um baixo escore em cada um dos quatro domínios do instrumento Acne-QoL. No estudo de tradução, adaptação cultural e validação desse questionário para a língua portuguesa no Brasil, também foi observado redução nos escores de todos os domínios relacionados à QV na acne facial¹³. Tais

dados concordam com o que foi demonstrado em uma pesquisa observacional transversal, eletrônica, realizada nos Estados Unidos, de outubro a novembro de 2011, com mulheres entre 25-45 anos com acne facial¹⁴. Esse resultado também foi encontrado em outros estudos semelhantes utilizando o Acne-QoL^{9,15}. Assim, é possível perceber que a acne tem um grande impacto na aparência, que está ligada à autoestima, à autoconsciência e às funções cotidianas¹⁶. Evidências de pesquisas existentes sugerem que a acne tem efeitos abrangentes, incluindo uma associação negativa com a QV relacionada à saúde¹⁷.

No presente estudo foi observado que as mulheres mais jovens apresentaram escores mais baixos em todos os domínios do Acne-QoL e, de forma significativa, nos domínios autopercepção e papel emocional, refletindo uma pior QV em relação às mais velhas. Contudo, em um estudo multicêntrico canadense observou-se o contrário. Os escores do Acne-QoL demonstraram que a acne teve um menor impacto na QV na faixa etária mais jovem¹⁸. Em outro estudo feito com estudantes do sexo feminino entre 18 e 40 anos utilizando o questionário Cardiff Acne Disability Index (CADi) não houve correlação entre a idade das pacientes e QV¹⁹. À vista disso, é possível concluir que a acne provoca alterações tanto psicológicas quanto físicas em todas as faixas etárias, ademais, essa afecção pode trazer insegurança, inibição social, ansiedade e depressão principalmente quando envolve mulheres entre 20-40 anos²⁰.

A presença de manchas e/ou cicatrizes causadas pela acne foi bastante prevalente entre as mulheres do estudo, bem como o uso de maquiagem para disfarçá-las. Um estudo semelhante, feito com 50 pacientes com acne e hiperpigmentação **pós-inflamatória**, demonstrou que 88% das mulheres usam algum tipo de maquiagem para cobrir as manchas, de maneira esporádica ou rotineiramente²¹. Em um estudo realizado no departamento de dermatologia da Universidade de Kagawa, entre abril de 2004 e novembro de 2005, os resultados sugeriram que as instruções sobre cuidados com a pele e o uso de maquiagem podem ter um efeito favorável na condição psicológica ou nas relações interpessoais de pacientes com acne²². Dessa forma, é possível constatar que maquiagem surge não só como uma alternativa para camuflar lesões acneicas, mas também para melhorar e uniformizar o aspecto da pele e, assim, influenciar no aumento da QV²³.

A apresentação da acne com início na adolescência e persistência na idade adulta foi a mais comum do estudo (40%), seguida pelo início do quadro na idade adulta (35%). Em um estudo prévio, observacional e multicêntrico, feito com pacientes entre 25-60 anos de países ibéricos e latino-americanos, a maioria dos indivíduos (66%) também relatou acne persistente, enquanto 32% disseram que a acne se manifestou aos 25 anos ou mais²⁴. Os pacientes que sofrem com acne que persiste após a adolescência não são apenas afetados de uma perspectiva psicossocial, mas também têm interesse em compreender a causa

dessa afecção. De fato, a acne pode ter um impacto mais significativo na QV em mulheres adultas quando comparadas **às mais jovens**²⁵.

Nesse estudo, o local mais acometido pela acne foi o terço inferior da face. Esse dado também foi encontrado em outra pesquisa prévia, em que a acne se mostrou presente principalmente na linha da mandíbula e no queixo²⁶. Outro estudo também concorda com esse achado²⁷. Essa apresentação clínica da acne em mulheres sugere que diferentes mecanismos possam estar envolvidos em comparação à acne na adolescência e estudos investigaram diferenças na produção de sebo e nos níveis de *Propionibacterium acnes*²⁸.

Embora os achados do estudo acerca da realização de tratamento e QV não tenham sido estatisticamente significativos, é possível observar em outros trabalhos que o tratamento influencia no aumento da QV²⁹. Em um ambulatório de dermatologia do Hospital Universitário Nacional de Seul, a isotretinoína foi administrada de acordo com o status da acne em cada paciente. As alterações na QV relacionadas à acne se assemelhavam às da gravidade dessa afecção, além disso uma melhoria significativa foi observada 8 semanas após o tratamento com esse medicamento³⁰. Em outro estudo também foi observada melhora da QV após realização de tratamento para a acne³¹. A conduta na acne feminina adulta deve englobar **não apenas o tratamento médico dos sintomas, mas também** deve-se fazer uma abordagem abrangente e holística ao paciente como um todo, seus fatores individuais de estilo de vida e seu impacto na QV³².

Esse estudo possui algumas limitações como o tamanho amostral reduzido, ter sido feito em apenas um ambulatório clínico do estado de Santa Catarina e, além disso, realizado em um curto período de tempo. Contudo, destaca-se que um dos questionários utilizados foi um instrumento de pesquisa validado (Acne-QoL) para avaliar a QV na acne facial, fornecendo credibilidade a essa pesquisa.

Os resultados encontrados salientam que a acne facial tem um impacto significativo na QV de mulheres adultas. Esses dados são sugestivos de que a avaliação do papel emocional, do papel social, dos sintomas da acne e da percepção própria dessas pacientes são tão importantes quanto a avaliação e manejo clínico da acne. O maior entendimento da carga física e emocional dessa doença possibilita ao profissional da saúde se conectar ao paciente de maneira mais eficaz, compreendendo os impactos generalizados dessa afecção.

Agradecimentos

À direção do ambulatório clínico da UNESC e aos demais profissionais da saúde que contribuíram para a realização dessa pesquisa.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- James WD. Acne. *N Eng J Med*. 2005;352(14):1463-72.
- Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):474-85.
- Da Costa IV, Velho GMCC. Acne Vulgar no Adulto. *J Port Soc Dermatol Venereol*. 2018;76(3):299-312.
- Dréno B, Thiboutot D, Layton AM, Berson D, Perez M, Kang S, et al. Large-scale international study enhances understanding of an emerging acne population: adult females. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;29(6):1096-106.
- Schmitt JV, Masuda PY, Miot HA. Padrões clínicos de acne em mulheres de diferentes faixas etárias. *An Bras Dermatol*. 2009;84(4):349-54.
- Chen B, Choi H, Hirsch LJ, Moeller J, Javed A, Kato K, et al. Cosmetic side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015;42:129-37.
- Dreno B, Bagatin E, Blume-Peytavi U, Rocha M, Gollnick H. Female type of adult acne: Physiological and psychological considerations and management. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(10):1185-94.
- Zaraa I, Belghith I, Ben Alaya N, Trojjet S, Mokni M, Ben Osman A. Severity of acne and its impact on quality of life. *Skinmed*. 2013;11(3):148-53.
- Callender VD, Alexis AF, Daniels SR, Kawata AK, Burk CT, Wilcox TK, et al. Racial differences in clinical characteristics, perceptions and behaviors, and psychosocial impact of adult female acne. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014;7(7):19-31.
- Do JE, Cho SM, In SI, Lim KY, Lee S, Lee ES. Psychosocial Aspects of Acne Vulgaris: A Community-based Study with Korean Adolescents. *Ann Dermatol*. 2009;21(2):125-9.
- Girman CJ, Hartmaier S, Thiboutot D, Johnson J, Barber B, DeMuro-Mercon C, et al. Evaluating health-related quality of life in patients with facial acne: development of a self-administered questionnaire for clinical trials. *Qual Life Res*. 1996;5(5):481-90.
- Martin AR, Lookingbill DP, Botek A, Light J, Thiboutot D, Girman CJ. Health-related quality of life among patients with facial acne: assessment of a new acne-specific questionnaire. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26(5):380-5.
- Kamamoto CSL, Hassun KM, Bagatin E, Tomimori J. Questionário de qualidade de vida específico para acne (Acne-QoL): tradução, adaptação cultural e validação para a língua portuguesa usada no Brasil. *An Bras Dermatol*. 2014;89(1):83-90.
- Tanghetti EA, Kawata AK, Daniels SR, Yeomans K, Burk CT, Callender VD. Understanding the Burden of Adult Female Acne. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014;7(2):22-30.
- Gorelick J, Daniels SR, Kawata AK, Degboe A, Wilcox TK, Burk TC, et al. Acne-Related Quality of Life Among Female Adults of Different Races/Ethnicities. *J Dermatol Nurses Assoc*. 2015;7(3):154-62.
- Falcone D, Richters RJ, Uzunbajakava NE, Van Erp PE, Van De Kerkhof PC. Sensitive skin and the influence of female hormone fluctuations: results from a cross-sectional digital survey in the Dutch population. *Eur J Dermatol*. 2017;27:42-8.
- Liasides J, Apergi FS. Predictors of quality of life in adults with acne: The contribution of perceived stigma. Proceedings of the Annual International Conference on Cognitive, Social, and Behavioural Sciences; 2015 Jan 6-9, Kyrenia, Cyprus. Nicosia: Future Academy; 2015. p. 145-155.
- Tan JKL, Li Y, Fung K, Gupta AK, Thomas DR, Sapra S, et al. Divergence of Demographic Factors Associated with Clinical Severity Compared with Quality of Life Impact in Acne. *J Cutan Med Surg*. 2008;12(5):235-42.
- Kokandi A. Evaluation of Acne Quality of Life and Clinical Severity in Acne Female Adults. *Dermatol Res Pract*. 2010;2010:1-3.
- Ribeiro BM, Follador I, Costa A, Francesconi F, Neves JR, Almeida LMC. Acne da mulher adulta: revisão para o uso na prática clínica diária. *Surg Cosmet Dermatol*. 2015;7(3):10-9.
- França K, Keri J. Psychosocial impact of acne and postinflammatory hyperpigmentation. *An Bras Dermatol*. 2017;92(4):505-9.
- Matsuoka Y, Yoneda K, Sadahira C, Katsuura J, Morieue T, Kubota Y. Effects of skin care and makeup under instructions from dermatologists on the quality of life of female patients with acne vulgaris. *J Dermatol*. 2006;33(11):745-52.
- Emer J, Levy LL. Emotional benefit of cosmetic camouflage in the treatment of facial skin conditions: personal experience and review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2012;5:173-82.
- Kaminsky A, Florez-White M, Bagatin E, Arias MI. Large prospective study on adult acne in Latin America and the Iberian Peninsula: risk factors, demographics, and clinical characteristics. *Int J Dermatol*. 2019;58(11):1277-82.
- Marks R. Acne and its Management Beyond the Age of 35 Years. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5(6):459-62.
- Kamangar F, Shinkai K. Acne in the adult female patient: a practical approach. *Int J Dermatol*. 2012;51(10):1162-74.
- Choi C, Lee D, Kim H, Kim B, Park K, Youn S. The clinical features of late onset acne compared with early onset acne in women. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(4):454-61.
- Ramos-e-Silva M, Ramos-e-Silva S, Carneiro S. Acne in women. *Br J Dermatol*. 2015;172:20-6.
- Gieler U, Gieler T, Kupfer J. Acne and quality of life – impact and management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:12-4.
- Hahm BJ, Min SU, Yoon MY, Shin YW, Kim JS, Jung JY, et al. Changes of psychiatric parameters and their relationships by oral isotretinoin in acne patients. *J Dermatol*. 2009;36(5):255-61.
- Tan J, O'Toole A, Zhang X, Dreno B, Poulin Y. Cultural and linguistic validation of acne-QoL in French. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;26(10):1310-4.
- Dreno B, Bagatin E, Blume-Peytavi U, Rocha M, Gollnick H. Female type of adult acne: Physiological and psychological considerations and management. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(10):1185-94.

Recebido: 13 out, 2020
Aceito: 01 mar, 2021

BIOMARCADORES GLIAIS DA DOENÇA DE ALZHEIMER

GLIAL BIOMARKERS OF ALZHEIMER'S DISEASE

Matheus Fernandes Bittencourt¹, Nathalia Vieira Müller^{1,2}

RESUMO

Introdução: A neuroinflamação associada às células gliais é um elemento importante do processo patológico da doença de Alzheimer (DA). Este estudo apresenta uma revisão dos marcadores gliais quitinase 3-like 1 (YKL-40), do receptor desencadeado expresso nas células mieloides 2 (*Triggering receptor expressed on myeloid cells* 2 – TREM2), da proteína acídica fibrilar glial (GFAP) e da proteína B S100 ligante de cálcio (S100B). **Métodos:** Nesta revisão são analisados os marcadores gliais YKL-40, TREM2, GFAP e S100B presentes em sangue e/ou líquido cefalorraquidiano (LCR), a partir de estudos publicados até 2020 nos bancos de dados do PubMed, Medline e Periódicos Capes. **Resultados:** Foram recuperados 233 documentos, dentre os quais foram incluídos 60. Todos os marcadores se encontram aumentados na DA em LCR – YKL-40 e TREM2 solúvel (sTREM2), **já na fase pré-clínica** –, e em sangue, e estão correlacionados ao declínio cognitivo. No entanto, nenhum dos marcadores analisados apresentou grande potencial para o diagnóstico diferencial. Além da proteína TREM2 solúvel no LCR, no sangue também se pode identificar alteração nos níveis do RNAm de TREM2. GFAP sanguíneo mostra ser o melhor em distinguir controles de pacientes com Alzheimer. Há evidências de um efeito protetivo da ativação glial em reação ao acúmulo amiloide. **Conclusão:** Os marcadores gliais no geral têm pouca utilidade para o diagnóstico diferencial, mas podem auxiliar no prognóstico e como biomarcadores inespecíficos para doenças neurodegenerativas.

Palavras-chave: Demência de Alzheimer; Glia; Biomarcador; Astrócitos

ABSTRACT

Introduction: Glial cell-associated neuroinflammation is a driving force for the pathological process of Alzheimer's disease (AD). This study is a systematic review aimed to analyze the following glial markers: chitinase-3-like protein 1 (YKL-40), triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2), glial fibrillary acidic protein (GFAP) and S100 calcium-binding protein B (S100B). **Methods:** The PubMed, MEDLINE and CAPES Journals databases were searched for studies published until 2020 that addressed blood and/or cerebrospinal fluid (CSF) levels of YKL-40, TREM2, GFAP and S100B. **Results:** A total of 233 articles were retrieved, of which 60 were included in this study. All CSF – YKL-40 and soluble TREM2 (sTREM2) in preclinical stage – and blood biomarker levels were elevated for AD and were correlated to cognitive decline. None of the analyzed biomarkers showed promising results for differential diagnosis. Besides CSF sTREM2 levels, blood TREM2 mRNA levels were also altered in AD. Blood GFAP levels seem to be the best option for distinguishing controls from AD patients. There is evidence of a protective role of glial activation in amyloid accumulation. **Conclusion:** Glial markers in general are of little use for differential diagnosis but can assist in prognosis and as nonspecific biomarkers of neurodegenerative diseases.

Keywords: Alzheimer Dementia; Glia; Biomarker; Astrocytes

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a mais frequente entre as demências, constituindo cerca de 60% a 70% de todos os casos^{1,2}. A idade é o principal

Clin Biomed Res. 2021;41(2):157-166

1 Faculdade de Biomedicina, Universidade Católica de Petrópolis. Petrópolis, RJ, Brasil.

2 Laboratório de Microscopia Aplicada a Ciências da Vida, Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia. Duque de Caxias, RJ, Brasil.

Autor correspondente:

Nathalia Vieira Müller
nathaliavmuller@gmail.com
Laboratório de Microscopia Aplicada a Ciências da Vida, Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia
Av. Nossa Senhora das Graças, 50
25250-020, Duque de Caxias, RJ, Brasil.

fator de risco, passando de 10% de prevalência na faixa etária de 65 anos para 40% em indivíduos acima de 80 anos. A DA é uma desordem crônica e progressiva relacionada com a destruição dos neurônios colinérgicos³. A patogênese da DA se baseia nos dois processos observados por Alois Alzheimer em 1906, a deposição de β amiloide ($A\beta$) das placas senis e a de tau nos emaranhados neurofibrilares (ENF)⁴. O $A\beta$ de 42 aminoácidos ($A\beta_{42}$) fluido, juntamente com as concentrações total e fosforilada de tau (t-tau e p-tau respectivamente), são biomarcadores aceitos para suportar o diagnóstico de DA, refletindo as placas senis e os ENF⁵. A neuroinflamação vem sendo considerada como um fator que impulsiona processo patológico da DA, já que as placas $A\beta$ e os emaranhados induzem uma resposta imunológica no cérebro, caracterizada pela ativação das células da glia⁵. Entretanto, não se é completamente compreendido se a neuroinflamação representa um efeito danoso ou um mecanismo compensatório, ou até ambos, em questão ao acúmulo amiloide, neurodegeneração e função cognitiva⁶. Microglia e astrócitos são os principais tipos de células glias associadas a DA. Os astrócitos são as células glias de maior abundância, e tem importante função na homeostase, transmissão de sinais, sinaptogênese, plasticidade sináptica e suporte metabólico para os neurônios⁵. Microglia representa as células de linhagem mieloide presentes no sistema nervoso central (SNC), e atuam na resposta imunológica assim como na homeostase cerebral, e em conjunto com astrócitos podem desenvolver propriedades inflamatórias⁷. Tanto microglia quanto astrócitos ativados estão colocalizados com as placas senis e emaranhados neurofibrilares em cérebro de pacientes de DA⁸. Os quatro candidatos a biomarcadores aqui estudados são: quitinase 3-like 1 (YKL-40), Receptor desencadeado expresso nas células mielóides 2 (*Triggering receptor expressed on myeloid cells 2* – TREM2), proteína ácida fibrilar glial (GFAP) e proteína B S100 ligante de cálcio (S100B). Esse estudo tem como objetivo avaliar quais os benefícios, em questão de diagnóstico e prognóstico, os indivíduos no espectro da doença de Alzheimer, poderiam obter com a avaliação dos biomarcadores glias YKL-40, TREM2, GFAP e S100B em seu sangue ou LCR.

MÉTODOS

Essa revisão sistemática foi feita a partir de busca nos bancos de dados do PubMed, MEDLINE e

Periódicos CAPES, utilizando a combinação de descritores: “*Alzheimer*” e “*biomarker*”, em conjunto com os biomarcadores “YKL-40”, “TREM2”, “GFAP” e “S100B”. A busca no PubMed foi feita com filtros para resultados com todos os termos no título ou resumo (*Title/Abstract*), para Periódicos CAPES, os termos ‘*alzheimer biomarker*’ poderiam estar presentes em qualquer local do texto, mas o nome do marcador deveria estar ‘no assunto’, e em MEDLINE não foram usados filtros, mas foi selecionada a opção ‘todas as palavras’ (marcador booleano ‘AND’). Como critérios de inclusão, os trabalhos deveriam envolver ensaios clínicos que registraram a utilização de biomarcadores fluidos para a doença de Alzheimer e deveriam ter sido publicados até 31/12/2020. Como critérios de exclusão foram considerados trabalhos de revisão, os que utilizavam somente modelo animal e/ou *in vitro*, os que tinham foco em doenças que não a de Alzheimer, os que não investigassem as moléculas em LCR e/ou plasma ou quanto a sua função como biomarcadores.

As ferramentas utilizadas para a avaliação de qualidade dos estudos foram os *checklists* do *Joanna Briggs Institute* (JBI), compostos por perguntas cujas respostas seriam ‘sim’, ‘não’, ‘incerto’ ou ‘não se aplica’ (NA), e as perguntas são elaboradas de forma que a resposta “sim” represente um ponto favorável a qualidade e menor risco de viés. Foram usados os modelos de coorte, teste de acurácia diagnóstica, caso-controle e de estudos transversais, o que fosse mais adequado ao desenho de cada estudo.

RESULTADO E DISCUSSÃO

A partir dos descritores usados, foram recuperados um total de 304 documentos, 81 de TREM2 (11 de MEDLINE, 39 de PubMed e 31 de Periódicos CAPES), 110 de YKL-40 (26 de MEDLINE, 60 de PubMed e 24 de Periódicos CAPES), 71 de GFAP (22 de MEDLINE, 32 de PubMed e 27 de Periódicos CAPES) e 81 de S100B (12 de MEDLINE, 16 de PubMed e 53 de Periódicos CAPES). Após unificação dos bancos de dados e eliminação de duplicatas r estaram 54 de TREM2, 71 de YKL-40, 61 de GFAP e 67 de S100B. Eliminando as duplicatas entre os grupos de marcadores, restaram 233 artigos. Durante o processo de triagem com base em título e resumo foram eliminados 158 artigos totalizando 75 restantes. Após a leitura completa, foram eliminados mais 16 artigos, restando 59 na seleção final. A Tabela 1 compila a avaliação dos estudos.

Tabela 1: Avaliação de qualidade dos estudos.

	Autor	Modelo	Critérios											Sim (%)
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
1	Vergallo et al. ⁶	Coorte	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	NA	Sim	90%
2	Sutphen et al. ⁹	Coorte	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	NA	Sim	90%
3	Craig-Schapiro et al. ¹⁰	Coorte	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Incerto	NA	Sim	80%
Sim (%)			100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	0%	67%	0%	100%	
1	Paterson et al. ¹¹	Acurácia Diagnóstica	Incerto	Sim	Sim	Incerto	NA	Sim	Incerto	Sim	Sim	Não		50%
2	Hampel et al. ¹²	Acurácia Diagnóstica	Incerto	Não	Não	Incerto	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Sim	NA		30%
3	Alcolea et al. ¹³	Acurácia Diagnóstica	Incerto	Não	Sim	Não	NA	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim		60%
4	Paterson et al. ¹⁴	Acurácia Diagnóstica	Sim	Não	Sim	Incerto	NA	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim		60%
5	Mattsson et al. ¹⁵	Acurácia Diagnóstica	Sim	Não	Sim	Incerto	NA	Sim	Incerto	Sim	Sim	Não		50%
6	Antonell et al. ¹⁶	Acurácia Diagnóstica	Incerto	Não	Sim	Não	Não	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim		50%
7	Baldacci et al. ¹⁷	Acurácia Diagnóstica	Não	Não	Sim	Não	NA	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim		50%
Sim (%)			29%	14%	86%	0%	14%	100%	14%	86%	100%	57%		
1	Van Hulle et al. ¹⁸	Caso-Controle	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim		80%
2	Gispert et al. ¹⁹	Caso-Controle	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim		80%
3	Abu-Rumeileh et al. ²⁰	Caso-Controle	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim		90%
4	Rauchmann et al. ²¹	Caso-Controle	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim		80%
5	Lauridsen et al. ²²	Caso-Controle	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim		90%
6	Banerjee et al. ²³	Caso-Controle	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim		90%
7	Llorens et al. ²⁴	Caso-Controle	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Não	Incerto	Sim	NA	Sim		60%
8	Bos et al. ²⁵	Caso-Controle	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim		80%
9	Knapskog et al. ²⁶	Caso-Controle	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim		90%
10	Henjum et al. ²⁷	Caso-Controle	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Incerto	Sim	NA	Sim		70%
11	Brosseron et al. ²⁸	Caso-Controle	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim		80%
12	Deming et al. ²⁹	Caso-Controle	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim		80%
13	Ozaki et al. ³⁰	Caso-Controle	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim		90%

Continua...

Tabela 1: Continuação

	Autor	Modelo	Critérios											Sim (%)
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
14	Morenas-rodríguez et al. ³¹	Caso-Controle	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim		80%
15	Gruden et al. ³²	Caso-Controle	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	NA	Não		60%
16	Ma et al. ³³	Caso-Controle	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim		80%
17	Suárez-calvet et al. ³⁴	Caso-Controle	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim		80%
18	Liu et al. ³⁵	Caso-Controle	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim		80%
19	Hou et al. ³⁶	Caso-Controle	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim		90%
20	Oeckl et al. ³⁷	Caso-Controle	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim		80%
21	Nordengen et al. ⁷	Caso-Controle	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim		80%
22	Ishiki et al. ³⁸	Caso-Controle	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	NA	Sim		80%
23	Ewers et al. ³⁹	Caso-Controle	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim		90%
24	Tan et al. ⁴⁰	Caso-Controle	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim		90%
25	Heslegrave et al. ⁴¹	Caso-Controle	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	NA	Não		60%
26	Hu et al. ⁴²	Caso-Controle	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	NA	Não		60%
27	Casati et al. ⁴³	Caso-Controle	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	NA	Não		60%
28	Lleó et al. ⁴⁴	Caso-Controle	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim		90%
29	Sutphen et al. ⁴⁵	Caso-Controle	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim		90%
30	Merluzzi et al. ⁴⁶	Caso-Controle	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim		90%
31	Han et al. ⁴⁷	Caso-Controle	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	NA	Sim		60%
32	Asken et al. ⁴⁸	Caso-Controle	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim		80%
33	Villar-Piqué et al. ⁴⁹	Caso-Controle	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim		90%
34	Choi et al. ⁵⁰	Caso-Controle	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim		80%
35	Morenas-Rodríguez et al. ⁵¹	Caso-Controle	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim		70%
36	Sathe et al. ⁵²	Caso-Controle	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim		90%
37	Benussi et al. ⁵³	Caso-Controle	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	NA	Sim		70%
38	Rauchmann et al. ⁵⁴	Caso-Controle	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim		90%

Continua...

Tabela 1: Continuação

	Autor	Modelo	Critérios											Sim (%)
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
39	Mori et al. ⁵⁵	Caso-Controle	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	NA	Sim		70%
40	Gispert et al. ⁵⁶	Caso-Controle	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim		90%
41	Llorens et al. ⁵⁷	Caso-Controle	Sim	Incerto	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	NA	Sim		60%
42	Suárez-Calvet et al. ⁵⁸	Caso-Controle	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NA	Sim		90%
	Sim (%)		98%	55%	100%	100%	100%	79%	74%	100%	0%	90%		
1	Milà-Alomà et al. ⁵⁹	Transversal	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim				80%
2	Alcolea et al. ⁶⁰	Transversal	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim				80%
3	Teitsdottir et al. ⁶¹	Transversal	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim				80%
4	Suárez-Calvet et al. ⁶²	Transversal	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim				70%
5	Palmqvist et al. ⁶³	Transversal	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Incerto	Sim	Sim				60%
6	Wang et al. ⁶⁴	Transversal	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Incerto	Sim	Sim				50%
7	Höglund et al. ⁶⁵	Transversal	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim				60%
	Sim (%)		100%	71%	100%	100%	57%	57%	100%	100%				

YKL-40

A quitinase 3-*like* 1, também conhecida como YKL-40, é uma glicoproteína de 40kDa que pertence à família das quitinases humanas e codificada pelo gene CHI3L1. Entretanto, a YKL-40 não tem a atividade de quitinase, tendo sua função biológica ainda indeterminada. A YKL-40 já foi demonstrada ter um papel na resposta de astrócitos para modular a neuroinflamação, porém não é muito bem compreendido. Além de astrócitos, a YKL-40 também é expressa em células da micróglia, em macrófagos perivascular e em raros neurônios de substância branca¹⁹.

A YKL-40 pode ser mensurada no LCR em pacientes de DA já na fase pré-clínica²⁵, na fase prodrômica – apresentando comprometimento cognitivo leve (CCL) – e na fase demencial^{17,9,12,14,46,50,51,64,65}, pouco depois de Aβ42 e tau⁶³. Esse aumento, contudo, não foi visto no estudo de Mattsson et al.¹⁵. Na DA, os níveis de YKL-40 no LCR se relacionam a idade e aos níveis de tau fosforilada (p-tau) e tau total (t-tau) no LCR, mas não com Aβ42^{6,9-11,13,22,29,60,61,64}. Existe também a correlação da YKL-40 com a neurodegeneração associada a

tau¹⁹. Foi demonstrado aumento longitudinal em CCL com positividade Aβ, enquanto se via pouca variação no grupo Aβ negativo⁴⁴. Em indivíduos com CCL e com demência com perfil positivo DA (definido pela razão p-tau/Aβ42), os níveis de YKL-40 mostraram-se mais elevados em relação aos com perfil negativo¹⁸. Gispert et al.⁵⁶ e Wang et al.⁶⁴ demonstraram o aumento das concentrações de YKL-40 em LCR em pacientes com CCL portadores do alelo APOE ε4 (considerado fator de risco genético para a DA esporádica), em relação a pacientes não portadores com CCL, indicando uma ativação glial aumentada nos portadores. Outros estudos já não observaram associação entre os níveis de YKL-40 e APOE ε4^{6,25,44}. O estudo de Deming et al.²⁹ demonstrou que a variante rs10399931 do gene CHI3L1 influencia as concentrações de YKL-40 quase tanto quanto idade e gênero combinados, porém não foi associada ao maior risco de DA, idade de início ou progressão da doença. Vergallo et al.⁶ encontrou uma associação negativa entre os níveis de plasmáticos de YKL-40 e o acúmulo amiloide, ao mesmo tempo que verificou nenhuma associação entre o marcador e atividade neuronal, volume cerebral ou performance cognitiva,

evidências que suportam a hipótese de que a glia atua de forma compensatória durante a amiloidose cerebral na DA.

O estudo de Abu-Rumeileh et al.²⁰ demonstrou uma acurácia moderada da YKL-40 do LCR, com $\geq 80\%$ de sensibilidade e especificidade em discriminar a DA de controles, e tendo demonstrado o valor da área sob a curva (AUC) de característica de operação do receptor igual a 0,882, sendo um AUC de valor 1 o melhor possível. Já Llorens et al.²⁴, Paterson et al.¹¹ e Baldacci et al.¹⁷ tiveram resultados mais baixos de AUC, com 0,77, 0,75 e 0,69 respectivamente. O estudo de Antonelli et al.¹⁶ demonstrou baixa capacidade de predição para YKL-40, com um AUC de somente 0,69, e não foi possível estabelecer um valor de corte entre os controles saudáveis e os pacientes de DA devido à alta variabilidade dos níveis do biomarcador nos controles. No trabalho de Teitsdottir et al.⁶¹, YKL-40 em LCR apresentou baixa capacidade de distinção (AUC = 0,64) entre indivíduos com perfil de DA e não-DA determinado pela razão t-tau/A β 42. Llorens et al.²⁴ demonstrou também que YKL-40 em LCR não tem boa capacidade de distinção para DA e doença de Creutzfeldt-Jakob (AUC = 0,70). O biomarcador no LCR se mostrou falho em diferenciar a DA de demência vascular, não apresentando diferença significativa em seus níveis⁵⁷.

Comparando os níveis de YKL-40 do LCR em pacientes com DA e demência frontotemporal (DFT), foi demonstrado que a concentração do marcador é mais elevada em DA¹², e tendo demonstrado um AUC de 0,71 para diferenciar as demências no estudo de Baldacci et al.¹⁷. Porém, Abu-Rumeileh et al.²⁰ demonstrou uma elevação em DA que não considerou significativamente diferente de DFT ao utilizar o mesmo kit ELISA (R&D Systems), e Antonelli et al.¹⁶ não observou diferença utilizando o kit ELISA da QUIDEL. O estudo de Morenas-Rodríguez et al.³¹ comparando a ativação glial em DA e a doença de corpo de Lewy (DCL) demonstrou que na fase prodrômica se verifica o aumento de YKL-40 em LCR somente na DA, e não há elevação de YKL-40 na fase demencial na DCL a não ser que haja patologia de DA concomitantemente.

Assim como em LCR, a YKL-40 plasmática está associada a idade⁴⁹. No estudo de Villar-Piqué et al.⁴⁹, foi detectado um aumento nos níveis da YKL-40 plasmática, porém, esse aumento não foi considerado estatisticamente significativo se comparado aos controles ou outras doenças neurodegenerativas, e apresentando um AUC de somente 0,62 para diferenciar indivíduos com DA do grupo controle, além de ter um potencial incerto voltado ao diagnóstico diferencial no contexto de doenças neurodegenerativas, já que muitas dessas doenças apresentam elevação nos níveis da YKL-40 plasmática, incluindo a doença de Creutzfeldt-Jakob, DFT, demência vascular e DCL⁴⁹.

TREM2

O TREM2 é um receptor do sistema imune inato da família das imunoglobulinas, e são expressos nas células da linhagem monocítica. No SNC esse receptor é expresso exclusivamente na micróglia e tem papel na fagocitose de bactérias e material apoptótico³⁵. O gene Trem2 se localiza no cromossomo 6 e portadores da sua variante R47H têm maior risco de desenvolver a DA. TREM2 é uma proteína transmembrana tipo 1, com seu ectodomínio sendo clivado na membrana celular pela clivagem pelo ADAM10 ou ADAM17, o que produz o fragmento de proteína TREM2 solúvel (sTREM2), liberado no espaço extracelular e podendo ser encontrado no LCR e sangue³⁵.

sTREM2 tem seu nível elevado já na fase pré-sintomática, e foi visto aumento de 18%-23% em indivíduos em estado demencial⁴¹, porém aparenta ter seu pico na fase prodrômica, o que seria uma limitação para seu uso, complicando o desenvolvimento de um ponto de corte clínico^{31,58}. Uma forte associação foi observada entre sTREM2 e a idade, patologia tau, YKL-40 e injúria neuronal, mas pouca ou nenhuma com níveis de A β ^{21,26,28,35,41,58}. No estudo de Henjum et al.²⁷, entretanto, só foi vista a correlação entre sTREM2, t-tau e p-tau em LCR no grupo de controles saudáveis, e não nos grupos com CCL ou DA, usando um novo ELISA foi desenvolvido para esse estudo. Morenas-Rodríguez et al.³¹ descreveu maior correlação entre sTREM2 e t-tau, p-tau e A β 42 em DA prodrômica em comparação a demencial, e no grupo controle a correlação entre sTREM2 e p-tau foi ainda maior. Foram demonstrados menores níveis de sTREM2 associados a positividade A β , encontrando-se abaixo dos controles na ausência de sinais de neurodegeneração ou patologia tau, e havendo as maiores elevações nos grupos A β -negativos, porém, onde os últimos se encontravam presentes^{33,34,54}. O estudo de Ewers et al.³⁹ demonstrou que altos níveis base de sTREM2 estavam associados a taxas mais lentas de acúmulo amiloide, suportando a hipótese de que sTREM2 e a atividade microglial tem efeito protetivo no DA. Uma possível explicação para esse fenômeno é a de que a micróglia inicialmente forma uma barreira entorno das placas senis, fazendo com que o sTREM2 liberado fique retido dentro da placa até que a barreira falhe e comece o dano neuronal subsequente^{33,34}. Outro argumento é o de que os indivíduos com baixo funcionamento da TREM2 – e por consequência baixos níveis de sTREM2 – teriam um processo amiloidogênico mais acelerado, estando super-representados na fase pré-clínica com somente a positividade A β ^{33,34}.

Foi observado no estudo de Banerjee et al.²³ a falta de variação significativa dos níveis de sTREM2 entre controles saudáveis, pacientes de DA e de angiopatia cerebral amiloide²³. Uma tendência a menores valores de sTREM2 em LCR em pacientes de DA em comparação

a doença demência com Corpos de Lewy foi encontrada no estudo de Morenas-Rodríguez et al.³¹.

Já foi descrita a associação entre níveis elevados de sTREM2 no LCR e o aumento de volume de massa cinzenta em pacientes com CCL nos córtices temporal medial e inferior bilateral, pré-cúneo e giro supramarginal esquerdo, além de haver redução de difusividade da água no grupo com CCL, sugestivo de edema, podendo se interpretar que o sTREM2-LCR está associado a neuroinflamação causada pelo processo inicial de neurodegeneração⁶².

Os níveis de sTREM2 não variam entre portadores e não portadores de variantes raras do gene Trem2 segundo Suárez-Calvet et al.³⁴, entretanto, os autores observaram um aumento de sTREM2-LCR na p.R47H e p.H157Y, diminuição na p.L211P, e valores iguais na p.R62H. Também não há diferença nas concentrações de sTREM2 em LCR entre portadores e não portadores de APOE ϵ 4^{18,36,28,41}. Foi demonstrado que a variante de risco rs7232 do gene MS4A6A está associada aos níveis de sTREM2³⁶.

Foi descrito o aumento do RNAm de TREM2 em sangue periférico em relação a controles e CCL^{36,40}, estando associado a pior memória episódica, ao déficit cognitivo e a atrofia do hipocampo⁴⁰, sendo assim a expressão de TREM2 mais uma forma de acompanhar o desenvolvimento da doença. O estudo de Hu et al.⁴² demonstrou o aumento da concentração de RNAm em sangue periférico com um AUC de 0,596 para diferenciar DA de controles, e o aumento da concentração proteica em monócitos, com AUC de 0,748, acurácia diagnóstica de 70%, sensibilidade de 68% e especificidade de 72%, além de sua correlação com a pontuação no miniexame de estado mental⁴². Foi vista também a tendência de *up-regulation* de TREM2 em granulócitos e em plasma, sugerindo que a diferença de expressão de RNAm de TREM2 venha principalmente de monócitos⁵³. Nos estudos de Mori et al.⁵⁵ e Casati et al.⁴³ foi visto o aumento do RNAm de TREM2 em leucócitos de pacientes de DA, e no estudo de Ozaki et al.³⁰ observou-se essa elevação nos leucócitos de portadores de APOE ϵ 4 em comparação a de não portadores, mas somente em indivíduos com CCL que avançariam para DA, e não em CCL sem características de progressão para DA. O aumento da expressão de TREM2 pode refletir um mecanismo compensatório da micróglia em relação a deposição amiloide e o aumento da demanda fagocítica devido à patologia neurítica e células apoptóticas, e dado que a DA continua a progredir, a superexpressão de TREM2 pode ser uma tentativa insuficiente de reparar o tecido cerebral⁴⁰.

GFAP

A proteína ácida fibrilar glial (GFAP) é uma proteína do citoesqueleto dos astrócitos, que é liberada durante o processo de neurodegenerativo

da DA e considerada um marcador de astrogliose^{37,38}. A expressão da GFAP está aumentada na DA em relação a controles e a doença de Parkinson, estando associada ao dano a substância branca por meio de sua correlação negativa com a densidade de mielina, sendo este um fenômeno ligado a disfunção cognitiva e fator importante na etiologia da DA⁴⁷. O estudo de Milà-alomà et al.⁵⁹ demonstrou o aumento do GFAP ao longo da idade em indivíduos tanto A β -negativos quanto positivos na pré-clínica, porém está mais pronunciado nos A β -positivos⁵³. Em indivíduos sintomáticos (CCL e demência) com perfil positivo DA (definido pela razão p-tau/A β 42), os níveis de GFAP mostraram-se mais elevados em relação aos de perfil negativo¹⁸.

Foi demonstrado o aumento de GFAP no LCR em pacientes de DA em relação a controles^{22,52}, mas também em pacientes com doença de prion, DFT²⁰, demência com corpo de Lewy (DCL) e degeneração lobular frontotemporal (DLFT)³⁸, sem diferença significativa entre as doenças, com exceção a DLFT, onde os níveis foram mais elevados³⁸, demonstrando pouca utilidade para o diagnóstico diferencial. O mesmo foi observado no GFAP sérico no estudo de Benussi et al.⁵³, sem diferenças significantes entre as concentrações em DA e qualquer subgrupo de DLFT.

GFAP em LCR apresentou baixa capacidade de distinção (AUC = 0,64) entre indivíduos com perfil de DA e não-DA determinado pela razão t-tau/A β 42⁶¹. Por outro lado, foi demonstrado por Oeckl et al.³⁷ com imunoensaio na plataforma *Single molecule array* (Simoa) que o GFAP sérico é capaz de distinguir DA não só de controles (AUC = 0,91) – sendo superior ao valor encontrado para A β 42 (0,87) – mas também de indivíduos com a variante comportamental de DFT (AUC = 0,85), e apresentando concentração duas vezes maior que na doença de Parkinson, além de apresentar uma correlação com comprometimento cognitivo³⁷. O estudo de Asken et al.⁴⁸ identificou um crescimento linear em adultos mais velhos com leves alterações de cognição ou com cognição intacta. Contudo, ainda no mesmo estudo, em outra coorte que incluía indivíduos com demência e maior acúmulo amiloide, foi observada uma relação curvilínea entre a concentração plasmática de GFAP e a deposição amiloide, mensurada por PET scan em Centiloids (CLs), foi visto um aumento de GFAP até em torno dos 75 CLs antes de entrar em platô e então diminuir a partir dos 100CLs, havendo forte associação negativa entre GFAP e A β -PET em indivíduos com demência⁴⁸. Esse padrão pode representar a utilidade de GFAP como um marcador precoce de neurodegeneração, além de que diferentes níveis de GFAP poderiam sinalizar diferentes estágios do desenvolvimento da DA.

S100B

A proteína B S100 ligante de cálcio (S100B) é uma das proteínas solúveis mais abundantes no

cérebro. Ela é expressa primariamente em astrócitos e encontrasse aumentada na DA^{61,18,57}, mas também em outras doenças, como a demência vascular, como demonstrado por Llorens et al.⁵⁷, não havendo diferença significativa de S100B entre ambas, e o marcadores sendo incapaz de distingui-las⁵⁷. No estudo de Van Hulle et al.¹⁸, os níveis de S100B em LCR se mostrou mais alto no grupo com perfil de DA (determinado pela razão p-tau/Aβ42) em indivíduos com comprometimento cognitivo (CCL e demência), enquanto não houve diferença em indivíduos sem comprometimento cognitivo¹⁸. O mesmo estudo apresentou fraca correlação de S100B com t-tau e neurofilamento leve¹⁸, contudo, no trabalho de Teitsdottir et al.⁶¹, foi demonstrada correlação mais forte de S100B com esses marcadores, mas não com Aβ42. Também no estudo de Teitsdottir et al.⁶¹ foi demonstrada má capacidade de S100B em LCR para diferenciar indivíduos com perfil de DA dos não-DA (AUC = 0,61), definido pela razão t-tau/Aβ42⁶¹. No soro foi visto um aumento considerável dos níveis de S100B em pacientes de DA, entre os que apresentavam a demência a até 5 anos e considerados com demência moderada houve um aumento de 60 vezes em comparação aos controles³².

Curiosamente, no grupo com mais de 10 anos de duração da doença, os indivíduos com demência moderada apresentaram um aumento apenas de 10 vezes, e os com demência severa 37 vezes³².

CONCLUSÃO

No geral os marcadores gliais não se mostram eficazes para o diagnóstico diferencial, mas mostram bom potencial para atuação no prognóstico, além de poderem ter utilidade como biomarcadores inespecíficos para a neurodegeneração já nos estágios iniciais do desenvolvimento patológico. GFAP em especial pode ser um bom candidato como marcador sanguíneo, demonstrando capacidade diagnóstica comparável a Aβ42 e tau em LCR, e com a capacidade de distinguir de DFT e doença de Parkinson, de acordo com o estudo de Oeckl et al.³⁷. Há, contudo, uma escassez de estudos sobre GFAP para corroborar esses resultados, sendo necessários mais estudos para validá-los. TREM2 é uma alternativa sanguínea com seu RNAm ou mesmo a própria proteína em leucócitos periféricos. O potencial efeito modulatório/protetivo da ativação glial pode representar um alvo para intervenções terapêuticas.

REFERÊNCIAS

1. Muszynski P, Groblewska M, Kulczynska-Przybik A, Kulakowska A, Mroczko B. YKL-40 as a potential biomarker and a possible target in therapeutic strategies of Alzheimer's disease. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2017;15(6):906-17.

2. Blennow K, Dubois B, Fagan AM, Lewczuk P, Leon MJ, Hampel H. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015;11(1):58-69.

3. Machado APR, Carvalho IO, Rocha Sobrinho HM. Neuroinflamação na doença de Alzheimer. *Rev Bras Mil Ciências*. 2020;6(14).

4. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018;25(1):59-70.

5. Molinuevo JL, Ayton S, Batrla R, Bednar MM, Bittner T, Cummings J. Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. *Acta Neuropathol*. 2018;136(6):821-53.

6. Vergallo A, Lista S, Lemercier P, Chiesa PA, Zetterberg H, Blennow K, et al. Association of plasma YKL-40 with brain amyloid-b levels, memory performance, and sex in subjective memory complainers. *Neurobiol Aging*. 2020;96:22-32.

7. Nordengen K, Kirsebom B, Henjum K, Selnes P, Gisladdottir B, Wettergreen M, et al. Glial activation and inflammation along the Alzheimer's disease continuum. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):46.

8. Colangelo AM, Alberghina L, Papa M. Astroglisis as a therapeutic target for neurodegenerative diseases. *Neurosci Lett*. 2014;565:59-64.

9. Sutphen CL, Jasielec MS, Shah AR, Macy EM, Xiong C, Vlassenko AG, et al. Longitudinal cerebrospinal fluid biomarker changes in preclinical alzheimer disease during middle age. *JAMA Neurol*. 2015;72(9):1029-42.

10. Craig-Schapiro R, Perrin RJ, Roe CM, Xiong C, Carter D, Cairns NJ, et al. YKL-40: a novel prognostic fluid biomarker for preclinical Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 2010;68(10):903-12.

11. Paterson RW, Heywood WE, Heslegrave AJ, Magdalinos NK, Andreasson U, Sirka E, et al. A targeted proteomic multiplex

CSF assay identifies increased malate dehydrogenase and other neurodegenerative biomarkers in individuals with Alzheimer's disease pathology. *Transl Psychiatric*. 2016;6(11):e952.

12. Hampel H, Toschi N, Baldacci F, Zetterberg H, Blennow K, Kilimann I, et al. Alzheimer's disease biomarker-guided diagnostic workflow using the added value of six combined cerebrospinal fluid candidates: Aβ1–42, total-tau, phosphorylated-tau, NFL, neurogranin, and YKL-40. *Alzheimer Dement*. 2018;14(4):492-510.

13. Alcolea D, Vilaplana E, Suarez-Calvet M, Illan-Gala I, Blesa R, Clarimon J, et al. CSF sAPPβ, YKL-40, and neurofilament light in frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2017;89(2):178-88.

14. Paterson RW, Slattey CF, Poole T, Nicholas JM, Magdalinos NK, Toombs J, et al. Cerebrospinal fluid in the differential diagnosis of Alzheimer's disease: clinical utility of an extended panel of biomarkers in a specialist cognitive clinic. *Alzheimers Res Ther*. 2018;10(1):32.

15. Mattsson N, Tabatabaei S, Johansson P, Hansson O, Andreasson U, Mansson JE, et al. Cerebrospinal fluid microglial markers in Alzheimer's disease: elevated chitotriosidase activity but lack of diagnostic utility. *Neuromolecular Med*. 2011;13(2):151-9.

16. Antonell A, Tort-Merino A, Rios J, Balasa M, Borrego-Ecija S, Auge JM, et al. Synaptic, axonal damage and inflammatory cerebrospinal fluid biomarkers in neurodegenerative dementias. *Alzheimers Dement*. 2020;16(2):262-72.

17. Baldacci F, Toschi N, Lista S, Zetterberg H, Blennow K, Kilimann I, et al. Two-level diagnostic classification using cerebrospinal fluid YKL-40 in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2017;13(9):993-1003.

18. Van Hulle C, Jonaitis EM, Betthausen TJ, Batrla R, Wild N, Kollmorgen G, et al. An examination of a novel multipanel of CSF biomarkers in the Alzheimer's disease clinical and pathological continuum. *Alzheimers Dement*. 2021;17(3):431-45.

19. Gispert JD, Monte GC, Falcon C, Tucholka A, Rojas S, Sanchez-Valle R, et al. CSF YKL-40 and pTau181 are related to different cerebral morphometric patterns in early AD. *Neurobiol Aging*. 2016;38:47-55.

20. Abu-Rumeileh S, Steinacker P, Polisch B, Mammana A, Bartoletti-Stella A, Oeckl P, et al. CSF biomarkers of neuroinflammation in distinct forms and subtypes of neurodegenerative dementia. *Alzheimers Res Ther*. 2019;12(1):2.

21. Rauchmann BS, Schneider-Axmann T, Alexopoulos P, Perneczky R, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. CSF soluble TREM2 as a measure of immune response along the Alzheimer's disease continuum. *Neurobiol Aging*. 2019;74:182-90.

22. Lauridsen C, Sando SB, Moller I, Berge G, Pomary PK, Grontvedt GR, et al. Cerebrospinal fluid Aβ43 is reduced in early-onset compared to late-onset Alzheimer's disease, but has similar diagnostic accuracy to Aβ42. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:210.

23. Banerjee G, Ambler G, Keshavan A, Paterson RW, Foiani MS, Toombs J, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in cerebral amyloid angiopathy. *J Alzheimers Dis*. 2020;74(4):1189-201.

24. Llorens F, Thune K, Tahir W, Kanata E, Diaz-Lucena D, Xanthopoulos K, et al. YKL-40 in the brain and cerebrospinal fluid of neurodegenerative dementias. *Mol Neurodegener*. 2017;12(1):83.

25. Bos I, Vos S, Verhey F, Scheltens P, Teunissen C, Engelborghs S, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of neurodegeneration, synaptic integrity, and astroglial activation across the clinical Alzheimer's disease spectrum. *Alzheimer's Dement*. 2019;15(5):644-54.

26. Knapskog AB, Henjum K, Idland AV, Eldholm RS, Persson K, Saltvedt I, et al. Cerebrospinal fluid sTREM2 in Alzheimer's disease: comparisons between clinical presentation and AT classification. *Sci Rep*. 2020;10(1):15889.

27. Henjum K, Almdahl IS, Arskog V, Minthon L, Hansson O, Fladby T, et al. Cerebrospinal fluid soluble TREM2 in aging and Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2016;8(1):17.

28. Brosseon F, Traschutz A, Widmann CN, Kummer MP, Tacik P, Santarelli F, et al. Characterization and clinical use of inflammatory cerebrospinal fluid protein markers in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2018;10(1):25.

29. Deming Y, Black K, Carrell D, Cai Y, Del-Aguila JL, Fernandez MV, et al. Chitinase-3-like 1 protein (CHI3L1) locus influences cerebrospinal fluid levels of YKL-40. *BMC Neurol*. 2016;16(1):217.

30. Ozaki Y, Yoshino Y, Yamazaki K, Sao T, Mori Y, Ochi S, et al. DNA methylation changes at TREM2 intron 1 and TREM2 mRNA expression in patients with Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res*. 2017;92:74-80.

31. Morenas-Rodriguez E, Alcolea D, Suarez-Calvet M, Munoz-Llahuna L, Vilaplana E, Sala I, et al. Different pattern of CSF glial markers between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2019;9:1-10.

32. Gruden MA, Davidova TB, Malisauskas M, Sewell RDE, Voskresenskaya NI, Wilhelm K, et al. Differential neuroimmune markers to the onset of Alzheimer's disease neurodegeneration and dementia: autoantibodies to Aβ(25-35) oligomers, S100b and neurotransmitters. *J Neuroimmunol*. 2007;186(1-2):181-92.

33. Ma LZ, Tan L, Bi YL, Shen XN, Xu W, Ma YH, et al. Dynamic changes of CSF sTREM2 in preclinical Alzheimer's disease: the CABLE study. *Mol Neurodegener*. 2020;15:1-9.

34. Suarez-Calvet M, Morenas-Rodriguez E, Kleinberger G, Schlepckow K, Angel M, Caballero MAA, et al. Early increase of CSF sTREM2 in Alzheimer's disease is associated with tau related- neurodegeneration but not with amyloid- β pathology. *Mol Neurodegener*. 2019;14(1):1.

35. Liu C, Yu J. Genome-Wide Association Studies for Cerebrospinal Fluid Soluble TREM2 in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:297.

36. Hou XH, Bi YL, Tan MS, Xu W, Li JQ, Shen XN, et al. Genome-wide association study identifies Alzheimer's risk variant in MS4A6A influencing cerebrospinal fluid sTREM2 levels. *Neurobiol Aging*. 2019;84:241.e13-20.

37. Oeckl P, Halbgebauer S, Anderl-Straub S, Steinacker P, Huss AM, Neugebauer H, et al. Glial fibrillary acidic protein in serum is increased in Alzheimer's disease and correlates with cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2018;67(2):481-8.

38. Ishiki A, Kamada M, Kawamura Y, Terao C, Shimoda F, Tomita N, et al. Glial fibrillar acidic protein in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, and frontotemporal lobar degeneration. *J Neurochem*. 2016;136(2):258-61.

39. Ewers M, Biechele G, Suarez-Calvet M, Sacher C, Blume T, Morenas-Rodriguez E, et al. Higher CSF sTREM 2 and microglia activation are associated with slower rates of beta-amyloid accumulation. *EMBO Mol Med*. 2020;12(9):e12308.

40. Tan JY, Ng ASL, Vipin A, Lim JKW, Chander RJ, Ji F, et al. Higher peripheral TREM2 mRNA levels relate to cognitive deficits and hippocampal atrophy in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2017;58(2):413-23.

41. Heslegrave A, Heywood W, Paterson R, Magdalinos N, Svensson J, Johansson P, et al. Increased cerebrospinal fluid soluble TREM2 concentration in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2016;11:3.
42. Hu N, Tan MS, Yu JT, Sun L, Tan L, Wang YL, et al. Increased expression of TREM2 in peripheral blood of Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis.* 2014;38(3):497-501.
43. Casati M, Ferri E, Gussago C, Mazzola P, Abbate C, Bellelli G, et al. Increased expression of TREM2 in peripheral cells from mild cognitive impairment patients who progress into Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2018;25(6):805-10.
44. Lleo A, Alcolea D, Martinez-Lage P, Scheltens P, Parnetti L, Poirier J, et al. Longitudinal cerebrospinal fluid biomarker trajectories along the Alzheimer's disease continuum in the BIOMARKAPD study. *Alzheimers Dement.* 2019;15(6):742-53.
45. Sutphen CL, McCue L, Herries EM, Xiong C, Landerson JH, Holtzman DM, et al. Longitudinal decreases in multiple cerebrospinal fluid biomarkers of neuronal injury in symptomatic late onset Alzheimer's disease. *Alzheimer Dement.* 2018;14(7):869-79.
46. Merluzzi AP, Carlsson CM, Johnson SC, Schindler SE, Asthana S, Blennow K, et al. Neurodegeneration, synaptic dysfunction, and gliosis are phenotypic of Alzheimer dementia. *Neurology.* 2018;91(5):e436-43.
47. Han F, Perrin RJ, Wang Q, Wang Y, Perlmutter JS, Morris JC, et al. Neuroinflammation and myelin status in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and normal aging brains: a small sample study. *Parkinsons Dis.* 2019:7975407.
48. Asken BM, Elahi FM, La Joie R, Strom A, Staffaroni AM, Lindbergh CA, et al. Plasma glial fibrillary acidic protein levels differ along the spectra of amyloid burden and clinical disease stage. *J Alzheimers Dis.* 2020;78(1):265-76.
49. Villar-Pique A, Schmitz M, Hermann P, Goebel S, Bunck T, Vargas D, et al. Plasma YKL-40 in the spectrum of neurodegenerative dementia. *J Neuroinflammation.* 2019;16(1):145.
50. Choi J, Lee HW, Suk K. Plasma level of chitinase 3-like 1 protein increases in patients with early Alzheimer's disease. *J Neurol.* 2011;258(12):2181-5.
51. Morenas-Rodriguez E, Cervera-Carles L, Vilaplana E, Alcolea D, Carmona-Iraguia M, Dols-Icardo O, et al. Progranulin protein levels in cerebrospinal fluid in primary neurodegenerative dementias. *J Alzheimers Dis.* 2016;50(2):539-46.
52. Sathe G, Na CH, Renuse S, Madugundu AK, Moghekar A, Pandey A. Quantitative proteomic profiling of cerebrospinal fluid to identify candidate biomarkers for Alzheimer's disease. *Proteomics Clin Appl.* 2019;13(4) :e1800105.
53. Benussi A, Ashton NJ, Karikari TK, Gazzina S, Premi E, Benussi L, et al. Serum glial fibrillary acidic protein (GFAP) is a marker of disease severity in frontotemporal lobar degeneration. *J Alzheimers Dis.* 2020;77(3):1129-41.
54. Rauchmann BS, Sadlon A, Perneczky R, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Soluble TREM2 and inflammatory proteins in Alzheimer's disease cerebrospinal fluid. *J Alzheimers Dis.* 2020;73(4):165-26.
55. Mori Y, Yoshino Y, Ochi S, Yamazaki K, Kawabe K, Abe M, et al. TREM2 mRNA Expression in leukocytes is increased in Alzheimer's disease and schizophrenia. *PLoS One.* 2015;10(9):e0136835.
56. Gispert JD, Mont GC, Suarez-Calvet M, Falcon C, Tucholka A, Rojas S, et al. The APOE ϵ 4 genotype modulates CSF YKL-40 levels and their structural brain correlates in the continuum of Alzheimer's disease but not those of sTREM2. *Alzheimers Dement.* 2017;6:50-9.
57. Llorens F, Schmitz M, Knipper T, Schmidt C, Lange P, Fischer A, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease show different but partially overlapping profile compared to vascular dementia. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:289.
58. Suarez-Calvet M, Kleinberger G, Caballero MAA, Brendel M, Rominger A, Alcolea D, et al. sTREM 2 cerebrospinal fluid levels are a potential biomarker for microglia activity in early-stage Alzheimer's disease and associate with neuronal injury markers. *EMBO Mol Med.* 2016;8(5):466-76.
59. Mila-Aloma M, Salvado G, Gispert JD, Vilor-Tejedor N, Grau-Rivera, Sala-Vila A, Crous-bou M, et al. Amyloid beta, tau, synaptic, neurodegeneration, and glial biomarkers in the preclinical stage of the Alzheimer's continuum. *Alzheimers Dement.* 2020;16(10):1358-71.
60. Alcolea D, Martinez-Lage P, Sanchez-Juan P, Olazarán J, Antunez C, Izaguirre A, et al. Amyloid precursor protein metabolism and inflammation markers in preclinical Alzheimer disease. *Neurology.* 2015;85(7):626-33.
61. Teitsdottir UD, Jonsdottir MK, Lund SH, Darreh-Shori T, Snaedal J, Petersen PH. Association of glial and neuronal degeneration markers with Alzheimer's disease cerebrospinal fluid profile and cognitive functions. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1):92.
62. Suarez-Calvet M, Capell A, Caballero MAA, Morenas-Rodriguez E, Fellerer K, Franzmeier N, et al. CSF progranulin increases in the course of Alzheimer's disease and is associated with sTREM 2, neurodegeneration and cognitive decline. *EMBO Mol Med.* 2018;10(12):e9712.
63. Palmqvist S, Insel PS, Stomrud E, Janelidze S, Zetterberg H, Brix B, et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarker trajectories with increasing amyloid deposition in Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med.* 2019;11(12):1-13.
64. Wang L, Gao T, Cai T, Li K, Zheng P. Cerebrospinal fluid levels of YKL-40 in prodromal Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 2020;715:134658.
65. Hoglund K, Kern S, Zettergren A, Borjesson-Hansson A, Zetterberg H, Skoog I, et al. Preclinical amyloid pathology biomarker positivity: effects on tau pathology and neurodegeneration. *Transl Psychiatry.* 2017;7(1):e995.

Recebido: 2 nov, 2021

Aceito: 15 abr, 2021

CLOZAPINE USE DECREASES THE NUMBER OF HOSPITALIZATIONS PER YEAR IN PATIENTS WITH TREATMENT-RESISTANT SCHIZOPHRENIA

Marina Dalla Barba Londero¹, Mathias Hasse-Sousa¹,
Carolina Petry-Perin¹, Felipe Cesar de Almeida Claudino¹,
Letícia Sanguinetti Czepielewski², Clarissa Severino Gama¹

ABSTRACT

For years, the management of schizophrenia has represented a challenge for clinicians, with antipsychotic treatments usually resulting in relapses and new hospitalizations. Clozapine has been shown to be an effective medication for treatment-resistant schizophrenia (TRS), but is currently underused due to its potential side effects. Nevertheless, research has suggested that clozapine reduces future hospitalizations in patients with TRS. This study aims to verify the rates of hospitalizations in patients with TRS under long-term use of clozapine. We retrospectively analyzed clinical data from 52 individuals with TRS before and after the use of clozapine. The mean duration of treatment with and without clozapine was 6.6 ($\pm$ 3.9) and 8.5 years ($\pm$ 6.6), respectively. Patients had a median of 0.5 (0.74) hospitalizations per year before the use of clozapine and 0 (0.74) hospitalizations after it (p = 0.001). Therefore, the use of clozapine resulted in an expected reduction in the number of hospitalizations per year in individuals with TRS.

Keywords: *Schizophrenia; Treatment-resistant; Clozapine; Hospitalization*

Clin Biomed Res. 2021;41(2):167-169

¹ Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

² Instituto de Psicologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

Corresponding author:

Clarissa Severino Gama
cgama@hcpa.edu.br
Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

INTRODUCTION

Schizophrenia is a complex psychiatric disorder with multiple pharmacological treatment options. Despite a proven clinical efficacy, treatment with antipsychotics may not prevent patients with schizophrenia from relapsing, with rates as high as 80% within 5 years of discharge from the first episode¹. Clozapine has been established as one of the most effective medications among antipsychotics and the first therapeutic option in patients with treatment-resistant schizophrenia (TRS)². Nonetheless, potential side effects such as agranulocytosis, myocarditis, and metabolic syndrome may discourage clinicians from prescribing clozapine to patients with TRS³, despite its association with lower mortality⁴. Clinicians may thus defer the initiation of treatment with clozapine, which has been associated with poorer long-term outcomes⁵. Additionally, clozapine has been shown to delay future hospitalization in patients with TRS^{6,7}. However, only a few studies have assessed hospitalization rates in individuals with TRS who used clozapine in the long-term, usually ranging from 2 to 6-year reports⁸⁻¹⁰. Therefore, this study aimed to assess hospitalization rates among patients with TRS under long-term use of clozapine in a sample of a tertiary hospital in southern Brazil.

METHODS

This is a retrospective mirror-image observational study comparing hospitalizations of individuals with TRS before and after clozapine use. Patients were recruited from the schizophrenia outpatient facility of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. Inclusion criteria were: a Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) diagnosis of schizophrenia, patients

aged 18 years or older, and current clozapine use on a stable dose for at least 6 months. TRS was defined as a lack of response (ie, a reduction of less than 30% in the Brief Psychiatric Rating Scale) to at least 2 different classes of antipsychotics prescribed for 6 weeks each. All patients signed a consent form and the study was approved by the local ethics committee (project number 15-0282). Patient anonymity was preserved at all times. Our study was conducted in accordance with the latest declaration of Helsinki.

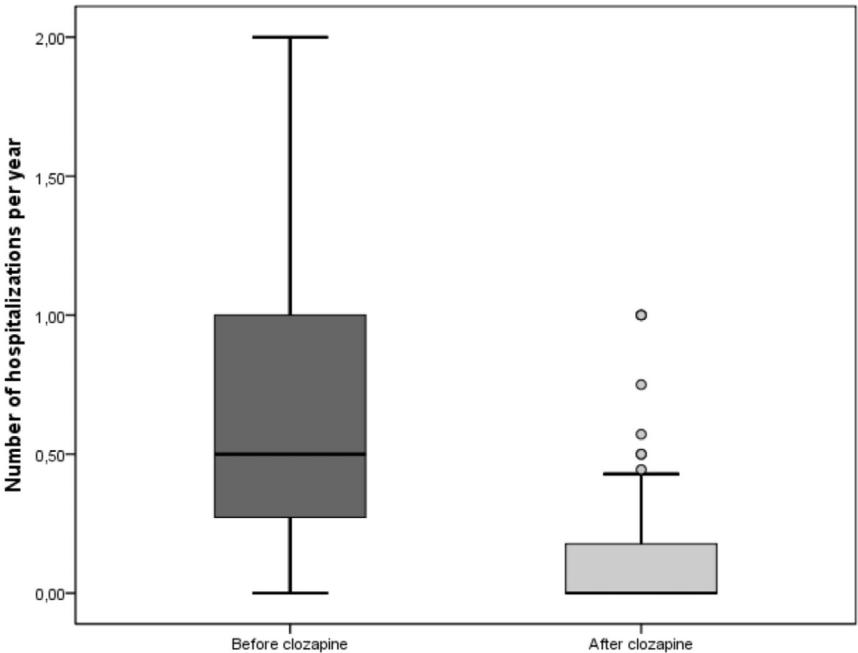
Clinical information was retrospectively gathered from patient records and family reports, including age of onset, duration of illness, and number of hospitalizations before and after clozapine use. A variable was created to verify the rates of hospitalizations per year before and after clozapine use. Data were analyzed using SPSS version 20.0. Demographic and clinical characteristics were analyzed using the Mann-Whitney test or Student's t-test. Descriptive analyses are presented as mean

(standard deviation) or median (interquartile range), and p-values < 0.05 were considered significant.

RESULTS

Our sample consisted of 43 men and 9 women. The mean age was 37.5 years (± 8.8), and mean age of illness onset was 22.6 (± 6.5). Nearly half the patients (48.8%) were receiving sickness benefits, 20.9% of them were employed, 20.9% were unemployed, and 9.3% were either students or had unpaid occupations. The mean duration of illness was 14.9 years (± 7.8). Patients were using a mean clozapine dose of 561 mg daily (± 189 mg). Duration of treatment without clozapine was 8.5 years (± 6.6), and with clozapine it was 6.3 years (± 3.9). The total number of hospitalizations was a median of 3.5 (6.5). The median number of hospitalizations per year before clozapine was 0.5 (0.74), while after clozapine it was 0 (0.19) (p = 0.001) (Figure 1).

Figure 1: Box-plot of the number of hospitalizations per year before and after clozapine use in patients with treatment-resistant schizophrenia. Median values are indicated by horizontal lines. A Mann-Whitney test was performed to compare groups (p = 0.001).



DISCUSSION

This study supports previous findings of clozapine efficacy in TRS that showed reductions in hospitalization rates¹¹. Clozapine use is also associated with important outcomes such as mortality reduction, low rates of treatment discontinuation¹², and treatment cost-effectiveness in TRS patients with a high level of hospital use¹³.

Our findings highlight the important impact that the use of clozapine has on the treatment of schizophrenia, maintaining patients for longer periods in community settings; they also strengthen the choice of this drug among other antipsychotic medications, including atypical ones. In this sample, nearly 70% of the patients were either unemployed or on medical leave before clozapine use, evidencing a poor functional status. Considering that clozapine

has been shown to enhance employment status¹⁴ and that these patients had a significant delay in its initiation, an earlier prescription might have prevented such poor outcomes. Therefore, clozapine should be used early in the treatment course, ideally within the critical treatment window of up to 2.8 years after TRS diagnosis, as proposed by Yoshimura et al.¹⁵. This may lead to higher functioning and occupational statuses by individuals with TRS, further reducing poor long-term outcomes and therapeutic costs.

The main limitation of this study is its retrospective design, which relied on medical records and the recollection of patients and/or their family members. However, this could reflect underestimated results, since patients and family members may have a higher

probability of not precisely recalling events from several years ago when compared to more recent ones, implying that the number of hospitalizations before the use of clozapine may have been higher than reported. We also did not analyze possible confounding factors, such as additional medications or other treatments. Moreover, our small sample may have been subject to selection bias, as the patients' participation was dependent on their acceptance and availability for the study, which might limit our conclusions. Therefore, large prospective studies on long-term outcomes are further needed in order to ascertain the clinical efficacy of clozapine in TRS.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(3):241-7.

2. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(9):789-96.

3. Uçok A, Yagcioglu EA, Yildiz M, Kaymak SU, Saka MC, Tasdelen R, et al. Reasons for clozapine discontinuation in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2019;275:149-54.

4. Taipale H, Tanskanen A, Mehtala J, Vattulainen P, Correll CU, Tiihonen J. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). *World Psychiatry*. 2020;19(1):61-8.

5. Varghese MT, Jyothi KS, Shaji KS, Venugopal LR. Delaying clozapine: how long is too long? *Gen Psychiatry*. 2020;33(2):e100172.

6. Drew LRH, Griffiths KM, Hodgson DM. A five year follow-up study of the use of clozapine in community practice. *Aust N Z J Psychiatry*. 2002;36(6):780-6.

7. Doyle R, Behan C, O'Keeffe D, Masterson S, Kinsella A, Kelly A, et al. Clozapine use in a cohort of first-episode psychosis. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37(5):512-7.

8. Nyakyoma K, Morriss R. Effectiveness of clozapine use in delaying hospitalization in routine clinical practice: a 2 year observational study. *Psychopharmacol Bull*. 2010;43(2):67-81.

9. Castro APW, Elkis H. Rehospitalization rates of patients with schizophrenia discharged on haloperidol, risperidone or clozapine. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29(3):207-12.

10. Lindstrom LH, Lundberg T. Long-term effect on outcome of clozapine in chronic therapy-resistant schizophrenic patients. *Eur Psychiatry*. 1997;12(Suppl 5):353s-5s.

11. Stroup TS, Gerhard T, Crystal S, Huang C, Olfson M. Comparative effectiveness of clozapine and standard antipsychotic treatment in adults with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2016;173(2):166-73.

12. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Haddad PM, Patel MX, Korhonen P. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2011;168(6):603-9.

13. Rosenheck R, Cramer J, Allan E, Erdos J, Frisman LK, Xu W, et al. Cost-effectiveness of clozapine in patients with high and low levels of hospital use. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(6):565-72.

14. Kaneda Y, Jayathilak K, Meltzer H. Determinants of work outcome in neuroleptic-resistant schizophrenia and schizoaffective disorder: cognitive impairment and clozapine treatment. *Psychiatry Res*. 2010;178(1):57-62.

15. Yoshimura B, Yada Y, So R, Takaki M, Yamada N. The critical treatment window of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: secondary analysis of an observational study. *Psychiatry Res*. 2017;250:65-70.

Received: July 9, 2020
Accepted: Apr 13, 2021

PUBLIC–PRIVATE PARTNERSHIPS AND PHYSICAL ACTIVITY: A MATTER OF HEALTH PROMOTION AND CHRONIC DISEASE PREVENTION

PARCERIAS PÚBLICO-PRIVADAS E ATIVIDADE FÍSICA: PROMOÇÃO DE SAÚDE E PREVENÇÃO DE DOENÇAS CRÔNICAS

Gabriel Natan Pires^{1,2}, Diego Roger-Silva³

ABSTRACT

Public–private partnerships are joint initiatives between the public and private sectors with a specific focus and a defined level of action. Several international reports have shown good results of public–private partnerships using physical activity interventions associated with public health policies and strategies. Among these reports, we highlight those that focus on the prevention of chronic diseases such as cardiovascular disease, diabetes, asthma, and obesity using physical activity as the main tool. This article discusses the conceptual framework behind these partnerships, addressing their possible effectiveness and feasibility. We debate important factors in the success of these partnerships, as well as possible benefits to the public and private entities involved and to the target populations of these interventions.

Keywords: *Public-private partnerships; Chronic diseases; Public health; Primary prevention; Physical activity; Exercise*

RESUMO

Parcerias público-privadas são iniciativas organizadas em conjunto por entidades dos setores público e privado, com foco específico e nível de atuação definido. Diversos relatos internacionais demonstram bons resultados das parcerias público-privadas que usam intervenções de atividade física associadas a estratégias ou a políticas de saúde pública. Dentre estas, destacam-se aqueles que focam a prevenção de doenças crônicas, como doenças cardiovasculares, diabetes, asma e obesidade. Este artigo discute os aspectos conceituais que embasam essas parcerias, abordando os fatores que justificam sua eficácia e viabilidade. São debatidos os fatores de sucesso e os possíveis benefícios destas parcerias às entidades envolvidas, sejam elas públicas ou privadas, bem como para a população-alvo destas parcerias.

Palavras-chave: *Parceria público-privada; Doenças crônicas; Saúde pública; Prevenção primária; Atividade física; Exercício*

INTRODUCTION

Noncommunicable chronic diseases such as diabetes, asthma, obesity, and cardiovascular disease are related to a great share of overall mortality¹. These diseases constitute a major public health problem since they are highly prevalent and commonly entail chronic and costly treatments, consequently leading to substantial public expenditure. However, these diseases are highly preventable¹⁻³, meaning that it is economically advantageous to invest in public health policies regarding prevention rather than generating costs related to avoidable treatments and secondary health care-related expenses.

Physical activity is widely reported as an efficient method for the prevention of chronic diseases⁴⁻⁶. It is estimated to avoid premature mortality in 15% worldwide⁷. However, the engagement in physical activity by the population is much lower than the recommended levels. Thirty-one percent of the world population is

estimated to be physically inactive, mainly in the Americas and eastern Mediterranean regions (approximately 43%), and this phenomenon is more common among women and in high-income countries⁸. Among the adult population with chronic diseases, the prevalence of physical inactivity is approximately 85%⁹. These estimates corroborate the idea of a pandemic of physical inactivity, which accounts for the fourth leading cause of death worldwide¹⁰.

Increasing physical activity levels in all populations is required to reduce the burden of noncommunicable diseases. The World Health Organization (WHO) Global Action Plan on Physical Activity 2018–2030 established a goal of reducing physical inactivity by 15% until 2030¹¹. A comprehensive, integrated, and intersectoral approach is indispensable for achieving this objective, involving individuals and their communities, clinical and health science professionals, and public entities. However, public health policies that employ physical activity for the prevention of chronic noncommunicable diseases seem to be scarce, which could be explained by several factors. Among them, we highlight the need for qualified professionals, specific knowledge on prevention techniques, methodology that suits the social context, and acceptance and compliance by the community^{2,12}.

Seeing the main public health policy efforts being directed to treatment instead of prevention, as well as the difficulties in implementing physical activity in public health programs, public–private partnerships (PPPs) may be an interesting alternative. These partnerships are justified when the association of public organizations and private institutions allows both parts to reach goals that would not be viable through uncooperative work^{13,14}. According to the Global Plan on Physical Activity¹¹, changing the current physical inactivity condition demands partnerships between multiple players from both the public and private sectors, as the aimed goals would hardly be achievable by a single entity. Indeed, there are interesting reports in which these partnerships are related to physical activity¹⁵⁻¹⁸. This study aims to present the importance of public–private partnerships in health promotion through physical activity. A comprehensive overview of some successful examples of PPPs that promote physical activity interventions has been recently published¹⁹. Therefore, instead of reviewing cases, we will focus on the conceptual framework behind these PPPs, discussing their main characteristics and the benefits of their implementation to the public and private entities, as well as to the target population.

PUBLIC–PRIVATE PARTNERSHIPS

The technical definition of a PPP varies broadly among different authors, areas of knowledge, and

countries^{14,19}. In practical terms, these partnerships are joint initiatives between 2 sectors (public and private), with a specific focus (e.g., health, economics, politics), and in a given level of action (e.g., local, national, global)², being better contextualized as a mutual interest relationship rather than a sponsorship or service-providing contract.

Legal descriptions may apply in some cases, which might lead to slightly different and more restrictive definitions. For example, according to the Brazilian legislation²⁰, “the PPP is an administrative concession contract, in sponsored or administrative modalities.” In Australia, “a PPP is a service contract between the public and private sectors where the Australian Government pays the private sector to deliver infrastructure and related services over the long term”²¹. In Canada, PPPs are considered “an infrastructure delivery model that integrates the various phases of the asset life cycle into one long-term performance-based agreement,” in which “the government can transfer to the private sector many of the risks and responsibilities of the design, construction, financing, operation and maintenance of federal infrastructure”²². As these legal definitions have limited applicability out of their respective jurisdiction, we will consider the broader and practical definition described in the previous paragraph.

Public health has always been one of the main action focuses of PPPs (along with infrastructure, technology, services, and other fields)²³. There are several reports on PPPs and public health, encompassing various areas (e.g., oral health²⁴ and obesity²⁵), levels of action (e.g., local¹⁵, state¹⁶, and global²⁴), and in many different places (e.g., the United States¹⁶, Canada²⁶, and Africa²⁷).

PUBLIC–PRIVATE PARTNERSHIPS AND PHYSICAL ACTIVITY

Physical activity is one of the possible action points for public health-oriented PPPs. Regarding PPPs specifically related to this subject, there are reports of projects devoted to the prevention of cardiovascular diseases, obesity, diabetes, and other conditions^{15,17,28}, as well as of some projects generically devoted to promoting physical activity regardless of a specific diagnosis or clinical condition²⁹⁻³¹. These reports include partnerships between governments and large international companies^{18,25}, as well as small-sized entities with limited local relevance^{32,33}.

Despite the increasing importance gained by this issue, the number of reports of PPPs related to public health and physical activity is still modest. Indeed, it seems that this kind of partnership has not yet been converted into a common public health strategy. This can be explained by 2 main hypotheses: (1) these partnerships, under the concept of health promotion,



do not exist due to the lack of public incentive or private interest; (2) these partnerships do exist, but their methodology and results are not fully reported to the academic–scientific community.

To better analyze the possibilities and suitability of such partnerships, all the involved parties should be understood and contextualized. A general definition of the 3 parties possibly involved in physical exercise-related PPPs is presented below.

Public entity: The public partner involved in a PPP is usually the government or a government-related institution, on its multiple possible levels (from the local/municipal to the national level). Depending on the legislation, non-legislative entities might also act as public partners in PPPs, including specific services within the government and public schools or universities, as long as they hold formal ties with the government. In nontraditional cases, nongovernmental entities are considered public partners in PPPs if their participation is not profit-oriented and is directed to the good of a given public, community, or population. Some examples include international not-for-profit organizations, philanthropic organizations, universities and academic groups, global physical activity or sport-related institutions, professional associations, and social groups, which might be considered public entities in PPPs when associated with private entities to incentivize specific physical activity practices.

Private entity: The private partner is conditionally a for-profit organization, with no formal ties to the government. In most cases, the main business activity of the private entity is directly related to sports or physical activities. Examples include sports equipment manufacturers, retailers, sport facility operators, health club chains, and professional sport teams. Although less common, the private entity could be not primarily related to physical activity. Examples include media and broadcast companies, which might work to promote health benefits related to regular physical activity.

Public: Every PPP approaching physical activity must have a well-defined target public to whom the initiative and its activities will be directed. This public might vary considerably, depending on the coverage and aims of the PPP. Broader national and international PPPs may have the whole population as their target, whereas local PPPs focus on a specific community. Additionally, this target population may be unspecific (e.g., all individuals who go jogging on a given park) or restricted to a given characteristic (e.g., children in the public education system; older individuals). Finally, despite being uncommon, a PPP might be directed to a specific professional segment instead of the whole population (e.g., physical activity interventions for professional drivers in the public transportation service). In any case, the public should be the final common goal of every physical activity-related PPP.

IMPORTANT CHARACTERISTICS TO THE SUCCESS OF PPPs

One of the main strengths of PPPs is their ability to reach goals that would hardly be reached without cooperative work^{13,14}. This way, considering the main model of PPPs related to health promotion and physical education, benefits for private entities include the access to a wide audience provided by the government, which is a very efficient way to expose and publicize their services and brands. Conversely, the government relies on the experience and skilled labor offered by private entities to provide the public with efficient and accessible services³⁴. McKinnon¹² exemplifies this relationship, stating that public health and the economy are inseparable. According to this author, when considering the increasing importance of chronic disease and its associated expenses to public health, only the alliance between public and private sectors would be able to ensure high-quality health promotion services at low costs.

Although there is evidence on the reliability of physical activity-related PPPs within public health policies, it is understandable that they are not being employed or, at least, having a difficult start³⁵. This can be partially explained by the common perception of the public sector regarding private initiatives, classifying them as biased to maximize profits. On the other hand, the private sector regards the rules and laws imposed by the government as bureaucratic obstructions¹². Despite generalizations, these statements are usually true. Similarly, differences between the public and private sectors concerning operational principles, methods, and goals are generally an obstacle to the establishment of a PPP. While public health services are primarily sustained by long-term projects, with gradual and slow progress, private initiatives usually prefer immediate and short-term results³⁵. In summary, the differences between public and private entities span their missions, perspectives, and institutional culture, and the suspicion between the involved parts affects the elaboration and consolidation of PPPs. However, avoiding the establishment of such partnerships and consequently depriving the community of their potential benefits is unacceptable from a public health perspective³⁵.

In the face of the presented difficulties, McKinnon¹² sets 6 basic steps for the success of PPPs, which are briefly presented below:

1. **“Doing good” and “making money” are not mutually exclusive but rather complementary.** Despite the apparent conflict between effective work, sought by public policies, and profitable work, pursued by private entities, both can be achieved by means of a PPP. By assigning due value to the work, reasons, and perspectives

of all parts involved, both sectors can achieve their aims.

2. **Leverage differences.** By granting value to others' work and understanding it as distinguished, both involved parts might benefit from the partnership. A PPP draws upon differences to reach goals that would not be possible with individual or uncooperative work.
3. **Do not let perfectionism hinder progress.** When we recognize that the aims of public and private entities may be divergent, both parts should understand the other's interests. This way, they might become concessive and start looking forward to a well-balanced relationship.
4. **Design well.** Even considering that both the public and private sectors are aware of the benefits of PPPs and understand the importance of mutually valuing the performed work, the success of a PPP will depend on an analysis of the aims and roles of both parts, contextualizing them within the partnership. The partnership should thus be well-designed and structured before the actual work begins. The development phase of a PPP is essentially more important than the actual implementation phase.
5. **Manage expectations.** In PPPs related to public health and physical activity, success will not depend only on the efforts of the involved parts. Some external factors should be considered, such as the compliance by the community, the assiduity of participants, and other peculiarities of the target population. Considering the example of a PPP intending to prevent childhood obesity through physical activity, its success would depend on the compliance of the kids, the interest of their parents, their eating habits, and even on their anthropometric profile. Taking these variables into account, reaching the initial goals may become more expensive, slower, and harder than previously planned.
6. **Share aims.** Although both sectors have interests in a PPP, some common goals can be established to make these partnerships more productive. However, common goals that are important to both parts may not be so evident at first. As an example, in the case of a PPP intending to decrease the risk of cardiovascular events by means of guided walks, the decrease in the incidence of these events is a common goal even though the reasons why each part seeks it are different. In this case, the public entity benefits through public health policies, leading to a reduction in expenses with medications and mortality indices. On the other hand, private entities benefit by demonstrating

the efficacy of their methods and the quality of their work to the general population.

The aforementioned basic principles are highly important in the creation and success of PPPs. Even so, one must bear in mind that such partnerships involve many other factors. In general, these principles are common to most health-related PPPs. However, each PPP has its own characteristics and peculiarities, depending on the target populations, intended interventions, and expected goals.

BENEFITS TO THE INVOLVED PARTIES

No partnership is established if the involved parts do not foresee their benefits. In a PPP, the 3 parties involved are entitled to different benefits: some appear in the short term and others become evident only in the long term. A description of the main benefits of PPPs for the 3 involved parties (public entities, private entities, and the population) is disclosed below.

Public entities

The establishment of PPPs directed towards health promotion through physical activity may represent some risks to the government, as these are nontraditional strategies that are quite different from usual public health policies. However, the perspective of benefits may overcome such potential risks², especially in the long term. Possible benefits are:

Operational Risks: In PPPs, public entities benefit from the expertise and qualification of the private part. Therefore, risk perspectives decrease and most of these risks are transferred to the private entity, mainly concerning the accomplishment of goals, deadlines, and execution^{26,35}. This way, by relying on the expertise and background of the private partner (as well as on a recommendable history of successful cases), the operational risks involved in an intervention are substantially reduced. When goals are not reached, both parties may be held responsible, and secondary costs and deficits might be shared.

Costs: According to Silversides²⁶, the change from traditional public health policies to PPPs may lead to increased costs, mainly due to the funder and supporter role played by the public domain in most partnerships. This means that hiring or partnering with a private entity to perform a physical activity intervention might be more expensive than performing it directly with public resources and personnel. This statement is rebutted by Majestic³⁶, who considers that, in the face of elevated expenses with public health and the overall tendency of decreasing public income, the establishment of PPPs may be a good alternative under a long-term public health perspective. In the specific

case of physical activity-related PPPs, it seems clear that the reduction in general expenses is natural, as such projects generally employ low costs and easily applicable methodologies. When considering the massive public expenses in the treatment of chronic diseases², such partnerships represent an interesting and economic alternative for the public system³⁶.

Public health policies: Although PPPs are not common strategies when compared to traditional public health policies², one should not be considered an alternative to the other, as they are not mutually exclusive. Instead, both should be used cooperatively in a way that PPPs can act as an adjuvant to more traditional strategies. Additionally, such partnerships might lead to long-term public health achievements³⁵, such as reductions in health-related costs, the number of occupied hospital beds, and morbidity and mortality related to chronic diseases, especially in cases where the PPP focuses more on prevention than on treatment.

Private entities

Private entities might have access to different benefits by adhering to the PPP model. Such benefits are briefly discussed below:

Brand exposure: By adhering to a PPP, private entities promote their brand and methodologies to different sectors of the population, especially when working directly with the community and demonstrating the benefits they have to offer. This is an interesting strategy to generate brand awareness, especially for smaller or arriving brands or companies. However, in order for this brand exposure to achieve positive results, the results of the PPP should be satisfactory from the perspective of the customers (ie, the population). In case of failure, noncompliance with previously disclosed aims, or poor execution of the planned activities, the effects of being part of a PPP might be counterproductive due to the risk of associating the brand with negative results²⁶.

Brand loyalty: For well-known brands, more than creating brand awareness, it is important to establish itself as a major player among the competitors, reinforcing its prominent position, and thus leading to customer loyalty. As this is more applicable to leading brands, this strategy aims more at keeping customers engaged in their brands than acquiring new ones (despite this being equally possible). As an example, we might mention the cases of international sport equipment manufacturers promoting sport-related activities in public parks or professional sport teams promoting physical activity initiatives and reinforcing their bonds with fans.

Assessing government information: By means of a PPP, the private entity might gain access to government information or at least to valuable data related to the behavior and health status of a

specific community. In some cases, access to such information might be defined by contract in a way that the public entity provides data to the private entity, as this might be important in the design and development of the partnership. In these cases, the provided information might include socioeconomic data, encompassing not only those attending the initiative but also a whole community or population. Alternatively, the private entity might have access to the information of only those individuals who attended the partnership, which would result in information about this community's behavior, engagement, and health status. In any case, government or population information is a valuable source of data to be used for strategic planning, aiming at matching a giving service or product to the community's needs and profile. This specific topic is subjected to privacy and data protection legislation, which might vary considerably from one country to another.

Financial and economic factors: Low-sized entities, usually involved in PPPs at local or regional levels, normally have their participation and operational costs fully covered by public entities. In this sense, the PPP might be profitable in the short term due to the limited margin for loss and because many PPPs might establish a profit margin directly from the public entity. In the long term, the PPP might be profitable in the sense that the private entity might use it for branding purposes, promoting its services directly to customers. Therefore, for local or regional PPPs, the profit perspective is positive in both the short and long terms. For larger private entities involved in PPPs from state to international levels, the degree of support by public entities might vary. It is common to have private entities as co-supporters that bear a good amount of operational costs. In this sense, these partnerships might lead to a net deficit in the short term. However, in the long term, the profit margin is substantially larger than in the short term in a way that it is proportional to the reach of the PPP, since it depends on the size of the target population that will have access to it and to whom the private entities will expose their brands and services. Consequently, larger PPPs might not lead to short-term profits, but financial benefits tend to be larger in the long term. In any case, both smaller (local to regional) and larger (state to international) PPPs are associated with good profits for private entities³⁶.

Social responsibility: Demonstrating social responsibility is an indirect way to increase the reputation of a company. Customer evaluations tend to be better whenever a company commits with social responsibility goals. Therefore, although PPPs might involve short-term deficits, they might lead to brand awareness and loyalty, thus leading to long-term benefits. They can also be understood as a matter of corporate ethics, which also adds value to a brand. In

some cases, the partnership can be shaped as a way of extending a brand's main activity to the population (e.g., a running shoes manufacturer promoting guided walks to the population). In others, it may appear as a damage reduction strategy (e.g., a soda brand promoting physical activity interventions to prevent childhood obesity). In any case, demonstrating social responsibility is usually a duty of every large company and is commonly established in their statutes, and engaging in physical activity-related PPPs is an option to put this into practice.

Population

Benefits to the population are the final goals in these partnerships. For public entities, it is interesting to use PPPs to reduce the incidence, prevalence, and health care costs of chronic diseases. On the other hand, for private entities, interest comes from the understanding that the population is a potential long-term customer. In this sense, although both parts establish a PPP on their own benefit, they perform it aiming at benefits to the population. Some of these benefits are listed below.

Better health-related conditions: This benefit is evident, since it is directly related to the primary goals of a PPP, but depends on the success and efficacy of the partnership. There are multiple reports in which PPPs employing physical activity led to a better health condition of the population by preventing chronic diseases such as obesity, asthma, and cardiovascular disorders^{25,32}. Secondary consequences should also be accounted for, including better access to health services and increased quality of life and wellbeing.

Reduced individual health care-related expenses: Regardless of the public health policies of each country, people commonly seek health insurances and private appointments or services. This is amplified in the case of chronic diseases, where appointments and the demand for health services might become systematic. By investing in initiatives that focus on the prevention of these diseases, the demand and need for such services might be reduced, making health care more affordable to the population. Considering the PPPs related to physical activity practices, evidence indicates that they are able to reduce these costs³⁶. Concurrently, the simple fact that physical activity would be offered to a share of the population that would not have access to such services by other means is an important benefit on its own.

CHALLENGES TO PHYSICAL ACTIVITY-ORIENTED PPPs

The literature is rich on examples of positive and successful PPPs related to physical exercise, and very few cases of unsuccessful partnerships have been reported. This is probably a case of publication

bias, mainly related to the private sector within the PPPs. The likelihood of reporting the results of a PPP on an academic journal is reasonably higher when positive results have been reached. As these players are not primarily academic institutions, they are not committed to disclosing and reporting the results of a PPP when they are not attractive. An independent evaluation of the results of PPPs (when an analysis of its outcomes is made by a third party other than the public and the private entities involved) is more likely to disclose negative aspects and poor results, and a few cases have already been published^{37,38}.

This represents a case of conflict of interests, in which the decision to publish the results of a PPP is only made when they are already known. We are then left with a partial and biased view of the effectiveness of PPPs dealing with physical activity. Consequently, we are not able to evaluate the proportion of success cases among the published PPPs or the reasons for their eventual failure.

In any case, a few general challenges faced by physical activity-oriented PPPs take place mainly during the starting and implementation phases, but can be extended to their whole duration. Joudyian et al.²³ analyzed 61 PPPs and grouped these challenges into five categories: education/awareness, management, human resources, financial resources, and information and technology systems. While they were thought for overall primary health care PPPs, they can be contextualized to physical activity promotion.

Education/Awareness: Both public and private entities might engage in and become responsible for tasks on which they do not have sufficient knowledge. Additionally, the public might not be educated on or aware of the availability, goals, or benefits of a PPP-related project.

Management: The results of a PPP depend on how it is managed, which might lead to several challenges. Lack of collaboration, commitment, and strategic vision by both partners might hinder the possible success of a PPP. Roles, teams, and expectations should be defined beforehand so that the project can be effectively managed.

Human resources: Lack of proper training and knowledge on a given practice might reduce the chances of success of a physical activity-related PPP. The parts involved must ensure that professionals dealing with the participants are properly trained on the intervention. Lack of trust among personnel from different partners and power disputes are also reported.

Financial resources: The main challenges in this aspect deal with insecure funding, lack of long-term sustainability (which hampers the continuity of a project), and issues related to accountability (faulty reimbursement systems between partners and not including the PPP in the budgeting process).

Information and technology systems: Problems with documentation and information management (including lack of information and poorly stored records), unclear policies and regulations, and lack of standardization and monitoring are among the main challenges in this regard.

CONCLUSIONS

This article briefly discusses the usefulness and reliability of PPPs that make use of physical activity practices in the context of chronic disease prevention and public health promotion. The dynamics and procedures of these PPPs are somewhat similar to partnerships in other sectors, but some specificity regarding the employed procedures, long-term goals, and focus on the population should be acknowledged. As discussed, the establishment of such partnerships might be mutually advantageous, leading to benefits to both public and private entities, which would

finally result in important benefits being offered to the population. Several factors indicate the need for such partnerships: the high morbidity and mortality of noncommunicable chronic diseases, the high costs associated with their treatment, the increasing trend of global prevalence of these diseases, the efficacy of physical activity on their prevention, limited resources for providing population-wide treatment, and successful reports of PPPs employing physical activity in health promotion. Based on these aspects, PPPs are valid and recommendable as an important part of public health policies and should be encouraged as a matter of reducing physical inactivity and preventing chronic noncommunicable diseases.

Conflict of Interest

This study has not been submitted elsewhere for publication, and all the listed authors have approved the enclosed manuscript. The authors have no conflicts of interest to declare.

REFERENCES

1. McRobbie MA, Kolbe LJ. The academy's pivotal role in supporting public-private partnerships to prevent chronic diseases. *Prev Chronic Dis.* 2009;6(2):A73.

2. Easton A. Public-private partnerships and public health practice in the 21st century: looking back at the experience of the Steps Program. *Prev Chronic Dis.* 2009;6(2):A38.

3. Budreviciute A, Damati S, Sabir DK, Onder K, Schuller-Goetzburg P, Plakys G, et al. Management and Prevention Strategies for Non-communicable Diseases (NCDs) and Their Risk Factors. *Front Public Health.* 2020;8:574111.

4. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA.* 1995;273(5):402-7.

5. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ.* 2006;174(6):801-9.

6. Zhao M, Veeranki SP, Magnussen CG, Xi B. Recommended physical activity and all cause and cause specific mortality in US adults: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;370:m2031.

7. Strain T, Brage S, Sharp SJ, Richards J, Tainio M, Ding D, et al. Use of the prevented fraction for the population to determine deaths averted by existing prevalence of physical activity: a descriptive study. *Lancet Glob Health.* 2020;8(7):e920-e30.

8. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, Guthold R, Haskell W, Ekelund U, et al. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet.* 2012;380(9838):247-57.

9. Forechi L, Mill JG, Griep RH, Santos I, Pitanga F, Molina MDCB. Adherence to physical activity in adults with chronic diseases: ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica.* 2018;52:31.

10. Kohl HW, Craig CL, Lambert EV, Inoue S, Alkandari JR, Leetongin G, et al. The pandemic of physical inactivity: global action for public health. *Lancet.* 2012;380(9838):294-305.

11. World Health Organization. Global action plan on physical activity 2018-2030: more active people for a healthier world. Geneva; 2018.

12. McKinnon R. A case for public-private partnerships in health: lessons from an honest broker. *Prev Chronic Dis.* 2009;6(2):A72.

13. Putnam R. Bowling alone: the collapse and revival of American community. New York: Simon and Schuster; 2000.

14. Buse K, Walt G. Global public-private partnerships: Part II: What are the health issues for global governance? *Bull World Health Organ.* 2000;78(5):699-709.

15. Miller EK, Scofield JL. Slavic Village: incorporating active living into community development through partnerships. *Am J Prev Med.* 2009;37(6 Suppl 2):S377-85.

16. Estabrooks PA, Bradshaw M, Dziewaltowski DA, Smith-Ray RL. Determining the impact of Walk Kansas: applying a team-building approach to community physical activity promotion. *Ann Behav Med.* 2008;36(1):1-12.

17. Hamamoto MH, Derauf DD, Yoshimura SR. Building the base: two active living projects that inspired community participation. *Am J Prev Med.* 2009;37(6 Suppl 2):S345-51.

18. McCreedy M, Leslie JG. Get Active Orlando: changing the built environment to increase physical activity. *Am J Prev Med.* 2009;37(6 Suppl 2):S395-402.

19. Lee Y, Yun L, Kim ML, Washington M. A Qualitative Systematic Review of Public-private Partnership in Promoting Physical Activity. *Eval Health Prof.* 2018;163278718796153.

20. Brasil. Lei nº 11.079, de 30 de dezembro de 2004. Diário Oficial da União. 2004 Dez 31;1:6.

21. Australia. National Guidelines for Infrastructure Project Delivery [Internet]. Canberra: Department of Infrastructure, Transport, Regional Development and Communications; 2018 [cited 2021 Jun 14]. Available from: <https://www.infrastructure.gov.au/infrastructure/ngpd/index.aspx>

22. Canada. Guideline to Implementing Budget 2011 Direction on Public-Private Partnerships [Internet]. Ottawa: Treasury Board; 2012 [cited 2021 Jun 14]. Available from: <https://www.tbs-sct.gc.ca/pol/doc-eng.aspx?id=25576>

23. Joudyian N, Doshmangir L, Mahdavi M, Tabrizi JS, Gordeev VS. Public-private partnerships in primary health care: a scoping review. *BMC Health Serv Res.* 2021;21(1):4.

24. Bedi R. Public-private partnerships: an old solution to present challenges. *J R Soc Promot Health.* 2007;127(2):60.

25. Kraak VI, Story M. A public health perspective on healthy lifestyles and public-private partnerships for global childhood obesity prevention. *J Am Diet Assoc.* 2010;110(2):192-200.

26. Silversides A. Public-private partnerships, part 2: calculations of risk. *CMAJ.* 2008;179(10):991-4.

27. Tucker TJ, Makgoba MW. Public health. Public-private partnerships and scientific imperialism. *Science.* 2008;320(5879):1016-7.

28. Feyerherm L, Tibbits M, Wang H, Schram S, Balluff M. Partners for a Healthy City: Implementing Policies and Environmental Changes Within Organizations to Promote Health. *Am J Public Health.* 2014;104(7):1165-8.

29. Bornstein D, Pate R, Buchner D. Development of a National Physical Activity Plan for the United States. *J Phys Act Health.* 2014;11(3):463-9.

30. Matsudo V, Matsudo S, Andrade D, Araujo T, Andrade E, de Oliveira L, et al. Promotion of physical activity in a developing country: The Agita Sao Paulo experience. *Public Health Nutr.* 2002;5(1A):253-61.

31. Matsudo V. The role of partnerships in promoting physical activity: the experience of Agita Sao Paulo. *Health Place.* 2012;18(1):121-2.

32. Davis L, Loyo K, Glowka A, Schwertfeger R, Danielson L, Brea C, et al. A comprehensive worksite wellness program in Austin, Texas: partnership between Steps to a Healthier Austin and Capital Metropolitan Transportation Authority. *Prev Chronic Dis.* 2009;6(2):A60.

33. Hawkins C, O'Garro MA, Wimsett K. Engaging employers to develop healthy workplaces: the WorkWell initiative of Steps to a Healthier Washington in Thurston County. *Prev Chronic Dis.* 2009;6(2):A61.

34. Widdus R. Public-private partnerships for health: their main targets, their diversity, and their future directions. *Bull World Health Organ.* 2001;79(8):713-20.

35. McDonnell S, Bryant C, Harris J, Campbell MK, Lobb A, Hannon PA, et al. The private partners of public health: public-private alliances for public good. *Prev Chronic Dis.* 2009;6(2):A69.

36. Majestic E. Public health's inconvenient truth: the need to create partnerships with the business sector. *Prev Chronic Dis.* 2009;6(2):A39.

37. Jane B, Gibson K. Corporate sponsorship of physical activity promotion programmes: part of the solution or part of the problem? *J Public Health (Oxf).* 2018;40(2):279-88.

38. Durant JT, Boivin TG, Pohl HR, Sinks TH. Public health assessment of dioxin-contaminated fish at former US airbase, Bien Hoa, Vietnam. *Int J Environ Health Res.* 2015;25(3):254-64.

Received: Aug 24, 2020
Accepted: Mar 15, 2021

RARE DIAGNOSIS OF EBSTEIN ANOMALY IN AN ADULT PATIENT IN NORTHERN RIO DE JANEIRO

DIAGNÓSTICO RARO DA ANOMALIA DE EBSTEIN NO NORTE DO RIO DE JANEIRO EM UM PACIENTE ADULTO

Rogério Muylaert de Carvalho Britto¹, Adail Orrith Liborio Neto², Otávio Defanti Ramos¹, Mirelle da Silva Cruz Defanti¹

ABSTRACT

Ebstein anomaly is the fourth most frequent cyanotic heart disease in the neonatal period, and its clinical course is slow compared to other diseases, which in turn results in late diagnosis of this condition. We present a case of a 37-year-old man who complained of palpitation for about 5 years, twice a week, at rest, with prolonged duration and low systemic output. Auscultation revealed irregular heart rhythm characterized by extrasystoles with a tricuspid systolic murmur grade 5+/6 and worsening on inspiration. Clinical spectrum is variable and depends on the severity of defects and associated anatomical changes. In patients who have reached adulthood, symptoms usually present as progressive cyanosis, exercise intolerance, right heart failure, and arrhythmias. In Brazil, identification of this congenital disease usually occurs in a more adult phase, affecting the prognosis and survival of patients.

Keywords: *Ebstein anomaly; Adult; Tricuspid valve insufficiency; Echocardiography*

RESUMO

Anomalia de Ebstein é a quarta cardiopatia cianótica com maior frequência no período neonatal, cuja evolução clínica é lenta em comparação com outros tipos de doenças, o que, por sua vez, resulta no diagnóstico tardio. Apresentamos o caso de um homem de 37 anos, com queixa de palpitações por cerca de cinco anos, duas vezes por semana, em repouso, com duração prolongada e com baixo débito sistêmico. A ausculta revelou ritmo cardíaco irregular por extra-sístoles com sopro sistólico na tricúspide, 5 + / 6 piora na inspiração. O espectro clínico é variável e ocorre de acordo com a gravidade dos defeitos e alterações anatômicas associadas. Pacientes que atingiram a idade adulta, os sintomas geralmente se apresentam como cianose progressiva, intolerância ao exercício, insuficiência cardíaca direita e arritmias. A realidade brasileira é que a identificação dessa doença congênita persiste em uma fase adulta, afetando o prognóstico e a sobrevida desses pacientes.

Palavras-chave: *Anomalia de Ebstein; Adulto; Insuficiência da válvula tricúspide; Ecocardiografia*

INTRODUCTION

Ebstein anomaly has a genetic basis and is found in <1% of all patients with congenital defects. There is no prevalence of a particular sex. It is a special form of tricuspid valve dysplasia, characterized by downward displacement of the septal leaflet and atrialization of the right ventricle¹. In addition to further deterioration of ventricular function, it has been associated with other heart congenital disorders that can trigger arrhythmias that are difficult to control, and those with highest incidence are atrial septal defect, corrected transposition of the great vessels, and hypoplasia of the right ventricular outflow tract².

This is the fourth most frequent cyanotic heart disease in the neonatal period, and its clinical course is slow compared to other diseases, which in turn results in late diagnosis of this condition. The pathological features may vary depending on the severity of valvular disease and other abnormalities present in each case, with cyanosis as the predominant manifestation, as well as conduction disorders associated with paroxysmal tachyarrhythmias^{2,3}.

Thus, in view of this prolonged course and clinical diversity, identification of patients is usually suspected by changes shown on electrocardiogram and confirmed by echocardiography, thus enabling targeted and effective therapy with improvement of prognostic parameters. This is based on early clinical intervention aimed at reversing signs of hypoxia and increasing quality of life, but refractory or more severe cases may require repair or replacement of the tricuspid valve². The cone technique shows more favorable outcomes, especially in the short and long term in the adult age group. Moreover, current data suggest a low percentage of medium-term hospital mortality in the neonatal group in large series^{4,5}.

Case report

A 37-year-old man came to our cardiology outpatient service complaining of palpitation for about 5 years, twice a week, at rest, with prolonged duration and low systemic output. In the periods between symptoms, the patient was New York Heart Association (NYHA) functional class I. On physical examination, auscultation revealed irregular heart rhythm characterized by extrasystoles with a tricuspid systolic murmur grade 5+/6 and worsening on inspiration, as well as evidence of hepatojugular reflux on liver palpation. There was no evidence of jugular venous distension at 30-degree angle. At the time, we prescribed sotalol and digoxin. On Holter monitoring, we observed the presence of frequent monomorphic and paired bigeminal ventricular ectopy predominantly during wakefulness, not showing any tachy- or bradyarrhythmias. The patient was in ongoing use of sotalol. On echocardiogram: enlargement of the right atrium, right ventricular hypertrophy with signs of volume overload and preserved global systolic function. Tricuspid valve had a displaced septal leaflet and a redundant anterior leaflet. A color Doppler ultrasound revealed significant tricuspid regurgitation with systolic reversal of suprahepatic vein flow. Echocardiographic diagnosis was Ebstein anomaly with significant tricuspid insufficiency of normal right ventricular systolic function. The patient was then prescribed metoprolol and furosemide on alternate days, with partial improvement of arrhythmic symptoms, and was referred to the National Institute of Cardiology (Instituto Nacional de Cardiologia, INC) for correction surgery.

DISCUSSION

The origin of Ebstein anomaly is unknown, although genetic factors have been reported. Some studies claim that this anomaly is more frequent in homozygous twins in families with a history of congenital heart disease and pregnant women exposed to benzodiazepines or lithium⁶. Clinical spectrum is variable and depends on the severity of defects and associated anatomical changes. Because of that, the diagnosis of Ebstein anomaly in Brazil prevails between the 2nd and 3rd decades of life. In patients who have reached adulthood, symptoms usually present as progressive cyanosis, exercise intolerance, right heart failure, and arrhythmias^{2,3,7}.

Physical examination may reveal, at first, low heart noise and cardiac systolic murmur associated with tricuspid regurgitation. Immediately following the heart noise, there may be, with great variation, from a second normal noise to a single noise until its paradoxical division. Presence of B3 is frequent. In children over 10 years of age, arrhythmias may occur^{3,8}. Similar to cases described in the literature, in this case report the patient had an irregular heart rhythm characterized by extrasystoles with a tricuspid systolic murmur grade 5+/6 and worsening on inspiration. However, the patient sought medical care belatedly, given that he had palpitations for about 5 years.

The surgical approaches for Ebstein anomaly consider specific cases: NYHA functional class III or IV symptomatic patients; NYHA functional class I and II patients with cardiomegaly; presence of a cardiothoracic index of 0.65 or higher; polycythemia with presence of significant cyanosis; events of paradoxical embolism; patient with uncontrollable tachycardia and accessory atrioventricular bundle⁹. Because the patient had reported palpitations for over 5 years with clinical signs of tricuspid regurgitation, the outpatient team preferred referring him to the INC cardiac surgery service for a surgical approach.

For the approach, the cone technique devised by Silva et al.¹⁰ is the most suitable. This technique brings the leaflets of the tricuspid valve to the true ring, making the longitudinal and level plication of the atrialized right ventricle. This approach adds an advantage to the leaflet for its coaptation, and this restores the geometry and function of the right ventricle, thus avoiding the use of a prosthetic ring^{4,10}.

In this sense, it allows tricuspid annulus growth and flexibility associated with low hospital mortality by effectively and permanently correcting tricuspid regurgitation, restoring the functional area of the right ventricle, and allowing reverse heart remodeling and clinical improvement in most patients, in the long run¹¹.

In Brazil, identification of this congenital disease usually occurs in a more adult phase, affecting the prognosis and survival of patients. Thus, in facilities far from major centers, differential diagnosis for Ebstein anomaly becomes crucial to reduce the morbidity

and mortality rates of patients and then change this common scenario in Brazil.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflicts of Interest

All authors of this review, namely Adail Orrith Liborio Neto, Rogerio Muylaert de Carvalho Britto, Otávio Defanti Ramos, and Mirelle da Silva Cruz Defanti, declare that they have no conflict of interest regarding the execution and publication of this work.

REFERENCES

1. Yuan SM. Ebstein's Anomaly: Genetics, Clinical Manifestations, and Management. *Pediatr Neonatol*. 2017;58(3): 211-5.
2. Almeida MMR, Tolentino FDS, Costa LVG, Quirino CMJ, Linhares BN, Teixeira AA. Anomalia de Ebstein: relato de caso. *Rev Med Saude Brasilia*. 2016;5(2):246-54
3. Jorge JC, Pires BLS, Rodrigues FAL. Ebstein anomaly: a case report. *Rev Med Minas Gerais*. 2012;22(4): S29-33.
4. Silva GVRD, Miana LA, LF Caneo, Turquetto ALR, Tanamati C, Penha JG, et al. Early and Long-Term Outcomes of Surgical Treatment of Ebstein's Anomaly. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2019;34(5):511-6.
5. Guilhen JC, Silva JP, Fonseca L, Baumgratz JF, Bezerra RF, Castro RM. Late Cone Cirurgia Income For Newborn Ebstein. In: Summary of Communications XXV Brazilian Congress of Cardiology and Cardiovascular Surgery Pediatric; 2018 31 Oct – 03 Nov; Maceió. Rio de Janeiro: Brazilian Archives of Cardiology; 2019.
6. Cedeño CFI, Mera AMM, García MCA, Guillem EMM. Anomaly Ebstein, presentación de un caso. *Qhalikay*. 2017;1(2):44-51.
7. Jordán-Ríos A, Magaña-Bailón E, Martínez-Aguilar M, Maury-Ordaz S, Juárez-Orozco LE, Jiménez-Niño A, et al. Ebstein's anomaly. *Rev Mex Cardiol*. 2014;25(2):82-5.
8. Martínez-García G, Montero-García R, Cruz-Rodríguez L, Cárdenas-Fernández Y, Hernández-González A. Ebstein Anomaly en edad adult. *Rev Cubana Med Mil*. 2009;38(3-4):91-100.
9. Pinasco GC, Rocha LF, Rocha LF, Lougon MH, Fiorio LM, Santos LS, et al. Ebstein's anomaly: A Case Report. *Int Arch Med*. 2016;9(233):1-6.
10. Silva JP, Baumgratz JF, Fonseca L, Afiune JY, Franchi SM, Lopes LL, et al. Ebstein's anomaly. Results of the conical reconstruction of the tricuspid valve. *Arq Bras Cardiol*. 2004;82(3):217-20.
11. Silva JP, Smith LF, Moreira LFP, Lopez LM, Franchi SM, Lianza AC, et al. The cone technics to correct Ebstein's anomaly: immediate and long term results. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(3):199-208.

Received: Mar 27, 2020

Accepted: Feb 22, 2021

DISFAGIA NA DOENÇA DE CHARCOT-MARIE-TOOTH: RELATO DE CASO

DYSPHAGIA IN CHARCOT-MARIE-TOOTH DISEASE: A CASE REPORT

Karoline Terezinha Quaresma¹, Júlia Fabre Renke¹,
Simone Augusta Finard¹

RESUMO

A doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) é uma polineuropatia motora, sensitiva, hereditária e de predomínio distal. Os membros inferiores são os mais afetados e, ocasionalmente, há comprometimento dos membros superiores. Este estudo descreve a presença de disfagia orofaríngea e a intervenção fonoaudiológica em uma paciente de 58 anos com diagnóstico de CMT, encaminhada à avaliação fonoaudiológica devido a queixas na deglutição. Na avaliação inicial identificaram-se alterações, tanto de caráter estrutural quanto funcional, que resultaram em uma disfagia orofaríngea leve. Também se utilizou o Questionário de Qualidade de Vida na Disfagia para identificar o impacto na qualidade de vida da paciente. Após um mês de acompanhamento observou-se melhora dos sintomas e aumento do conforto e segurança ao deglutir.

Palavras-chave: Transtornos de deglutição; Doença de Charcot-Marie-Tooth; Fonoaudiologia

Clin Biomed Res. 2021;41(2):181-184

¹ Serviço de Fisiatria e Reabilitação,
Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Simone Augusta Finard
sfinard@hcpa.edu.br
Serviço de Fisiatria e Reabilitação
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

ABSTRACT

Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease is a motor and sensory, hereditary, distally predominant polyneuropathy. The lower limbs are most affected and, occasionally, there is upper limb impairment; however, presence of oropharyngeal dysphagia has been identified. The present study describes the findings and speech therapy intervention in a 58-year-old patient, with CMT diagnosis, referred to speech therapy evaluation due to swallowing complaints. In an initial evaluation, presence of structural and functional alterations, resulting in mild oropharyngeal dysphagia, was identified. The Swallowing Quality of Life questionnaire was also used to identify the impact of dysphagia in the patient's quality of life. After a month of follow-up, an improvement was observed in the presenting symptoms, as well as an increase in comfort and safety during swallowing.

Keywords: Deglutition disorders; Charcot-Marie-Tooth disease; Speech, language and hearing sciences

INTRODUÇÃO

A doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) é uma polineuropatia motora e sensitiva hereditária de predomínio distal, com prevalência estimada de 40/100,000 pessoas¹. De acordo com a natureza da lesão do nervo periférico, a CMT é classificada em tipo 1, se desmielinizante, e tipo 2, se com presença de degeneração axonal². A classificação também é realizada identificando-se o padrão de transmissão e a base genética. Além da herança autossômica dominante ou recessiva, há casos da doença ligada ao cromossomo X (CMTX)³. O quadro típico da doença é caracterizado por atrofia muscular distal progressiva, fraqueza, arreflexia e alterações sensitivas de graus variados. Os membros inferiores são mais afetados e, ocasionalmente, há comprometimento dos membros superiores.

Em pacientes com CMTX, cerca de 11% podem apresentar acometimento do Sistema Nervoso Central (SNC), por mutação da proteína Cx32 relacionada a integridade e funcionalidade da mielina tanto de nervos periféricos quanto centrais⁴. As manifestações neurológicas mais comuns encontradas nesses casos foram transientes e incluíram disfagia, disartria, ataxia, hemiparesia e tetraparesia⁴.

O tratamento é baseado na reabilitação e prevenção, primordialmente, de deformidades dos membros inferiores e superiores⁵. Quanto à intervenção fonoaudiológica, são escassos os estudos, sendo preconizado o uso de técnicas recomendadas na reabilitação da deglutição em pacientes com doenças neurológicas.

O objetivo deste trabalho é descrever os achados e a intervenção fonoaudiológica em um caso de CMT com presença de disfagia. Cabe ressaltar que, embora apareça de forma transitória, trata-se de um sintoma que impacta na qualidade de vida e, dependendo do grau de comprometimento, pode desencadear quadros de desnutrição, desidratação ou pneumonia^{4,6}.

RELATO DO CASO

Paciente de 58 anos de idade, do sexo feminino, com diagnóstico de CMT pela equipe de Neurologia do hospital de referência desde os 38 anos. Foi encaminhada à avaliação fonoaudiológica devido queixas na deglutição. Em entrevista inicial, referiu histórico de bruxismo, com necessidade de uso de placa dentária noturna, e tensão da musculatura cervical.

À oroscopia, apresentou oclusão dentária alterada, uso de prótese dentária superior parcial e ausência de molares e pré-molares inferiores. Na avaliação miofuncional e estrutural, identificou-se hipotonia da língua e presença de tremor ao movimento; suporte respiratório reduzido e qualidade vocal rugosa e áspera.

Na avaliação da deglutição de saliva, observou-se excursão laríngea reduzida com a técnica de “quatro dedos”, além de atraso do disparo ao deglutir e ausculta cervical com sinais de esforço. Dentre os alimentos testados nas consistências líquida, pastosa e sólida, constataram-se alterações apenas durante o consumo da consistência sólida. Observou-se fases preparatória oral e oral lentificadas, seguidas de deglutições múltiplas com tendência à extensão cervical e excursão laríngea reduzida, além de ausculta cervical alterada por sinais de esforço ao deglutir.

Após a finalização das avaliações, o diagnóstico fonoaudiológico foi de disfagia orofaríngea leve, sendo mantida a alimentação por via oral total. Utilizou-se também o Questionário de Qualidade de Vida na Disfagia, SWAL-QOL⁷, constituído de 44 questões divididas em 11 domínios, para caracterizar o impacto do distúrbio da deglutição. Foram identificadas alterações referentes a sete domínios (Tabela 1).

Tabela 1: Itens do Swal-Qol com alteração encontrados na aplicação pré e pós fonoterapia.

Domínio Avaliado	Questões	Resposta pré fonoterapia*	Resposta pós fonoterapia*
Alimentação como um fardo	Lidar com o meu problema de deglutição é muito difícil.	2	4
	Meu problema de deglutição é a maior perturbação de minha vida.	3	4
Frequência dos sintomas	Engasgo quando me alimento.	3	4
	A comida para na garganta.	1	3
Comunicação	As pessoas têm dificuldade em me entender.	2	3
	Tenho medo de engasgar quando me alimento.	2	5
Saúde mental	Meu problema de deglutição me deprime.	2	4
	Ter que tomar muito cuidado quando bebo ou como me aborrece.	2	4
Sono	Tenho estado desanimado com meu problema de deglutição.	3	5
	Tem problemas para dormir?	3	5
Fadiga	Sente-se exausto?	2	5
	Sente-se fraco?	2	1
—	Você diria que a sua saúde é:	1 **	3 ***

*Respostas de acordo com escala de frequência do protocolo (sempre [1], muitas vezes [2], algumas vezes [3], um pouco [4], nunca [5]).
**Ruim.
***Boa.

Do ponto de vista terapêutico, iniciou-se com orientações quanto aos cuidados para deglutições seguras com captação de porções pequenas, posicionamento adequado durante a refeição e ajustes para o preparo do bolo alimentar. Prescreveu-se exercício isotônico para aumento da amplitude da excursão laríngea, uso da manobra postural de flexão cervical durante a deglutição de alimentos sólidos e de manobra de limpeza com deglutições múltiplas e com esforço, para prevenir estase em recessos faringolaríngeos.

Durante um mês de acompanhamento, com um atendimento semanal de 40 minutos, foi realizado treino para deglutições seguras com uso dos alimentos habituais de consumo da paciente, revisão da execução da prescrição e reforço das recomendações a serem realizadas durante a refeição. Como resultado desta abordagem, observou-se que, à ausculta cervical durante a deglutição, ainda havia sinais de esforço, mas sem queixas por parte da paciente, além da diminuição do tempo na fase preparatória do alimento.

Nas respostas da reavaliação do SWAL-QOL, identificou-se que a paciente apresentava maior conforto e segurança ao deglutir e melhor classificação do seu estado de saúde global. Observou-se piora apenas no item relacionado à percepção sobre a fraqueza. Os resultados obtidos na aplicação pré e pós-fonoterapia estão detalhados na Tabela 1.

DISCUSSÃO

Os resultados da avaliação clínica estrutural e miofuncional estão em concordância com os obtidos no estudo em que cerca de 40% dos pacientes apresentaram paralisia de pregas vocais, disfonia, além de fraqueza nos músculos mastigatórios e faciais⁸.

Em relação às alterações vocais, fez-se a hipótese de Disfonia por Tensão Muscular, uma vez que a paciente referia diagnóstico de bruxismo

e tensão muscular. A tensão exacerbada das zonas perilaríngea e cervical ocasionaria um aumento da rigidez muscular⁹, e as características perceptivo-auditivas da voz seriam rouquidão, sopro, instabilidade e aspereza¹⁰, dois deles apresentados pela paciente.

Na avaliação funcional da deglutição, encontraram-se alterações nas fases preparatória oral, oral e faríngea. A ausência de pré-molares e molares pode justificar a fase preparatória oral mais lentificada, assim como a presença de hipotonia dos músculos mastigatórios, já encontrado em outros casos de CMT⁸. Há relatos também, apesar de infrequentes, do acometimento de nervos cranianos, o que explicaria não só as alterações da fase preparatória oral como também da fase oral e faríngea encontradas^{11,12}.

Na aplicação do questionário SWAL-QOL pré-fonoterapia, foram encontradas alterações nas questões para grande parte dos domínios avaliados. Em estudos que relacionaram a qualidade de vida com as alterações físicas na CMT, os escores de qualidade de vida foram significativamente menores que na população saudável¹³. Já em estudo comparativo¹⁴, houve maior impacto na qualidade de vida nas esferas social e emocional, em concordância com os domínios *comunicação* e *saúde mental* alterados no SWAL-QOL deste caso.

Acerca da melhora na deglutição pós-fonoterapia, esta pode também estar associada ao caráter transitório das manifestações de origem neurológica na doença de CMT, as quais podem ter duração desde horas a semanas⁴.

Neste contexto, ressalta-se a importância de identificar as alterações da deglutição na CMT, mesmo que a disfagia seja um sintoma transiente, encontrado em manifestações menos prevalentes desta doença, a fim de manter a segurança e a funcionalidade da deglutição e, por consequência, qualidade de vida com prazer no consumo alimentar.

REFERÊNCIAS

1. Martyn CN, Hughes RA. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(4):310-8.

2. Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain*. 1980;103(2):259-80.

3. Vallat JM, Funalot B. Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease: an update. *Med Sci (Paris)*. 2010;26(10):842-7.

4. Al-Mateen M, Craig AK, Chance PF. The central nervous system phenotype of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease: a transient disorder of children and young adults. *J Child Neurol*. 2014;29(3):342-8.

5. Ouvrier R, Geevasingha N, Ryan MM. Autosomal-recessive and X-linked forms of hereditary motor and sensory neuropathy in childhood. *Muscle Nerve*. 2007;36(2):131-43.

6. Silva BF, Finard SA, Olchik MR. Qualidade de vida em pacientes com doença de Machado-Joseph sob acompanhamento fonoaudiológico para disfagia. *Rev Cefac*. 2016;18(4):992-1000.

7. Portas JG. *Validação para a língua portuguesa brasileira dos questionários: qualidade de vida em disfagia (Swal-qol) e satisfação do paciente e qualidade do cuidado no tratamento da disfagia (Swal-care)* [Dissertação]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2009.

8. Pareyson D, Stojkovic T, Reilly MM, Leonard-Louis S, Laura M, Blake J, et al. A multicenter retrospective study of charcot-marie-tooth disease type 4B (CMT4B) associated with mutations in myotubularin-related proteins (MTMRs). *Ann Neurol*. 2019;86(1):55-67.

9. Hirano M. Clinical examination of voice. New York: Springer Verlag; 1981.
10. Behlau M, Pontes P. Avaliação e tratamento das disfonias. São Paulo: Lovise; 1995.
11. Das N, Kandalafi S, Wu X, Malhotra A. Cranial nerve involvement in Charcot-Marie-Tooth Disease. *J Clin Neurosci*. 2017;37:59-62.
12. Benson B, Sulica L, Guss J, Blitzer A. Laryngeal neuropathy of Charcot-Marie-Tooth disease: further observations and novel mutations associated with vocal fold paresis. *Laryngoscope*. 2010;120(2):291-6.
13. McCorquodale D, Pucillo EM, Johnson NE. Management of Charcot-Marie-Tooth disease: improving long-term care with a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc*. 2016;9:7-19.
14. Taniguchi JB, Elui VMC, Osorio FL, Hallak JEC, Crippa JAS, Machado-de-Souza JP, et al. Quality of life in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(6):392-6.

Recebido: 25 set, 2020

Aceito: 22 fev, 2021

WANDERING SPLEEN AS A CAUSE OF SINISTRAL PORTAL HYPERTENSION

Rodrigo Piltcher-da-Silva¹, Vicente Lobato Costa¹, Caroline Losekann¹, Luiz Roberto Rigo Wendt¹, Eduardo Neubarth Trindade²

ABSTRACT

Wandering spleen (WS) is a rare entity characterized by laxity of peritoneal ligaments that hold the spleen stationary. It is most commonly diagnosed in children and young women. Clinical presentation ranges from asymptomatic to acute abdomen. A 19-year-old woman came to the emergency department with history of progressive abdominal pain. She also had previous episodes of hematemesis. A computed tomography scan showed an ectopic spleen with a “whirlpool sign.” Laparotomy and splenectomy were performed. WS is characterized by a long vascular pedicle and laxity of peritoneal attachments of the spleen. The etiology is usually congenital. Splenopexy is the main treatment; however, splenectomy is indicated when splenic infarction is present. Despite being rare, this condition may be considered in some cases of abdominal pain. An earlier diagnosis would have allowed us to perform a splenopexy, thus reducing morbidity.

Keywords: *Case report; Spleen; Wandering spleen; Segmental portal hypertension; Acute abdomen*

Clin Biomed Res. 2021;41(2):185-187

¹ General Surgery Department,
Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
Porto Alegre, RS, Brasil.

² Digestive Surgery Department,
Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
Porto Alegre, RS, Brasil.

Corresponding author:

Rodrigo Piltcher-da-Silva
rodrigopiltcher@gmail.com
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Av. Ramiro Barcelos, 2350
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

INTRODUCTION

Wandering spleen (WS), also called ectopic spleen, is a rare medical condition caused by laxity or absence of the splenic ligaments with congenital or acquired etiology¹⁻⁴. It leads to migration of this organ from its anatomical location. Due to this dysfunction, the spleen can “wander” in the lower abdomen or pelvis and be mistaken as a pelvic mass. In case of delayed treatment, there may occur splenic pedicle torsion, infarction or necrosis¹.

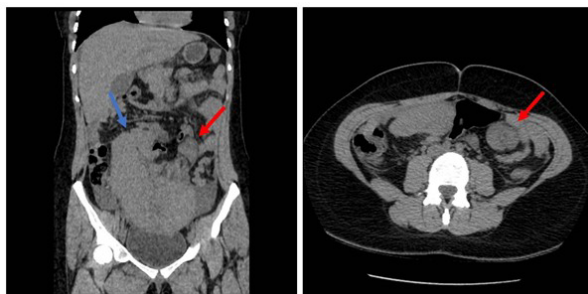
Only about 500 cases of WS have been reported in the literature^{5,6}. The condition had an incidence lower than 0.25% in patients who required splenectomies, being more commonly diagnosed in young children or in women of childbearing age^{1,5,7}. So far, WS is rarely considered when patients complain of abdominal pain and may be misdiagnosed if no complementary investigation is done.

The aim of this report is to share our experience with this rare case of WS with consequent development of sinistral portal hypertension in a 19-year-old female patient who was admitted to the emergency department (ED) with acute abdominal syndrome.

PRESENTATION OF THE CASE

A 19-year-old woman was referred from a hospital 56 miles away due to suspected splenic torsion. She had a 3-day history of progressive abdominal pain. A computed tomography (CT) scan performed at the hospital of origin had shown the spleen in pelvic position associated with a “whirlpool sign” suggesting pedicle torsion (Figure 1). Laboratory investigation at that time showed hemoglobin level of 12.4 g/dL and no other abnormalities. The patient was given, initially, volume replacement and analgesia.

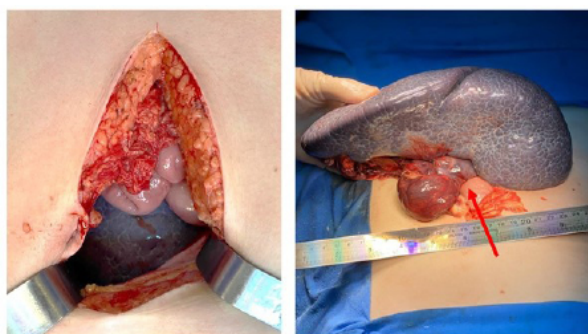
Figure 1: Multislice CT scan images of abdomen. A: Coronal image shows that the spleen has migrated from the left hypochondrium and is ectopically located in the pelvic region; B: Axial image shows the twisted spleen pedicle; Blue arrow: spleen and red arrow – pedicle.



At admission, the patient had severe abdominal pain, signs of peritoneal irritation and a pulse rate of 128 beats/min, without any other abnormalities. Laboratory tests revealed hemoglobin level of 6.7 g/dL and creatinine level of 0.55 mg/dL.

The patient was taken to the operating room to undergo an exploratory laparotomy. During surgery, the spleen was immediately identified in pelvic position with enlarged dimensions, clear signs of ischemia and a large pedicle with loops and thrombosis (Figure 2). Therefore, the surgery team opted for splenectomy instead of repositioning the spleen. There was no significant bleeding during surgery and the spleen was removed with no laceration (Figure 3). Pathological evaluation revealed hemorrhagic infarct of the spleen. The patient had a fine recovery and was discharged from hospital after 3 days.

Figure 2: Intraoperative findings. A: The spleen at an ectopic position on the pelvic region; B: The spleen out of the abdomen cavity and its vascular pedicle with torsion (marked by a red arrow).



Further investigation showed that the patient had a past medical history of two upper gastrointestinal bleeding episodes with hemodynamic instability. Prior investigation of her condition in another hospital showed the presence of gastric varices at esophagogastroduodenoscopy with no evidence of

hepatic disease, thus supporting the hypothesis of sinistral portal hypertension.

Figure 3: The surgical specimen with approximately 23 cm and large vascular pedicle.



DISCUSSION

Wandering spleen is an extremely rare condition characterized by increased mobility of the spleen. It occurs due to a dysfunctional peritoneal attachment of its suspensory ligaments (gastrosplenic and splenorenal)^{8,9}. The congenital etiology involves anomalies in the development of the dorsal mesogastrium during the second month of embryonic development and then failure of the dorsal mesogastrium to fuse into the posterior abdominal wall^{1,8,10,11}. The consequence is an abnormally long splenic pedicle plus the absence or malformation of its ligaments⁵.

There are many factors involved in the acquired etiology, such as previous pregnancy, when the direct effects of estrogen will provoke laxity of those ligaments^{1,6}. The condition also appears to be associated with Gaucher disease, absence of kidney, splenomegaly, malaria, Hodgkin disease and infectious mononucleosis¹.

The clinical presentation of the condition ranges from completely asymptomatic, with incidental diagnosis during routine medical examination or imaging investigation, to acute abdominal syndrome¹². When symptomatic, the most common sign is an abdominal or pelvic mass, which can be associated with gastrointestinal complaints such as nausea, emesis, cramps, and abdominal pain or even intestinal obstruction^{1,2}. Furthermore, pedicle torsion and detorsion may cause recurrent pain. Acute abdominal syndrome in consequence of splenic pedicle torsion followed by infarction is the main presentation at the emergency department^{5,6,13}.

Sinistral portal hypertension with fundal varices has been described in few reports and is related to splenic traction of gastroepiploic vein and absence of short gastric vessels^{9,14}. Mesenteric varices are also a rare complication that can occur due to vascular traction^{9,15}. Both fundal varices and mesenteric varices can be

managed by splenectomy or splenopexy⁹. Laboratory tests are nonspecific and may reveal hypersplenism or functional asplenia. Howell-Jolly bodies will appear through peripheral smear in patients with asplenia¹. Doppler sonography may show an ectopic spleen and is useful for identifying the vascular flow³. However, a CT scan with intravenous contrast is considered the best option to investigate the condition and may show the position and viability of the spleen^{3,6,12,16}. It also shows the characteristic sign of a “whirled appearance” of the splenic pedicle^{2,9}.

The best treatment in this situation is to perform a splenopexy even if the patient has acute abdominal pain as well as if pedicle detorsion is necessary³. However, this procedure can only be adopted if there is no evidence of infarction, thrombosis or hypersplenism^{1,16,17}. Organ preservation is an important concern in young patients as they are at a high risk of developing an overwhelming post-splenectomy sepsis^{1,2,6,8}. Splenectomy was once considered the first treatment option¹, but nowadays

it should only be performed in patients who have a contraindication for splenopexy^{3,9,12,18}. Splenectomy is most frequently performed as an emergency procedure as described above. Therefore, the use of combined vaccines against *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis* is necessary for those patients who underwent splenectomy^{1,2,6}.

WS is reported as a rare condition but must be considered as a possibility when young patients complain of atypical abdominal pain. It is a particularly important concern in emergency departments, where a prompt diagnosis and surgery can enable the preservation of the spleen.

Herein we present a case of WS without early diagnosis. The patient was referred to the emergency department with acute abdomen syndrome due to pedicle torsion. After examination, a splenectomy was performed. This paper was written to emphasize the importance of early diagnosis and treatment for this condition.

REFERENCES

- Soleimani M, Mehrabi A, Kashfi A, Fonouni H, Büchler MW, Kraus TW. Surgical treatment of patients with wandering spleen: report of six cases with a review of the literature. *Surg Today*. 2007;37(3):261-9.
- DeJohn LM, Hal HM, Winner LS. Wandering spleen: a rare diagnosis with variable presentation. *Radiol Case Rep*. 2008;3(4):1-6.
- Awan M, Gallego JL, Al Hamadi A, Vinod VC. Torsion of wandering spleen treated by laparoscopic splenopexy: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2019;62:58-61.
- Liu HTM, Lau KK. Wandering spleen: an unusual association with gastric volvulus. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(4):W328-30.
- Makhlof NA, Morsy KH, Ammar S, Mohammed RA, Yousef HA, Mostafa MG. Wandering spleen in the pelvic region in an adult man with symptoms of acute abdomen. *Arab J Gastroenterol*. 2016;17(1):49-52.
- Vaynshtein J, Guetta O, Replyansky I, Vakhrushev A, Czeiger D, Ovnat A, et al. Wandering spleen : three subsequent cases in young women. *Isr Med Assoc J*. 2018;20(10):656-7.
- Yakan S, Telciler KE, Denecli AG. Acute torsion of a wandering spleen causing acute abdomen. *Hong Kong J Emerg Med*. 2011;18(1):34-6.
- Kapan M, Gümüş M, Onder A, Gümüş H, Aldemir M. A wandering spleen presenting as an acute abdomen: case report. *J Emerg Med*. 2012;43(5):e303-5.
- Rafie BA, AbuHamdan OJ, Trengganu NS, Althebyani BH, Almatrafi BS. Torsion of a wandering spleen as a cause of portal hypertension and mesenteric varices: a rare aetiology. *J Surg Case Rep*. 2018;5:1-4.
- Varga I, Babala J, Kachlik D. Anatomic variations of the spleen: current state of terminology, classification, and embryological background. *Surg Radiol Anat*. 2018;40:21-9.
- Karapolat B, Korkmaz HAA, Kocak G. Torsion of the wandering spleen. *Am J Med Sci*. 2019;357(5):e17-8.
- Wallace S, Herer E, Kiraly J, Valikangas E, Rahmani R. A wandering spleen: unusual case of a pelvic mass. *Obstet Gynecol*. 2008;112(2):478-80.
- Pagoti R, Young E, Gie CA, Moorby T. Ectopic spleen presenting as a pelvic mass. *Int J Gynecol Obstet*. 2007;96(1):51-2.
- Sato M, Miyaki Y, Tochikubo J, Onoda T, Shiiya N, Wada H. Laparoscopic splenectomy for a wandering spleen complicating gastric varices: report of a case. *Surg Case Rep*. 2015;1(1):1-4.
- Zarroug AE, Hashim Y, El-Youssef M, Zeidan MM, Moir CR. Wandering spleen as a cause of mesenteric and portal varices: a new etiology? *J Pediatr Surg*. 2013;48(3):E1-4.
- Puranik AK, Mehra R, Chauhan S, Pandey R. Wandering spleen: a surgical enigma. *Gastroenterol Rep*. 2015;5(3):241-3.
- Magowska A. Wandering spleen: a medical enigma, its natural history and rationalization. *World J Surg*. 2013;37(3):545-50.
- Turhan AN, Kapan S, Gonenc M, Dogan M, Aygun E. Wandering spleen: report of two cases. *Int Med Case Rep J*. 2010;3:19-22.

Received: 26 out, 2020
Accepted: 03 fev, 2021

NEOPLASIA PRIMÁRIA DE DUODENO: ASPECTO DE IMAGEM

PRIMARY DUODENAL TUMOR: IMAGING ASPECTS

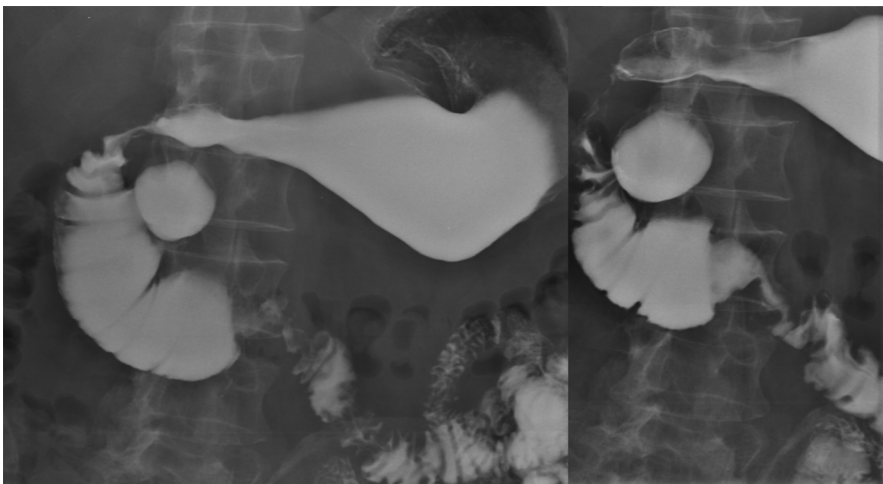
Gabriela Jungblut Schuh¹, João Edson Prediger¹,
Sandra Jungblut Schuh², Rodrigo Soares de Souza Marques³,
Neomir Fabris³, Antônio Carlos Maciel⁴

INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma primário de duodeno é raro, representando menos de 1% de todas as neoplasias gastrointestinais¹. Apesar disso, é o tumor maligno primário duodenal mais frequente e corresponde a 64% dos adenocarcinomas do intestino delgado^{2,3}. Localiza-se predominantemente na segunda porção do duodeno⁴. Adenocarcinoma duodenal ocorre com maior frequência em pacientes com polipose adenomatosa familiar, doença celíaca, doença de Crohn, Síndrome de Peutz-Jeghers e neurofibromatose tipo I^{1,2}. Ilustramos a apresentação deste raro tumor, localizado na terceira porção do duodeno, por diferentes métodos de imagem.

Apresentamos imagens da radiografia contrastada (Figura 1), tomografia computadorizada (Figura 2) e ressonância magnética de abdômen (Figura 3) de um homem de 80 anos que apresentava vômitos e perda de peso. A endoscopia digestiva e exames de imagem demonstraram lesão na terceira porção do duodeno. A endoscopia revelou lesão ulcerada com bordos elevados de 3-4 cm na terceira porção do duodeno, ocupando dois terços da luz do órgão. O resultado histopatológico e o estudo imuno-histoquímico foram compatíveis com adenocarcinoma comprometendo segmento de intestino delgado, com imunofenótipo intestinal.

Figura 1: Radiografia contrastada demonstra lesão na terceira porção do duodeno que determina redução do diâmetro da luz e irregularidades no relevo mucoso numa extensão de 5 cm (→). Observa-se também grande divertículo na segunda porção do duodeno (★).



Clin Biomed Res. 2021;41(2):188-189

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

2 Serviço de Radiologia, Hospital Sanatório Partenon. 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.

Figura 2: Tomografia computadorizada de abdômen. A: Reconstrução multiplanar da região da lesão (→). Nas imagens B (fase sem contraste) e D (pós-contraste), observa-se espessamento na parede da terceira porção do duodeno, infiltração de planos de gordura em torno e imagens compatíveis com pequenos linfonodos adjacentes. Na imagem C (pós-contraste), reconhecemos o divertículo da segunda porção do duodeno (★).

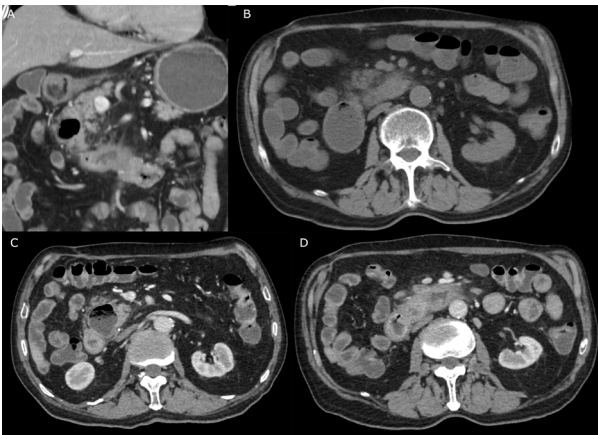
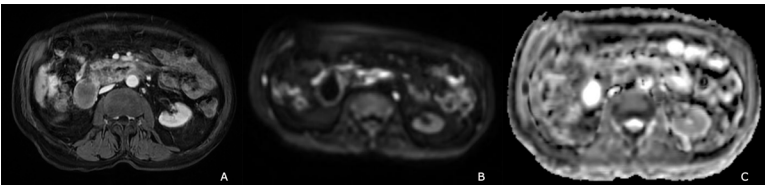


Figura 3: Ressonância magnética em T1 venoso pós-contraste. A: Observa-se espessamento e realce parietal da terceira porção do duodeno (→); B: ocorreu restrição de difusão na área da lesão; C: comprovação da lesão no Mapa de ADC.



DISCUSSÃO

Radiografia contrastada é um recurso prático e útil, demonstrando alterações na luz duodenal.

A tomografia computadorizada de abdômen permite a detecção e estadiamento, avaliação da extensão extraluminal, comprometimento de estruturas adjacentes, infiltração de planos de gordura, bem como detecção da presença de metástases peritoniais e hepáticas. Metástases para linfonodos regionais ocorrem em aproximadamente dois terços dos casos no momento do diagnóstico³.

Neste caso a ressonância foi indicada para avaliação de vias biliares, que não foram acometidas

pois a lesão estava localizada na terceira porção do duodeno. O estudo por ressonância magnética não acrescentou informações adicionais às obtidas na radiografia contrastada e tomografia computadorizada, mas o método também foi capaz de demonstrar a lesão.

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. Silva CIS, D'Ippolito G, Rocha AJ, editores. Gastrointestinal. Série Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011. p. 157-9.	duodenal adenocarcinoma: review of the literature. <i>Acta Radiol.</i> 2012;24(94):21-2.	4. Bromberg SH, Goffi OS Jr, Goffi FS, Yamaguchi N, Ussami E, Tolosa EM. Neoplasias duodenais primárias: análise de casuística e conduta cirúrgica. <i>Rev Col Bras Cir.</i> 2000;27(4):267-70.
2. Rosado E, Penha D, João P, Cabral P, Ferreira S, Costa A. Primary	3. Margulis AR, Burhenne H. Alimentary tract roentgenology. 2 nd ed. St Louis: Mosby Company; 1973.	

Recebido: 15 jun, 2020
Aceito: 23 dez, 2020

COMPLEX PRESENTATION OF ANTERIOR CHEST WALL CHONDROSARCOMA

Augusto Mádke Brenner¹, Marcio Luis Lucas²,
Eduardo Abeche Generosi³, Gabriel Ribeiro Mádke³

ABSTRACT

Chondrosarcoma is the third most common primary bone malignancy, but its thoracic presentation is unusual compared to the pelvis and extremities. Chest wall chondrosarcomas are difficult to be surgically resected due to their proximity to neurovascular structures. We report the case of a 48-year-old man presenting with a history of chest bulging. Computed tomography showed a lesion of approximately 12 cm in the sagittal axis adjacent to the upper lobe of the left lung, compressing the upper lobar bronchus and causing parenchymal atelectasis. Biopsy revealed chondrosarcoma. The lesion extrinsically compressed the left pectoralis major muscle and invaded the left pectoralis minor muscle. After complete surgical resection, the patient was discharged on postoperative day 20.

Keywords: Chondrosarcoma; Thoracic wall; Thoracic surgery

MANUSCRIPT

Chondrosarcomas are a group of cartilaginous bone tumors that usually arise in bones with endochondral ossification, such as pelvic and thoracic long bones¹. Chondrosarcoma is the third most common primary bone malignancy, after myeloma and osteosarcoma^{2,3}, but its thoracic presentation is unusual compared to the pelvis and extremities⁴. The most common symptom of patients with chondrosarcoma is insidious-onset, progressive pain, which is present in 95% of patients and described in this report^{2,4}. Chondrosarcomas of the chest wall are difficult to be surgically resected due to their anatomical proximity to neurovascular structures and potentially limited surgical margins⁵. Chondrosarcomas are classified into 3 grades according to the College of American Pathologists (CAP). Tumor grading appears to be the best predictor of clinical behavior³. The grading process is based on cellularity, nuclear size, and nuclear hyperchromasia. Grade II tumors, as presented in this report, are more cellular than grade I tumors, with a higher degree of nuclear atypia and hyperchromasia. Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) are important tools for optimizing tumor characterization. The surgical treatment of choice for intermediate and high-grade chondrosarcomas is en bloc excision, whereas for low-grade tumors intralesional curettage associated with adjuvant treatment and cavity filling has shown promising results³. Therefore, we report a complex presentation of an anterior chest wall chondrosarcoma and its en bloc surgical resection.

We describe the imaging findings of a 48-year-old man presenting with a 3-month history of pain on the medial side of the left upper limb and bulging of the left anterior chest wall. Physical examination showed an abnormal volume on the left thoracic wall. Thoracic MRI suggested local invasion of an expansive mesenchymal lesion, measuring approximately 12 cm, 11 cm, and 9.6 cm in the sagittal, vertical, and horizontal axes, respectively, with lobulated contours and well-defined borders. The tumor had an epicenter in the upper and medial juxta-mediastinal third of the left hemithorax. The cranial portion of the lesion determined extrinsic compression of the left innominate vein, with no signs of invasion. On a subsequent CT-guided biopsy, the diagnosis of grade II chondrosarcoma was established according to the CAP classification. CT angiography showed

that the lesion was adjacent to the upper lobe of the left lung, compressing the upper lobar bronchus and the intrapulmonary branches of the pulmonary artery and causing partial parenchymal atelectasis (Figure 1). Also, the lesion invaded the left internal mammary artery and veins. There were no signs of involvement of the aorta, carotid, and left subclavian arteries, but the tumor caused the displacement of medial structures, mainly the aortic arch and the trachea. The lesion extrinsically compressed the left pectoralis major muscle and invaded the left pectoralis minor muscle (Figure 2). The surgical technique used for tumor resection was trap-door thoracotomy. After complete surgical resection (Figure 3), all surgical margins were negative and there were no postoperative complications. The patient stayed 10 days in the intensive care unit and was discharged on postoperative day 20. Postoperative pathology classified the tumor as grade II according to the CAP criteria, with 3 mitoses per 10 high-power fields. In a 12-month follow-up, the patient had no tumor recurrence and no unexpected findings on thoracic imaging.

FIGURES

Figure 1: Thoracic angiography reconstruction.



Figure 2: Axial imaging of the thoracic chondrosarcoma.

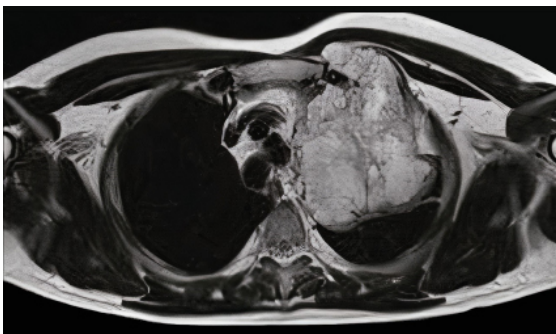
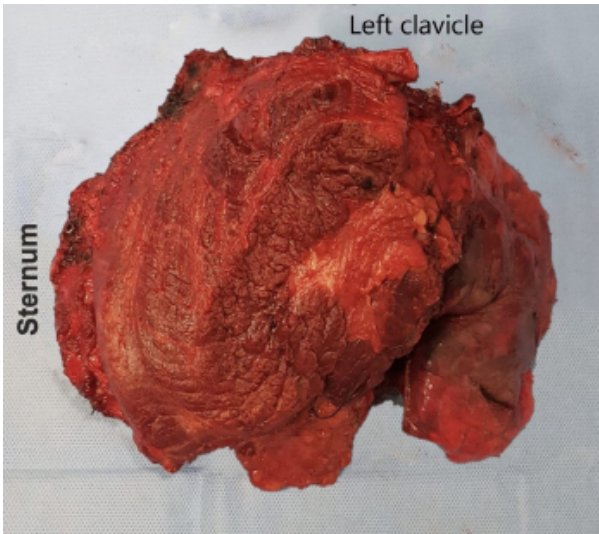


Figure 3: Postoperative anatomical resection – surgical specimen.



Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES:

1. Rascoe PA, Reznik SI, Smythe WR. Chondrosarcoma of the thorax. *Sarcoma*. 2011;2011:342879.

2. Capps E, Shiller SM, Cheek S, Oza U, Konduri K. Chest wall chondrosarcoma. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2009;22(4):362-5.

3. Gelderblom H, Hogendoorn PC, Dijkstra SD, van Rijswijk CS, Krol AD,

Taminiau AH, Bovée JV. The clinical approach towards chondrosarcoma. *Oncologist*. 2008;13(3):320-9. doi: 10.1634/theoncologist.2007-0237. Erratum in: *Oncologist*. 2008;13(5):618.

4. Le HV, Wadhwa R, Theodore P, Mummaneni P. Excision of Thoracic

Chondrosarcoma: Case Report and Review of Literature. *Cureus*. 2016;25;8(7):e708.

5. Fong YC, Pairorero PC, Sim FH, Cha SS, Blanchard CL, Scully SP. Chondrosarcoma of the chest wall: a retrospective clinical analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;(427):184-9.

Received: Jan 6, 2021
Accepted: Mar 19, 2021