

DIETARY PATTERNS OF ADULTS WITH ASTHMA TREATED AT A REFERRAL CENTER FOR ASTHMA

Gabriele Carra Forte^{1,2}, Cristina Carra Forte^{3,4}, Maria Luiza Torres Hennemann⁵, Luiza Tweedie Preto⁵, Jussara Carnevale Almeida^{5,6}, Paulo de Tarso Roth Dalcin^{7,8}, Raquel Canuto⁵

ABSTRACT

Introduction: Consumption of foods with anti-inflammatory and antioxidant components could contribute to a better control of the asthma. The aim of this study was to assess the association between dietary patterns, nutritional status, and asthma control in patients treated at an asthma referral center in Porto Alegre, Brazil.

Methods: This is a cross-sectional study with 198 adult asthma patients. Participants completed a 24-hour food recall and a questionnaire on disease history, degree of control, and severity, as well as pulmonary and anthropometric assessments. We used exploratory factor analysis and principal component analysis as an extraction method to derive the dietary patterns.

Results: The mean body mass index was 29.6 (SD, 5.7) kg/m², and 41.9% were classified as obese. Regarding disease severity, 72.7% were classified as having severe persistent asthma, and concerning the degree of control, 59.6% of the patients had uncontrolled asthma. Three dietary patterns were identified: "Sugars", "Healthy", and "Fats and Alcohol". It was observed that the Fats and Alcohol pattern was significantly associated with men. However, no associations were observed between the other variables and dietary patterns.

Conclusion: This was the first study to identify the dietary patterns in asthmatics in Brazil. Patterns found in the present study were "Sugars", "Healthy" and "Fats and Alcohol". However, there was no significant association between the 3 patterns and nutritional status or disease control.

Keywords: *Asthma; Feeding behavior; Nutritional status*

INTRODUCTION

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways, characterized by respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness, and reversible airflow limitation¹. The World Health Organization (WHO) estimates that asthma affects 300 million people worldwide, including children and adults². In Brazil, it affects 6.4 million people over the age of 18, accounting in 2014 for 105,500 hospital admissions, resulting in a public health cost of \$ 57.2 million³.

The pathogenesis of asthma is complex and not fully understood. However, overweight has been considered an important risk factor for adults with asthma^{4,5}. On the one hand, studies show that individuals with persistent asthma tend to perform fewer physical activities due to functional limitation, which reduces caloric expenditure and leads to overweight and obesity in the long term⁶; on the other hand, there is asthma severity and a worsening of symptoms when there is an increase in body mass index (BMI)^{7,8}.

Similarly, the relationship between diet and the development and control of asthma has not yet been elucidated. It is known that the consumption of foods with anti-inflammatory and antioxidant components⁹ could contribute to

Clin Biomed Res. 2021;41(4):275-282

1 Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Departamento de Nutrição, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

3 Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

4 Departamento de Nutrição, Hospital Nossa Senhora da Conceição. Porto Alegre, RS, Brasil.

5 Departamento de Nutrição, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

6 Programa de Pós-graduação em Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

7 Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

8 Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

Corresponding author:

Gabriele Carra Forte
gabicarraforte@yahoo.com.br
Escola de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua General Lima e Silva, 148, apto 405, Bloco A, 90050-100, Porto Alegre, RS, Brasil.

a better control of the disease^{10,11}. However, studies on dietary patterns, derived from factor analysis or cluster analysis, are relatively new, mainly in adults¹². Nutritional epidemiology has recommended that the dietary pattern of individuals and the population should be evaluated, and that nutrient intakes should not be assessed separately, especially when studying noncommunicable chronic diseases¹³.

Among the studies that used this approach, 3 found positive associations between dietary intake and asthma development with dietary patterns “Meat and Cheese” (red meat, processed meat, and cheese)¹⁴, “Traditional” (rice, vegetables, and wheat flour)¹⁵, and “Rich in Fat, Salt, and Sugar” (bakery, chocolate, desserts, pastries, chips, fruit juice, soft drinks, and alcoholic beverages)¹⁶, and 2 found negative associations with “Cheese and whole-grain Bread” (high intake of these foods)¹⁴ and “Fish, Fruits and Vegetables” (high intake)¹⁶.

Thus, this study aimed to identify dietary patterns of asthma patients treated at the asthma clinic of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre and its relation to nutritional status and disease control.

METHODS

This was a cross-sectional study with 198 adult asthmatic patients treated at the asthma clinic of the Pulmonology Service of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Patients were referred to the outpatient clinic and diagnosed with asthma according to the guidelines of the Brazilian Society of Pulmonology and Asthma Physiology for Asthma Management¹. Smoking patients with a smoking index > 10 pack-years, patients diagnosed with another chronic pulmonary disease, such as chronic obstructive pulmonary disease, bronchiectasis, and diffuse pulmonary disease, those diagnosed with human immunodeficiency virus infection or disabling neurological disease, and those who did not complete the assessments proposed by the study were excluded. Sociodemographic information and clinical data on the disease were collected using a structured questionnaire.

The clinical asthma outcomes were assessed by severity, degree of control, and pulmonary function. The degree of asthma control was assessed according to the Global Initiative for Asthma (GINA)¹⁷, classifying patients into controlled, partially controlled, and uncontrolled asthma. The severity of the disease was classified according to the drug regimen used and the response to treatment was classified according to GINA¹⁷, in mild persistent asthma, moderate persistent asthma, and severe persistent asthma¹⁷. The spirometric evaluation was performed using the Jaeger, version 4.31a (Jaeger, Wuerzburg, Germany), and 3 successive forced expiratory curves were

performed and recorded at higher values. Forced expiratory volume in the first second (FEV₁) and forced vital capacity (FVC), in liters and percentage of predicted, were recorded in FEV₁/FVC in absolute value and percentage of predicted values¹⁸. For analysis, this variable was categorized as: FEV₁ > 80%; FEV₁ 60-80%; < 60%¹⁹.

In the anthropometric evaluation, weight and height measurements were performed to calculate the BMI. The cutoff points for BMI were: normal weight (18.5 to 24.9 kg/m²), overweight (25 to 29.9 kg/m²), and obese (≥ 30 kg/m²). To measure weight (kg), the patient had to stand in the center of the scale, wearing light clothing. The electronic scale used was a high precision Urano® model that supports up to 150 kg, with a 50 g variation. Height was measured in meters using a Tonelli & Gomes® stadiometer, fixed to a smooth wall without skirting, with a movable rod, graduated in centimeters and millimeters.

To assess food consumption, a 24-hour recall (R24h) was used, administered by trained professionals. The patients reported their food consumption on the day before the interviews and the amount of each item of food consumed in household measures. The reported home measurements were transformed into grams/food^{20,21}.

To determine the dietary patterns, the food items were first grouped into food groups according to the frequency of consumption and nutritional similarity. Food items with an intake of less than 5% were excluded from the analysis.

We conducted a principal components factor analysis (PCA) to derive major dietary patterns. The reliability of the factor analysis procedure was assessed via the Kaiser–Meyer–Olkin statistics (coefficient reference: KMO ≥ 0.8) and the Bartlett test of sphericity (reference: $p \leq 0.05$). The factors were rotated by an orthogonal (Varimax) transformation. The number of factors retained was based on the following criteria: components with an eigenvalue of > 1, scree plot test, and the interpretability of the factors.

The eigenvalues signify the amount of variance explained by each of the factors. Food items were considered to load on a factor if they had an absolute correlation ≥ 0.30 with the factor and thus were retained in the calculations of the dietary pattern scores.

The dietary patterns were analyzed as continuous variables. The associations between the other variables and the dietary patterns were tested using Student's *t* test and ANOVA. Significance was set at 5% in all analyses. Statistical analyses were performed in SPSS, version 18. According to the rule proposed by Hair²² to identify dietary patterns using principal component analysis, the required sample size would be 140 individuals (28 food items × 5).

The Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre approved the research under number 12.0103, and all participants signed the Informed Consent Form.

RESULTS

After applying the exclusion and inclusion criteria to the 344 asthmatic patients in the target population from March to November 2013, a total of 71 individuals were not eligible and 75 were recruited to participate in the study. Thus, 198 individuals were included in the final sample of this study.

The final sample consisted of individuals with a mean age of 56.2 (SD, 14.8 years). There was a predominance of women (81.8%) and individuals who declared themselves to be white (75.3%). The mean BMI was 29.6 (SD, 5.7) kg/m², 21.7% of the subjects were classified as eutrophic, 36.4% were overweight, and 41.9% were obese. Regarding the severity of the disease, 11.6% were classified as having mild persistent asthma, 15.7% moderate persistent asthma, and 72.7% severe persistent asthma. Regarding the degree of control, 59.6% of patients had uncontrolled asthma, 14.1% partially controlled, and 26.3%, controlled. The characteristics of the sample are shown in Table 1.

Table 1: General characteristics of patients with asthma.

Variables	N = 198
Sex, n (%)	
Female	162 (81.8)
Male	36 (18.2)
Age (years), mean $\pm$ SD	56.2 $\pm$ 14.8
Ethnicity, n (%)	
White	150 (75.3)
Other	48 (24.2)
Age at diagnosis (years), median (IQR)	20.5 (44)
Smoking status, n (%)	
Never	138 (69.7)
Former	60 (30.3)
Comorbidities, n (%)	125 (63.1)
Allergic Rhinitis, n (%)	141 (71.2)
GINA severity classification, n (%)	
Mild	23 (11.6)
Moderate	31 (15.7)
Severe	144 (72.7)
GINA asthma control, n (%)	
Controlled	52 (26.3)
Partly controlled	28 (14.1)
Uncontrolled	118 (59.6)
BMI (kg/m ²), mean $\pm$ SD	29.6 $\pm$ 5.7
Nutritional status, n (%)	
Normal weight	43 (21.7)
Overweight	72 (36.4)
Obese	83 (41.9)
Pulmonary Function (pre-bronchodilator), mean $\pm$ SD	
FVC (L)	2.5 $\pm$ 0.9
FVC % predicted	81.2 $\pm$ 21.3
FEV1 (L)	1.7 $\pm$ 0.7
FEV1 % predicted	68.2 $\pm$ 22.2
FEV1/FVC % predicted	82.1 $\pm$ 13.0

N: number of cases (% total cases); SD: standard deviation; IQR: interquartile range; GINA: Global Initiative for Asthma; BMI: body mass index; FVC: forced vital capacity; FEV₁: forced expiratory volume in 1s.

The food items and the frequency of consumption after grouping are shown in Table 2. A total of 28 food groups were formed from the 142 items recorded on the R24h. Three dietary patterns were identified that accounted for 22.84% of the total variance explained, as shown in Table 3. Pattern 1, called Sugars was associated with a higher intake of biscuits and cakes, pasta, bread, coffee and tea, soda and powdered juice, sugar, and fast food. Pattern 2 was classified

as Healthy, positively charged for white meats, juices, citrus fruits, other fruits, dark green vegetables, cruciferous vegetables, yellow vegetables, other vegetables, white rice, beans, bananas, apples, and whole grains. And lastly, pattern 3, Fats and Alcohol, was associated with the increased intake of whole grains, tubers, milk and dairy products, red meats, sausages, margarine and mayonnaise, butter and sour cream, and sweets and alcohol.

Table 2: Final food items and absolute and relative consumption frequency in individuals.

Food Items	N	%
Milk and dairy products	152	76.8
White rice	141	71.2
Red meat	122	61.6
Breads	120	60.6
Coffee and tea	118	59.6
Sugar	98	49.5
Other vegetables	94	47.5
Soda and powder juice	92	42.5
Dark green vegetables	84	42.4
Beans	79	39.9
White meat	69	34.2
Biscuit and cakes	66	33.3
Margarine mayonnaise	64	32.3
Banana	59	29.8
Sweets	58	29.3
Whole grains	55	27.8
Sausages	54	27.3
Juices	50	25.3
Citrus fruits	45	22.7
Tubers	39	19.7
Other fruits	35	17.7
Apple	32	16.2
Pastas	28	14.1
Crucifers	26	13.1
Butter and milk cream	25	12.6
<i>Fast foods</i>	19	9.6
Alcohol	10	5.0

Table 3: Food patterns identified, food items and factorial loads that compose them and percentage of variance explained.

Food Items	Dietary patterns		
	Sugars	Healthy	Fats and Alcohol
Sugar	0.630		
Soda and powder juice	0.586		
Coffee and tea	0.507		
Breads	0.386		
Fast food	0.150		
Biscuit and cakes	0.106		
Pastas	0.044		
Vegetable dark green		0.638	
Beans		0.616	
Banana		0.536	
Juices		0.520	
White rice		0.520	
Other vegetables		0.416	
Apple		0.415	

Continue...

Table 3: Continue

Food Items	Dietary patterns		
	Sugars	Healthy	Fats and Alcohol
Whole grains		0.289	0.308
Crucifers		0.115	
White meat		0.051	
Citrus fruits		0.042	
Yellow vegetables		0.042	
Other fruits		0.001	
Red meat			0.642
Sausages			0.529
Alcohol			0.506
Milk and dairy products			0.426
Margarine and mayonnaise			0.266
Butter and milk cream			0.185
Tubers			0.165
Sweets			0.101
% cumulative variance	8.35	16.52	22.84

Table 4 shows the means and respective standard deviations of the association between consumption of dietary patterns and demographic variables, nutritional status, and asthma control.

It was observed that the Fat and Alcohol pattern was significantly associated with men. No associations were observed between the other variables and dietary patterns.

Table 4: Means and standard deviations of the associations between dietary patterns and demographic variables, nutritional status, and asthma control.

	Dietary patterns					
	Sugars		Healthy		Fats and Alcohol	
	Mean ($\pm$ SD)	p-value	Mean ($\pm$ SD)	p-value	Mean ($\pm$ SD)	p-value
Sex		0.937*		0.496*		< 0.001*
Male	0.012 (0.925)		0.103 (1.446)		0.641 (1.315)	
Female	- 0.002 (1.018)		- 0.022 (0.875)		- 0.142 (0.857)	
Age (years)		0.077**		0.350**		0.853**
< 46	0.240 (0.889)		- 0.036 (1.307)		0.026 (0.916)	
47 – 57	0.050 (1.013)		- 0.143 (0.728)		0.038 (1.369)	
58 – 65	0.018 (1.242)		0.213 (1.141)		- 0.113 (0.876)	
> 66	- 0.274 (0.774)		- 0.017 (0.756)		0.040 (0.727)	
Nutritional status		0.835*		0.824**		0.299**
Normal	0.073 (0.931)		0.082 (1.475)		- 0.089 (0.846)	
Overweight	0.002 (1.043)		- 0.033 (0.775)		0.146 (1.135)	
Obese	- 0.039 (1.005)		- 0.013 (0.873)		- 0.080 (0.943)	
GINA asthma control		0.331**		0.117**		0.163**
Controlled	- 0.165 (0.841)		0.026 (0.918)		0.166 (1.375)	
Partly controlled	0.149 (1.223)		0.340 (1.558)		0.161 (0.789)	
Uncontrolled	0.037 (1.005)		- 0.092 (0.847)		- 0.111 (0.827)	
GINA severity		0.243**		0.406**		0.854**
Mild	- 0.300 (0.989)		- 0.114 (0.699)		- 0.052 (1.456)	
Moderate	- 0.746 (0.898)		0.212 (1.205)		0.087 (0.828)	
Severe	0.064 (1.018)		- 0.027 (0.992)		- 0.010 (0.951)	
Pulmonary function (FEV ₁)		0.608**		0.430**		0.257**
< 60%	0.088 (1.132)		- 0.029 (0.855)		- 0.132 (1.114)	
60 – 80%	- 0.032 (0.831)		0.125 (1.070)		0.146 (0.995)	
> 80%	- 0.078 (0.998)		- 0.102 (1.091)		0.006 (0.827)	

SD: standard deviation; FEV₁: forced expiratory volume in 1 s.

* Student's *t* test; **ANOVA.

DISCUSSION

This study, conducted in asthmatic patients treated at a reference center in the municipality of Porto Alegre, identified 3 eating patterns: Sugars, Healthy, and Fat and Alcohol. The Fats and Alcohol pattern was associated with men. However, no association was observed between the 3 dietary patterns and the nutritional status, pulmonary function, and degree of disease control in these patients.

The patterns found in this study are similar to the patterns found in other studies with asthmatic populations, especially in the study by Shi et al.¹⁵, who identified 4 patterns: Male, characterized by meat and alcohol; Traditional, with high rice and vegetable intake; Sugar, rich in cakes, milk, yogurt, and sugary drinks; and Rich in Vegetables, with high consumption of whole grains, fruits, tubers, vegetables, milk, eggs, and fish. Lv et al.¹² performed a meta-analysis to analyze eating patterns and categorized 3 patterns: Healthy, characterized by high consumption of fruit, vegetables, whole grains, and/or fish; Unhealthy, characterized by a high quantity of refined grains, red meat, processed meat, fast food, foods rich in sugar and/or fat; and Neutral, consisting of the combination of the 2 previous patterns. Thus, the Healthy pattern found in our study resembles the homonymous pattern stipulated by the authors of this meta-analysis, and the combination of the Sugars and Fats and Alcohol patterns in our study resembles the Unhealthy pattern also stipulated by them.

In addition to this meta-analysis, other authors^{10,12,14,23,24} also found in their studies a healthy pattern characterized by a high intake of fruits, vegetables, whole grains, and fish. The sugar pattern found in the present study was similar to that found in the studies by Shi et al.¹⁵ and Barros et al.¹⁶, where the most positively charged foods were soft drinks, processed juices, bakery foods, cakes, sweets, desserts, and chocolate. The Fats and Alcohol pattern was similar to that found in the studies by Shi et al.¹⁵, Hooper et al.²⁴, Bakolis et al.²³, Rosenkranz et al.¹⁴, and McKeever et al.¹¹ consisting mainly of red meat, bacon, sausage, and fat added to food and alcohol.

Dietary patterns in asthmatic individuals also appear to be associated with sex. Rosenkranz et al.¹⁴ analyzed the dietary patterns of men and women separately, and a positive association was observed between the pattern Meat and Cheese in men and a negative association of the pattern Cheese and Whole bread in women. Similar results to the present study were observed by McKeever et al.¹¹, who verified that the Cosmopolitan pattern (high consumption of vegetables, fish, chicken, wine, and rice) was associated with women and the Traditional pattern (characterized by red meat, processed meat, potatoes, cooked vegetables, added fat to foods,

coffee, and beer) was associated with men. According to Vigitel 2014²⁵, overweight is higher among men. In addition, regular consumption of soft drinks, whole milk fat, and meat with excess fat is higher among men. On the other hand, women consume more fruit and vegetables.

Similar to the present study, Bakolis et al.²³, Lv et al.¹², and Hooper et al.²⁴ found no significant associations between asthma outcomes and the eating patterns assessed. However, control of the disease seems to be important in relation to the pattern of food consumption among these individuals, since other studies have shown positive associations between eating patterns and asthma, such as Meat and Cheese (red meat, processed meat, and cheese)¹⁴, Traditional (rice, vegetables, and wheat flour)¹⁵, and Rich in Fat, Sugar, and Salt (bakery, chocolate, desserts, pastries, chips, fruit juice, soft drinks, and alcoholic beverages)¹⁶. Varraso et al.¹⁰ observed that the Nuts and Wine pattern was negatively associated with the risk of asthma attacks, whereas in the Western pattern this risk is significantly increased. In addition, McKeever et al.¹¹ observed an association between the Traditional pattern and lower pulmonary function. On the other hand, other authors have described some dietary patterns as protective for asthma: the food patterns Cheese and Whole Grains¹⁴ and Fish, Fruits, and Vegetables¹⁶.

In general, dietary patterns positively associated with asthma can be classified as calorie-rich and nutrient-poor, which is also associated with a high score of disease symptoms and increased prevalence of asthma in children²⁶. The increased consumption of omega-6 polyunsaturated fatty acids and the reduction of omega-3 polyunsaturated fatty acids have contributed to the increase in cases of the disease. This demonstrates an important role of fatty acid intake in modulating inflammation and may explain the protective effect of omega-3 on the disease²⁷. According to Bidad et al.²⁸, the type of fat ingested seems to be more important than the amount of fat.

In addition to fat, other aspects of the relationship between diet and development and control of the disease can already be described, such as a low intake of dietary antioxidants, which can be a risk factor for asthma, together with the important role of sodium, potassium, and magnesium in the development of the disease, since asthma is associated with an important oxidative imbalance, and the antioxidant levels affect the risk of the disease by influencing the immune response to allergen provocation or inflammatory response²⁹. Studies have already shown that a diet containing fruit and fish is related to a lower incidence of asthma^{30,31}, and diets restricted in fruits and vegetables are related to an increase in the symptoms characteristic of the disease³²⁻³⁵. In addition, wine and oilseeds also

appear to have an important protective effect, which can be explained by the large amount of vitamin E and selenium found in oleaginous plants, preventing oxidative stress^{29,36}, and flavonoids, especially when coming from apple³⁷ and red wine³⁸.

The present study has some limitations. The cross-sectional design does not allow for the assessment of temporality between cause and effect. Also, the sample size, although adequate for identifying eating patterns, may not have been able to detect associations between eating patterns and other explanatory variables. Finally, the present study used R24h to assess food intake. This instrument may not be able to measure the habitual food consumption of individuals.

Identifying eating patterns that play a protective role in asthma symptomatology and development is of utmost importance since individuals do not consume

nutrients alone and the food combination contains numerous substances and interactions between nutrients, which a nutrient-only analysis may not detect³⁵. In addition, nutritional recommendations are based on foods and their combinations.

Although there were no significant associations between the 3 patterns found and the nutritional status or disease control in this study, we recommended the adoption of a healthy dietary pattern, consuming natural and the least processed foods possible, to obtain the amounts and qualities of micronutrients important for overall health, prevention and control of asthma, and to avoid excessive weight gain, which is an important risk factor for asthma and other chronic noncommunicable diseases. Furthermore, additional studies focusing on the relationship between dietary intake and clinical outcomes of asthma are also recommended.

REFERENCES

1. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol*. 2012;38(Supl 1):S1-46.
2. World Health Organization. *Chronic respiratory diseases: asthma* [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [updated 2021 May 3; cited 2021 Oct 8]. Available from: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/chronic-respiratory-diseases-asthma>
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Pesquisa Nacional de Saúde 2013: acesso e utilização dos serviços de saúde, acidentes e violências: Brasil, grandes regiões e unidades da federação*. Rio de Janeiro: IBGE; 2015.
4. Guerra S, Sherrill DL, Bobadilla A, Martinez FD, Barbee RA. The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema. *Chest*. 2002;122(4):1256-63.
5. Pelegriño NR, Faganello MM, Sanchez FF, Padovani CR, Godoy I. Relationship between body mass index and asthma severity in adults. *J Bras Pneumol*. 2007;33(6):641-6.
6. Vortmann M, Eisner MD. BMI and health status among adults with asthma. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(1):146-52.
7. Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med*. 1999;159(21):2582-8.
8. Lessard A, Turcotte H, Cormier Y, Boulet LP. Obesity and asthma: a specific phenotype? *Chest*. 2008;134(2):317-23.
9. Arvaniti F, Priftis KN, Panagiotakos DB. Dietary habits and asthma: A review. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(2):e1-10.
10. Varraso R, Kauffmann F, Leynaert B, Le Moual N, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, et al. Dietary patterns and asthma in the E3N study. *Eur Respir J*. 2009;33(1):33-41.
11. McKeever TM, Lewis SA, Cassano PA, Ocké M, Burney P, Britton J, et al. Patterns of dietary intake and relation to respiratory disease, forced expiratory volume in 1 s, and decline in 5-y forced expiratory volume. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(2):408-15.
12. Lv N, Xiao L, Ma J. Dietary pattern and asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma Allergy*. 2014;7:105-21.
13. Lopes ACS, Caiaffa WT, Mingoti AS, Lima-Costa MFF. Ingestão alimentar em estudos epidemiológicos. *Rev Bras Epidemiol*. 2003;6(3):209-19.
14. Rosenkranz RR, Rosenkranz SK, Neessen KJJ. Dietary factors associated with lifetime asthma or hayfever diagnosis in Australian middle-aged and older adults: a cross-sectional study. *Nutr J*. 2012;11:84.
15. Shi Z, Yuan B, Wittert GA, Pan X, Dai Y, Adams R, et al. Monosodium Glutamate Intake, Dietary Patterns and Asthma in Chinese Adults. *PLoS One*. 2012;7(12):e51567.
16. Barros R, Moreira A, Padrão P, Teixeira VH, Carvalho P, Delgado L, et al. Dietary patterns and asthma prevalence, incidence and control. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(11):1673-80.
17. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Fontana (WI): GINA; 2015.
18. Pereira CA, Barreto SP, Simões JG, Pereira FW, Gerstler JG, Nakatani J. Valores de referência para espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Pneumol*. 1992;18(1):10-22.
19. Ellman MS, Viscoli CM, Sears MR, Taylor DR, Beckett WS, Horwitz RI. A new index of prognostic severity for chronic asthma. *Chest*. 1997;112(3):582-90.
20. Pinheiro ABV, Lacerda EMA, Benzecry EH, Gomes MCS, Costa VM. *Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras*. 4th ed. São Paulo: Atheneu, 2000.
21. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. *USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 25*. Beltsville (MD): USDA; 2012.

22. Hair JF Jr. Análise de agrupamentos. In: Hair JF Jr, Black WC, Babin BJ, Anderson RE, Tatham RL. *Análise multivariada de dados*. 5th ed. Porto Alegre: Bookman; 2005. p. 380-419.
23. Bakolis I, Hooper R, Thompson RL, Shaheen SO. Dietary patterns and adult asthma: population-based case-control study. *Allergy*. 2010;65(5):606-15.
24. Hooper R, Heinrich J, Omenaas E, Sausenthaler S, Garcia-Larsen V, Bakolis I, et al. Dietary patterns and risk of asthma: results from three countries in European Community Respiratory Health Survey-II. *Br J Nutr*. 2010;103(9):1354-65.
25. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. *Vigitel Brasil 2014: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2015.
26. Lee SC, Yang YH, Chuang SY, Liu SC, Yang HC, Pan WH. Risk of asthma associated with energy-dense but nutrient-poor dietary pattern in Taiwanese children. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2012;21(1):73-81.
27. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1109-17.
28. Bidad K, Anari S, Tavasoli S, Nazemi L, Moayeri H. Dietary intakes in asthmatic and non-asthmatic female pupils of Tehran. *Acta Med Iran*. 2011;49(7):468-71.
29. Gupta KB, Verma M. Nutrition and Asthma. *Lung India*. 2007;24(3):105-14.
30. Uddenfeldt M, Janson C, Lampa E, Leander M, Norbäck D, Larsson L, et al. High BMI is related to higher incidence of asthma, while a fish and fruit diet is related to a lower – Results from a long-term follow-up study of three age groups in Sweden. *Respir Med*. 2010;104(7):972-80.
31. D'Innocenzo S, Matos SM, Prado MS, Santos CA, Assis AM, Cruz AA, et al. Dietary pattern, asthma, and atopic and non-atopic wheezing in children and adolescents: SCAALA study, Salvador, Bahia State, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2014;30(9):1849-60.
32. Wood LG, Garg ML, Powell H, Gibson PG. Lycopene-rich treatments modify noneosinophilic airway inflammation in asthma: proof of concept. *Free Radic Res*. 2008;42(1):94-102.
33. Soutar A, Seaton A, Brown K. Bronchial reactivity and dietary antioxidants. *Thorax*. 1997;52(2):166-70.
34. La Vecchia C, Decarli A, Pagano R. Vegetable consumption and risk of chronic disease. *Epidemiology*. 1998;9(2):208-10.
35. Romieu I, Varraso R, Avenel V, Leynaert B, Kauffmann F, Clavel-Chapelon F. Fruit and vegetable intakes and asthma in the E3N study. *Thorax*. 2006;61(3):209-15.
36. Wood LG, Gibson PG. Dietary factors lead to innate immune activation in asthma. *Pharmacol Ther*. 2009;123(1):37-53.
37. Willers SM, Devereux G, Craig LC, McNeill G, Wijga AH, Abou El-Magd W, et al. Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children. *Thorax*. 2007;62(9):773-9.
38. Shaheen SO, Sterne JAC, Thompson RL, Songhurst CE, Margetts BM, Burney PGJ. Dietary Antioxidants and Asthma in Adults: Population-based Case-Control Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1823-8.

Received: Nov 03, 2020

Accepted: May 26, 2021

AN ANALYSIS OF THE COMPLETENESS OF REFERRAL FORMS AND CASES EVALUATED BY AN ORAL MEDICINE SPECIALIZED SERVICE

Bianca Dutra Guzenski¹, Thiago Tomazetti Casotti¹, Jessica Rodriguez Strey¹,
Manoela Domingues Martins¹, Pantelis Varvaki Rados¹, Vinicius Coelho Carrard¹

ABSTRACT

Introduction: Oral lesions are present in approximately 30% of the population worldwide. Although the mouth is an anatomical region that can be easily accessed for direct visual examination, most dentists or dental surgeons have reported difficulties in the diagnosis and management of oral diseases. The primary aim of this study was to assess the completeness of referral forms of the patients referred by dentists from the primary care basic health units to an Oral Medicine service. The secondary aim was to analyze if the complexity of the cases justify the referral to a specialist.

Methods: Data from 131 referral forms of patients referred from June 2014 to April 2016 were retrieved from the records. The referral's completeness analysis comprised two stages. Stage 1 mainly comprised patient and applicant's information. In the Stage 2, the documents were scored according to amount of information, including the description of the lesion characteristics and the procedures required for the patients' diagnosis and management. The referral was considered justifiable if some procedures not available at primary care were required for diagnosis or treatment.

Results: Five (9.8%) referral forms were considered well filled. Diagnosis agreement was 71.4%. Regarding the need of referral, 40.6% of the cases (n = 50) could be settle at the primary care.

Conclusion: In conclusion, few referral forms had high-quality information and the many cases could be managed at primary care health services.

Keywords: *Referral and consultation; Primary healthcare; Dentistry; Oral medicine; Public health*

Clin Biomed Res. 2021;41(4):283-290

¹ Patologia bucal, Departamento de Odontologia Conservadora, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Corresponding author:

Vinicius Coelho Carrard
vccarrard@gmail.com
Departamento de Odontologia Conservadora, Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Rua Ramiro Barcelos, 2492/503
90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

INTRODUCTION

Oral lesions are present in approximately one-third of the population worldwide¹⁻³. The buccal cavity is an anatomical region that can be easily accessed for direct visual examination⁴. However, 85% of dental surgeons have reported difficulties in the diagnosis and management of oral diseases⁵. This is partly because of either the lack of practice during the training period or the lack of interest in seeking activities to update their knowledge and skills this area⁵⁻⁸. Consequently, large numbers of patients are referred to specialists for consultation.

The Brazilian Unified Health System (SUS) is based on healthcare units with different levels of complexity. The patients' flow through the different levels is coordinated by a network of services, aiming to guarantee their access to comprehensive and continuous healthcare. In this system, the primary level represents the first contact of the population with the healthcare system. It is assumed that cases requiring more sophisticated resources and/or the evaluation of specialists might be referred to specialized services that are characterized for secondary care. This flow requires filling out a document with information about the case, which is known as the referral form⁹⁻¹³.

Even though no consensus exists regarding the amount of information required for an ideal referral form, the basic content includes information on the professional, the patient, and the characteristics of the lesion in question¹⁴. Several studies have shown that the information available in these documents is of poor quality, which hampers the agility and problem-solving capacity of the specialized services¹⁵⁻¹⁹. Therefore, the primary objective of this study was to analyze the completeness of the referral forms pertaining to the cases referred to a dental specialty center in the southern region of Brazil. The secondary objective was to analyze the types of cases referred and evaluate whether their complexity justified the assessment by a specialist.

METHODS

Study design and sample

This cross-sectional analytical study accounted with referral forms of patients referred to Oral Medicine specialized center of our Institution. This specialized service is one of the 5 secondary care units that receives patients from the primary health care in Porto Alegre, the capital of Rio Grande do Sul State (Southernmost State of Brazil). The primary health care is the first line of public health services and is comprised by approximately 133 health basic units distributed along the municipality.

The sample was collected from the patient's records in the database of the dental specialties center based in Federal University of Rio Grande do Sul. This convenience sample comprised all referral forms from June 2014 to April 2016 ($n = 174$) and the respective patient records were collected for analysis. To date, the number of referrals to that service ranges from 10 to 17 by month. Data related to the referral forms were retrieved and entered a database. The present study protocol was submitted to and approved by the local Research Committee (protocol no. 18.980).

Classification criteria

Analysis of the completeness of referral forms

The criteria to define the referral forms as complete or incomplete were based on previous studies^{14,20,21}. The analysis of the completeness of the referral forms comprised two stages:

Stage 1 consisted of personal data of the requesting professional and the patient (name and address), reason for referral or main complaint, legibility of the letter and the date of referral. At this point, all information should be present for the document to go to Stage 2 of analysis. Unlike the studies that supported this methodology, the telephone number and the email address of the applicant were not considered because

their low frequency would compromise the transition of most referral forms to Stage 2.

Stage 2 consisted of additional patient data and lesion characteristics, to which points were attributed as follows: age of the patient (1 point), patient's telephone number (1 point), risk factors (2 points), previous treatments (1 point), description of the lesion (color, site, elementary lesion, size, texture/surface, margin; 1 point each). The document that scored 5 points or more was considered adequately filled. Medical history, diagnostic hypothesis, time of lesion progression, habits, and complementary exams performed before the referral, and need for urgency were considered additional information and did not add points.

Analysis of care records

The cases referred were analyzed using the information retrieved from the patient care records. Information such as waiting time for care, time of lesion progression that justified the referral and clinical diagnosis suggested by the team of specialists were recorded. In addition, the agreement between the clinical diagnosis of the primary care professional and the clinical diagnosis of the specialist was evaluated.

Subsequently, it was evaluated if the degree of complexity of the cases justified the referral or if its management would have been possible in the primary care. This analysis was based on the type of procedure required to establish the diagnosis or to manage the condition, because radiographic examinations, biopsies and other surgical procedures, or some treatments such as sclerotherapy are not offered in primary care and at diagnosis, taking into account that some benign diseases can be treated by the general dental surgeon and that variations from the normal pattern do not characterize diseases.

Statistical analysis

The categorical variables were described as absolute frequency and percentage relative frequency. The software used for statistical analysis was PASW version 18.0.

RESULTS

A total of 131 referral forms and corresponding care records were analyzed. The mean age of the patients was 48.2 ± 19.9 years, ranging from 0 to 84 years. Most patients referred were female ($n = 97$, 73.5%). Forty-three referral forms were excluded from the final sample of this study because of the patients' non-attendance for appointments.

Analysis of referral form completeness

Table 1 shows the frequency of all information concerning Stage 1 in the referral forms. Most of the

personal data was well filled. The data with the highest percentage of presence was the patient's name ($n = 131$, 100.0%), whereas the data with the lowest percentage was the reason for referral obtained ($n = 68$, 51.9%). A total of 51 forms (38.9%) included all the items referring to Stage 1 and advanced to Stage 2 of the analysis.

Table 1: Frequency of data provided for Stage 1.

Variable	n	%
Patient name		
Yes	131	100.0
No	0	0.0
Patient address		
Yes	113	86.2
No	18	13.8
Name of the professional		
Yes	121	92.4
No	10	7.6
Address of the professional		
Yes	123	93.9
No	8	6.1
Date		
Yes	128	97.7
No	3	2.3
Main complaint		
Yes	68	51.9
No	63	48.1
Legibility		
Yes	120	91.6
No	11	8.4

The analysis of the data completeness of the referral forms in Stage 2 is presented in Table 2. Age and telephone number were the most frequently filled data ($n = 51$, 100%) in the referral forms analyzed in this stage. Data regarding elementary lesions was found in less than half of the forms ($n = 18$, 35.29%). Among the other characteristics of the lesions, location was the most described ($n = 48$, 94.1%) and the margin of the lesion was described in one referral form (2.0%). Only 3.8% ($n = 5$) of the analyzed referral forms contained sufficient data to be considered as well filled in Stage 2. The separate evaluation of potentially malignant disorders and malignant lesions showed that 12 referrals out of 14 were poorly filled in Table 3. Of these, seven did not include a diagnostic hypothesis.

Table 2: Frequency of data analyzed in Stage 2.

Variable	n	%
Patient age		
Yes	51	100.0
No	0	0.0
Patient telephone number		
Yes	48	94.1
No	3	5.9

Continues...

Table 2: Continuation

Variable	n	%
Risk factors		
Yes	9	17.6
No	42	82.4
Previous treatments		
Yes	6	11.8
No	45	88.2
Lesion description		
Elementary lesion		
Yes	18	35.3
No	33	64.7
Site		
Yes	49	96.1
No	2	3.9
Color		
Yes	12	23.5
No	39	76.5
Size		
Yes	7	13.7
No	44	86.3
Texture/surface		
Yes	7	13.7
No	44	86.3
Margin		
Yes	1	2.0
No	50	98.0

Table 3: Summary of the evaluation of referral forms of potentially malignant and malignant cases and waiting time for care.

Variable	Completeness of referral form	Clinical impression	Waiting time for care (days)
Actinic cheilitis	Poor	Right	5
Lichen planus	Poor	Not informed	9
	Poor	Not informed	16
	Poor	Not informed	5
	Poor	Right	16
	Poor	Right	8
	Poor	Not informed	5
Leukoplakia	Poor	Not informed	11
	Complete	Not informed	16
	Complete	Not informed	7
	Poor	Right	12
	Poor	Right	16
Squamous cell carcinoma	Poor	Not informed	13
Lymphoma	Poor	Not informed	9

Additional data

We also recorded the frequency of some additional information that was not part of the criteria used for assessing the completeness of the forms. Twenty-five referral forms (19.08%) contained the telephone number of the professionals responsible for the referral. In 123 cases (93.89%), there was information regarding the professional category, with the majority of applicants ($n = 120$, 97.56%) being dental surgeons. Physicians were responsible for three referrals (2.43%). Regarding data obtained during the anamnesis, we observed that 28 forms (22.1%) included the patient's medical history. The clinical impression or diagnostic hypothesis of the

applicant was present in 64 referral forms (48.9%). In addition, only one form (0.76%) mentioned the requirement for urgent care.

Analysis of dental records

The analysis of the dental records showed an average waiting time for care of $13.8 (\pm 34.6)$ days at the Dental Specialties Center. Information regarding the time of lesion progression was presenting 38 (29.0%) of the referral forms, whereas the same information was provided in 84 (64.12%) records. We observed that 65.4% of the patients had lesions in the mouth for more than two months. These data are depicted in Figure 1.

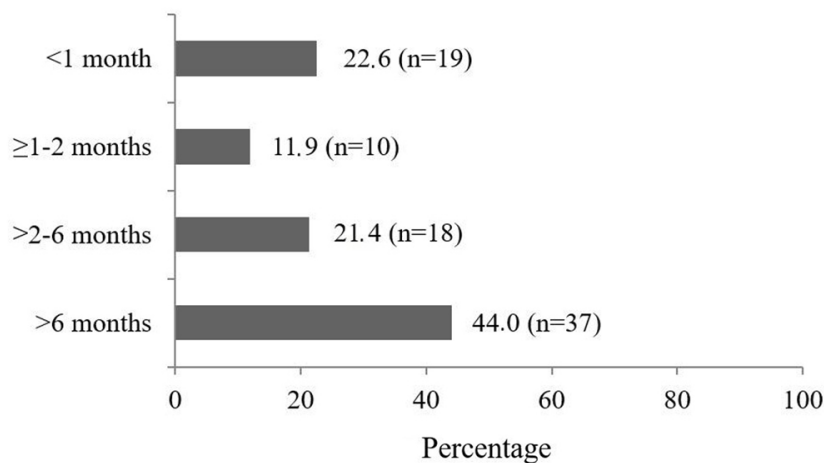


Figure 1: Time of lesion progression ($n = 84$, data not available = 47).

The most frequent findings were as follows: non-neoplastic proliferative lesions (NNPP; $n = 29$, 22.14%); no lesion/scar tissue ($n = 9$, 6.9%); fibroma ($n = 9$, 6.9%); recurrent aphthous ulcerations/traumatic ulcers ($n = 7$, 5.3%); candidiasis ($n = 6$, 4.5%); lichen planus ($n = 6$, 4.5%); chronic nibbling/frictional keratosis ($n = 5$, 3.8%); mucocoele ($n = 5$, 3.8%); and leukoplakia ($n = 5$, 3.8%). In the study period, only one case (0.8%) of squamous cell carcinoma was recorded. The NNPP included inflammatory hyperplasia ($n = 24$, 18.3%); pyogenic granuloma ($n = 2$, 1.5%); peripheral ossifying fibroma ($n = 1$, 0.8%); and giant cell lesion ($n = 2$, 1.5%).

The diagnostic concordance was calculated on the basis of 62 (47.3%) referral forms in which the applicants had informed of their diagnostic impression. Among these, concordance was observed in 45 cases (72.9%).

Patient referral was because of variations from the normal pattern ($n = 8$, 6.1%) and problems not related to stomatology in two patients (one case of bruxism

and one case of third molar extraction). The normality variations observed were as follows: four cases of torus/exostosis (3.1%), two cases of varicosities (1.5%), and two cases of Fordyce granules (1.5%).

In addition, the analyses of the patients' records showed that 37 patients (28.2%) had 47 lesions that had not been described in the referral forms. Among these, the most frequent lesions were candidiasis ($n = 9$, 19.1%); inflammatory hyperplasia ($n = 6$, 12.7%); actinic cheilitis ($n = 6$, 12.7%); traumatic lesion ($n = 5$, 10.6%); and vascular change/hemangioma ($n = 4$, 8.5%). Notably, one patient (2.1%) who demonstrated lichen planus did not have this information included in the referral form.

Analysis of the requirement for referral

The complementary exams used for assessing the requirement for referral were as follows (Figure 2): biopsy and/or surgical procedure ($n = 61$, 47.3%) and requirement for radiographic examination ($n = 13$, 10.1%).

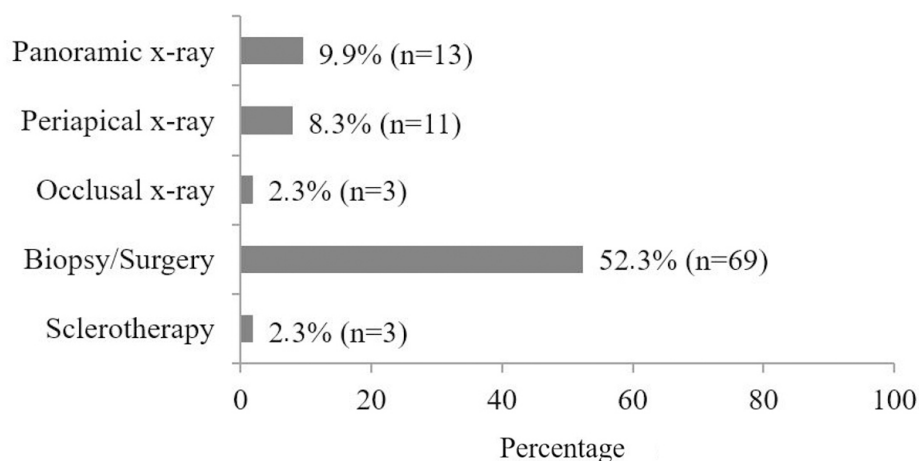


Figure 2: Complementary exams/procedures considered to define need for referral.

After analyzing the cases and considering that these resources are not available in primary care, 80 cases (61.1%) were deemed highly complex. In addition, the following cases did not require the complementary exams mentioned above were also deemed worthy of referral because of the difficulty faced in diagnosis or treatment: lichen planus (n = 5, 3.9%); burning mouth syndrome (n = 2, 1.5%); and actinic cheilitis (n = 1, 0.8%).

The analysis of the clinical diagnoses obtained from the care records showed that 51 cases (38.9%) could have been handled in primary care. These included the following: no lesion/scar tissue, recurrent aphthous ulcerations/traumatic ulcers, candidiasis, chronic nibbling/frictional keratosis, variations from the normal pattern, bruxism, requirement for third molar extraction, tongue coating (n = 1), and geographic tongue (n = 1).

DISCUSSION

In this study, we aimed to analyze the amount and quality of the information provided in the referral forms of patients who were referred to a service specialized in stomatology in a dental school of Brazil. In line with the findings of related studies in the literature^{22,23}, the findings of this study confirm that referral forms has a lack of information provided by the applicant. Consequently, the services face difficulty in prioritizing the most important cases, including cases of oral cancer²⁴. In addition, we noted that almost forty percent of the cases referred to the service in this study were not very complex and did not require sophisticated resources. This study is significant because the southern region of Brazil has a high mortality rate due to oral cancer²⁵. Also, Brazil is one of the countries with the lowest survival rate for this disease²⁵, and there is a lack of studies focusing on this problem.

The analysis of the completeness of the forms was based on two stages. Stage 1 focused on personal information that showed that the forms were reasonably complete, which is in accordance with the report by White et al.¹⁵. Conversely, the low frequency of the applicant's telephone number (criteria recommended by White et al., but not considered in the present analysis) represents a potential problem because that is the best form of communication between healthcare providers from different care levels²⁶. Chief complaint was present in approximately 50% of the referrals. This information varies considerably in the previous studies^{15,2} ranging from 32,2 to 98,9. In this sense, it is important to emphasize that knowing the reason that motivates the referral for face-to-face consultation is essential for define level of priority and for the specialist's diagnostic reasoning.

Less than 50% of the referral letters had the required information to advance to Stage 2. In this stage, the documents presented low quality in terms of lesion description (elementary lesion, color, and size), risk factors and previous treatment, reinforcing the findings observed previously^{15,22}. Site was the most frequent information among clinical data, corroborating the findings obtained by Navarro et al.²¹. The lack of information on lesions' clinical appearance may be related to gaps of knowledge on oral lesions' diagnosis⁷. The absence of clinical impression in less than a half of the referrals also reinforces this assumption. Some reasons could be raised to explain that finding. In general, dentists do not perceive properly trained to diagnose and treat oral lesions^{5,6,15,27}. Moreover, some professionals are not willing to update their knowledge on these topics^{5-8,15,28}. Finally, some dentists assume that a full description does not contribute in the specialist evaluation¹⁵. Among those who included their clinical impression in the referral form, 73% were in accordance with the final diagnosis rendered by the specialist after full evaluation.

Most cases correspond to non-neoplastic proliferative processes, fibroma, recurrent aphthous stomatitis/traumatic ulcers, candidiasis and lichen planus. These findings resemble those seen in previous studies assessing cases evaluated at specialized services²⁹⁻³¹.

About a third of the evaluated patients had lesions that were not described in the referral letters, including candidiasis, inflammatory hyperplasia, and actinic cheilitis. However, it is not clear if the applicant had detected those lesions or undervalued them. Taking this finding into account, it should be reinforced that the dental practitioner must conduct the full oral examination, regardless the chief complaint, particularly because some high-risk lesions are painless³².

This study aimed to assess whether cases referred to specialized care were complex enough for that decision or whether they could have been managed in primary healthcare. More than 40% of the cases were easy to manage because they were resolved through drug treatment, follow-up or were part of the group of normality variations. The last group probably represented irritative lesions that regressed before the appointment with the specialist.

The other evaluated cases were considered complex, requiring procedures not available in primary healthcare, such as biopsies and surgical procedures. Nevertheless, most of these cases comprised small sized benign neoplasms and NNPP, whose diagnosis and treatment evolve a surgical procedure comparable to a tooth extraction. Hence, depending on previous training, self-efficacy and technical conditions, those cases could be feasible at primary health services, considered relatively treatable from the surgical point of view. This result can be explained by the dental surgeons' preference for referring cases like these and their insecurity in performing biopsies. This is because, among other reasons, it involves decisions regarding the ideal area from which to obtain samples, depth of incision, and amount of tissue to be collected. In this sense, dental surgeons seem to be unprepared due to lack of training during the course and difficulty in interpreting results⁵.

Information regarding lesion progression time is fundamental in the differential diagnosis of oral lesions because potentially malignant disorders and malignant lesions usually progress rapidly. In such cases, early diagnosis is essential for achieving a better prognosis²⁴. More than 65% of the cases evaluated in the present study had progressed for more than two months. Although it was not possible to ascertain this time because of the retrospective nature of the study, several factors contributed to a delay in diagnosis. These include delay by the patient in seeking care³³ and delays related to the professionals or the referral system²⁴. Fortunately, the cases of potentially malignant disorders and malignant lesions

in the present study had a maximum of 16 days of progression. In contrast, in seven cases the patients presented potentially malignant disorders (six cases of actinic cheilitis and one case of lichen planus) that had not been described in the referral forms.

This study had limitations inherent to a retrospective study, such as the lack of standardization in the way information is registered in care records and the impossibility of clarifying questions that arise as different documents are analyzed. In addition, because the sample was obtained from a dental school, it is not possible to extrapolate the findings and make an inference regarding dentistry specialty centers of the healthcare network.

The findings of this study showed that the large number of referrals and lack of information in the referral forms can lead to delays in appointments and, consequently, delayed diagnoses. The referral queue could be reduced if less complex cases were managed at primary care, which could become the evaluation of high risk cases (oral leukoplakia and squamous cell carcinoma, for instance) faster. This goal would be accomplished with continuing education actions, which could improve diagnostic skills, clinical decision-making skills, and communication between different levels of healthcare services. With respect to the information system, Corwin and Bolter¹⁴ suggest that the feedback provided by the specialists to the applicants could contribute toward improving the quality of referral forms, which is more effective than the implementation of electronic forms. Another strategy that has been discussed is the implementation of a template for describing lesions³⁴. Although valid, it seems critical to adopt this strategy in view of the wide range of lesions affecting the maxillomandibular complex, as well as the difficulties perceived by professionals on lesions' description¹⁴.

Primary and secondary care professionals should collaboratively work for improving patient referral methods and, consequently, care flow at the different levels³⁵. These issues should be a priority for health managers, as malfunctions in these flows entail unnecessary costs and compromise the quality of care. The referral forms sent to specialized centers containing information of poor quality that results in the delayed diagnoses of various diseases. Continued training, feedback provision, and collaboration among the different levels of healthcare can mitigate this problem.

Note

The presented study was presented in the 34th Brazilian Society for Dental Research in Campinas/SP and in the 37th Scientific week of Hospital de Clínicas de Porto Alegre in Porto Alegre. Both events took place in September 2017.

REFERENCES

- Chandroth SV, Venugopal HK, Puthenveetil S, Jayaram A, Mathews J, Suresh N, et al. Prevalence of oral mucosal lesions among fishermen of Kutch coast, Gujarat, India. *Int Marit Health*. 2014;65(4):192-8.
- Shulman JD, Beach MM, Rivera-Hidalgo F. The prevalence of oral mucosal lesions in U.S. adults: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Am Dent Assoc*. 2004;135(9):1279-86.
- Mathew AL, Pai KM, Sholapurkar AA, Vengal M. The prevalence of oral mucosal lesions in patients visiting a dental school in Southern India. *Indian J Dent Res*. 2008;19(2):99-103.
- MacPherson LM, McCann MF, Gibson J, Binnie VI, Stephen KW. The role of primary healthcare professionals in oral cancer prevention and detection. *Br Dent J*. 2003;195(5):277-81.
- Ergun S, Ozel S, Koray M, Kürklü E, Ak G, Tanyeri H. Dentists' knowledge and opinions about oral mucosal lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009;38(12):1283-8.
- McCann PJ, Sweeney MP, Gibson J, Bagg J. Training in oral disease, diagnosis and treatment for medical students and doctors in the United Kingdom. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2005;43(1):61-4.
- Diamanti N, Duxbury AJ, Ariyaratnam S, Macfarlane TV. Attitudes to biopsy procedures in general dental practice. *Br Dent J*. 2002(10);192:588-92.
- Saleh A, Yang YH, Wan Abd Ghani WM, Abdullah N, Doss JG, Navonil R, et al. Promoting oral cancer awareness and early detection using a mass media approach. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(4):1217-24.
- Brasil. Lei nº 8.808, de 19 de setembro de 1990: dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 1990;1:18055.
- Campos GWS, Minayo MCS, Akerman M, Drumond M Jr, Carvalho YM, editors. *Tratado de saúde coletiva*. 2nd ed. São Paulo: Hucitec; 2012.
- Mendes EV. *As redes de atenção à saúde*. 2nd ed. Brasília, DF: Organização Pan-Americana da Saúde; 2011.
- Starfield B. *Primary care: balancing health needs, services and technology*. New York: Oxford University Press; 1998.
- World Health Organization. *Declaration of Alma Ata*. International conference on primary health care, Alma-Ata, USSR, 6-12 September 1978. Geneva: WHO; 1978.
- Corwin P, Bolter T. The effects of audit and feedback and electronic referrals on the quality of primary care referral letters. *J Prim Health Care*. 2014;6(4):324-7.
- White DA, Morris AJ, Burgess L, Hamburger J, Hamburger R. Facilitators and barriers to improving the quality of referrals for potential oral cancer. *Br Dent J*. 2004;197(9):537-40.
- Navarro CM, Onofre MA, Spoto MR. Referral letters in oral medicine: an approach for the general dental practitioner. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2001;30(5):448-51.
- Coulter A, Noone A, Goldacre M. General practitioners' referrals to specialist outpatient clinics. I. Why general practitioners refer patients to specialist outpatient clinics. *BMJ*. 1989;299(6694):304.
- Jenkins RM. Quality of general practitioner referrals to outpatient departments: assessment by specialists and a general practitioner. *Br J Gen Pract*. 1993;43(368):111-3.
- Mayor S. More than 90% of urgent cancer referrals seen within two weeks. *BMJ*. 2001;323(7313):591.
- Bjorkeborn M, Nilsson H, Anderud J. Quality of oral surgery referrals and how to improve them. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2017;15(9):111-6.
- Navarro CM, Miranda IA, Onofre MA, Spoto MR. Referral letters in oral medicine: standard versus non-standard letters. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2002;31(5):537-43.
- Ibiyemi O, Ibiyemi T. Quality and contents of referral letters from peripheral health centers to the dental centre of a teaching hospital, southwestern Nigeria. *Acta Odontol Scand*. 2012;70(2):165-8.
- Onyango JF, Macharia IM. Delays in diagnosis, referral and management of head and neck cancer presenting at Kenyatta National Hospital, Nairobi. *East Afr Med J*. 2006;83(4):85-91.
- Borges DM, Sena MF, Ferreira MA, Roncalli AG. Mortality for oral cancer and socioeconomic status in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2009;25(2):321-7.
- Petersen PE. Oral cancer prevention and control – the approach of the World Health Organization. *Oral Oncol*. 2009;45(4-5):454-60.
- López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Martínez-Beneyto Y, Seoane-Leston J. Influence of years of professional experience in relation to the diagnostic skill of general dental practitioners (GDPs) in identifying oral cancer and precancerous lesions. *Int Dent J*. 2008;58(3):127-33.
- van Beek JH, Hoogstraten J. Dentists' opinion about their dental education from 1997 to 2004 in Amsterdam, The Netherlands. *Ned Tijdschr Tandheelkd*. 2006;113(10):397-400.
- Haberland CM, Allen CM, Beck FM. Referral patterns, lesion prevalence, and patient care parameters in a clinical oral pathology practice. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999;87(5):583-8.
- Farah CS, Simanovic B, Savage NW. Scope of practice, referral patterns and lesion occurrence of an oral medicine service in Australia. *Oral Dis*. 2008;14(4):367-75.
- Miller CS, Hall EH, Falace DA, Jacobson JJ, Lederman DA, Segelman AE. Need and Demand for Oral Medicine Services in 1996. A report prepared by the Subcommittee on Need and Demand for Oral Medicine Services, a subcommittee of the Specialty Recognition Committee, American Academy of Oral Medicine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997;84(6):630-4.
- Silverman S Jr. Early diagnosis of oral cancer. *Cancer*. 1988;62(8 Suppl):1796-9.
- Tadbir AA, Ebrahimi H, Pourshahidi S, Zeraatkar M. Evaluation of levels of knowledge about etiology and symptoms of oral cancer in southern Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(4):2217-20.

33. Jafari A, Najafi SH, Moradi F, Kharazifard M, Khami M. Delay in the diagnosis and treatment of oral cancer. *J Dent (Shiraz)*. 2013;14(3):146-50.
34. Zimmermann C, Meurer MI, Lacerda JT, Mello ALSF, Grando LJ. The use of tools to support oral lesion description in oral medicine referrals. *Braz Oral Res*. 2017;31:e93.
35. McCartney M, Ewart P, Scott C. Are there too many referral forms? *BMJ*. 2010;13(341):c6576.

Received: June 22, 2020

Accepted: May 17, 2021

DISTRIBUIÇÃO TEMPORAL DOS CASOS E DA MORTALIDADE INFANTIL POR SÍFILIS CONGÊNITA NAS CINCO REGIÕES GEOGRÁFICAS DO BRASIL ENTRE 2009 E 2018

TEMPORAL DISTRIBUTION OF CASES AND OF INFANT MORTALITY FROM CONGENITAL SYPHILIS IN THE FIVE GEOGRAPHICAL REGIONS OF BRAZIL BETWEEN 2009 AND 2018

Fernando Maia Coutinho¹, Yuri Fadi Geha¹, Luzivan Costa Reis², Wesley Luciano Kaizer³, Tiago Arantes⁴, Carolina Bastos Brega⁵

RESUMO

Introdução: No mundo, estima-se que cerca de 1,8 milhões de gestantes estejam infectadas por sífilis, apesar de apenas 10% desse valor sejam diagnosticados e devidamente tratados. Nesse sentido, o presente estudo tem por objetivo descrever a evolução temporal da incidência dos casos e das taxas de mortalidade por sífilis congênita (SC) em menores de 1 ano, bem como comparar o impacto dessa mortalidade por regiões do Brasil, entre 2009 e 2018.

Métodos: Trata-se de um estudo ecológico, retrospectivo, com dados do Sistema de Informação e Agravos de Notificação (SINAN), Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC).

Resultados: A incidência de SC em indivíduos menores de 1 ano apresentou um acréscimo de 328,57% nas taxas notificadas entre 2009 (2,1/1.000) e 2018 (9/1.000). A média anual de incidência (β_1) por SC foi de 0,80 (IC95% 0,75–0,86; $p=0,00006$), com um coeficiente de determinação (R^2) igual a 0,99%. A variação média da taxa de mortalidade por SC (β_1) foi 0,006/1.000 (IC95% 0,005–0,008; $p=0,00004$, $R^2 = 0,93\%$). A região Sudeste apresentou a maior proporção de mortalidade pela doença entre menores de 1 ano por SC, com 43,14% dos óbitos.

Conclusão: Foi observada uma correlação positiva da incidência e da mortalidade por SC entre menores de 1 ano no Brasil ao longo dos anos analisados, sendo perceptível elevadas taxas entre as cinco regiões geográficas, sugerindo a necessidade de maior atenção à triagem no pré-natal e melhorias na capacitação dos serviços de saúde.

Palavras-chaves: Sífilis congênita; Mortalidade infantil; Distribuição temporal

ABSTRACT

Introduction: Worldwide, it is estimated that about 1.8 million pregnant women are infected with syphilis, although only 10% of them are diagnosed and treated appropriately. Therefore, the present study aims to describe the temporal evolution of the incidence of cases of and mortality rates from congenital syphilis (CS) in children younger than 1 year, as well as to compare the impact of this mortality by regions of Brazil between 2009 and 2018.

Methods: This is an ecological, retrospective study, with data from the Information System and Notifiable Diseases (SINAN), Mortality Information System (SIM) and the Information System on Live Births (SINASC).

Results: The incidence of CS in individuals younger than 1 year showed an increase of 328.57% in the rates recorded between 2009 (2.1/1,000) and 2018 (9/1,000). The mean

Clin Biomed Res. 2021;41(4):1-8

1 Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Pará. Belém, PA, Brasil.

2 Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

3 Departamento de Informática, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

4 Centro de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Londrina. Londrina, PR, Brasil.

5 Faculdade de Medicina, Centro Universitário do Pará. Belém, PA, Brasil.

Autor correspondente:

Yuri Fadi Geha
yuri.geha@ics.ufpa.br
Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Pará
Rua Augusto Corrêa, 01
66075-110, Belém, PA, Brasil.

annual incidence (β_1) per CS was 0.80 (95% confidence interval [95%CI] 0.75-0.86; $p = 0.0006$), with a coefficient of determination (R^2) equal to 0.99%. The mean variation in mortality rate from SC (β_1) was 0.006/1,000 (95%CI 0.005-0.008; $p = 0.00004$, $R^2 = 0.93\%$). The southeast region had the highest proportion of mortality from the disease among children younger than 1 year due to CS, with 43.14% of deaths.

Conclusion: There was a positive correlation between incidence of and mortality from CS among children younger than 1 year in Brazil over the years analyzed, with high rates in the five geographic regions, suggesting the need for greater attention to prenatal screening and improvements in the training of health service professionals.

Keywords: Congenital syphilis; Infant mortality; Temporal distribution

INTRODUÇÃO

A sífilis é ocasionada por uma bactéria denominada de *Treponema Pallidum*, pertencente ao gênero *Treponema* e à família *Treponemataceae*, sendo a espécie *Treponema pallidum*, subespécie *pallidum*, responsável por sua patologia¹. A transmissão deste patógeno pode ocorrer tanto por uma via horizontal (relações sexuais), a partir do contato com lesões características contagiantes, como a úlcera genital indolor (cancro duro), quanto por via vertical (sífilis congênita), existindo, entretanto, a possibilidade de transmissão em meio a vias indiretas (objetos perfurantes, cortantes e transfusão sanguínea)^{1,2}.

No mundo, a sífilis apresenta-se de forma reemergente em países desenvolvidos e em elevada incidência nas regiões da América Latina e África³⁻⁵, com estudos indicando que cerca de 1,8 milhões de gestantes no mundo estejam infectadas, embora apenas 10% desse valor seja diagnosticado e devidamente tratado⁶. Assim, diante de tais indicadores, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu estratégias para o enfrentamento da sífilis congênita (SC), atuando de forma reduzir os índices subjacentes à transmissão vertical⁷. Tal iniciativa, associada à Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), estabeleceu como meta, até 2015, alcançar a taxa de incidência de 0,5/1.0 para cada 1.000 nascidos vivos (NV). A meta adotada é a mesma estabelecida pelos Ministérios de Saúde da região, como o Brasil, apesar das formas congênita e adquiridas em gestantes já apresentarem-se como forma de notificação compulsória desde 1986 e 2005, respectivamente⁸⁻¹¹.

A SC é considerada um indicador de qualidade da assistência pré-natal de uma determinada população, devido à existência de protocolos, triagem sorológica e tratamento de gestantes e seus respectivos parceiros no Sistema Único de Saúde (SUS), possibilitando que tal patologia seja evitável em condições ideais^{12,13}. Contudo, apesar de ser um evento sentinela, a subnotificação de casos no Brasil é presente e alarmante¹⁴, apresentando, entre 1998 e 2012, um quantitativo superior a 80.000 mil casos de SC em indivíduos menores de 1 ano, o que representa, estatisticamente, uma taxa de 3,3/1.000 NV em 2011, valor seis vezes superior ao determinado pela OPAS^{6,15}.

Estima-se que cerca de 40% dos casos de transmissão congênita estejam relacionados a três desfechos principais: óbito perinatal (óbito fetal—tempo de gestação maior ou igual a 22 semanas + óbito neonatal—tempo de vida de 0 a 6 dias), natimorto e aborto espontâneo¹⁶. Dessa forma, a inclusão da sífilis como Infecção Sexualmente Transmissível (IST) de notificação compulsória representa uma importante medida da vigilância em saúde para a contenção dos impactos ocasionados tanto pela sífilis em gestantes quanto pela SC, transmitida seja por via transplacentária ou de forma direta pelo parto.

Desse modo, considerando os impactos ocasionados pelos casos de SC para o sistema de saúde do país e a necessidade de dados quantitativos para o planejamento e implementação de medidas de controle por agentes de saúde, o presente estudo tem por objetivo descrever a evolução temporal da incidência dos casos e das taxas de mortalidade por sífilis congênita (SC) em menores de 1 ano, bem como comparar o impacto dessa mortalidade por regiões do Brasil, entre 2009 e 2018.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo ecológico, retrospectivo, referente à incidência e às taxas de mortalidade ocorridos por SC entre menores de 1 ano de idade no Brasil, entre o período de 2009 a 2018. Os dados analisados são de casos confirmados e registrados no Sistema de Informação e Agravos de Notificação (SINAN), no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e no Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC). As ferramentas utilizadas para a verificação dos registros estão disponíveis em: <http://www2.datasus.gov.br/>.

Posteriormente à consecução dos dados, referentes aos gráficos e tabelas, estes foram analisados e tabulados no programa Microsoft Excel®, com auxílio da plataforma TABWIN-DATASUS, programa disponibilizado pelo Ministério da Saúde. Disponível: www.datasus.gov.br

A incidência de SC em crianças menores de 1 ano foi calculada a partir da razão entre o número de novos casos da doença, detectados anualmente, sobre o número de NV, sendo o quociente da

operação multiplicado por 100. A taxa de mortalidade foi calculada, para cada ano, utilizando o número de óbitos registrados pelo SIM como numerador e a população de NV, somada aos óbitos de menores de 1 ano, como denominador, sendo o quociente dessa operação multiplicado por 1.000.

Abaixo, a Tabela 1 e 2 dispõe, respectivamente, a estimativa do número absoluto de NV, de acordo com os dados disponíveis no SINASC, e o número de casos confirmados de SC, segundo dados do SINAN, em crianças menores de 1 ano de idade, entre os anos de análise do estudo e as regiões geográficas do Brasil.

Tabela 1: Estimativa populacional do número de nascidos vivos (NV), segundo período de análise, 2009 a 2018.

Ano do nascimento	Região Norte	Região Nordeste	Região Sudeste	Região Sul	Região Centro-Oeste	Total
2009	310726	865098	1119231	366358	220168	2881581
2010	306422	841160	1123593	369905	220788	2861868
2011	313745	851004	1143741	378093	226577	2913160
2012	308375	832631	1152846	381658	230279	2905789
2013	313272	821458	1147627	386983	234687	2904027
2014	321682	833090	1182949	396462	245076	2979259
2015	320924	846374	1196232	406529	247609	3017668
2016	307526	796119	1127499	391790	234866	2857800
2017	312682	817311	1151832	397604	244106	2923535
2018	319228	836850	1147006	395857	245991	2944932
Total	3134582	8341095	11492556	3871239	2350147	29189619

Tabela 2: Número de casos confirmados de sífilis congênita entre crianças menores de 1 ano por regiões geográficas, segundo período de análise, 2009 a 2018.

Ano do Diagnóstico	Região Norte	Região Nordeste	Região Sudeste	Região Sul	Região Centro-Oeste	Total
2009	764	2058	1809	540	352	5523
2010	633	2300	2989	655	344	6921
2011	792	3223	4121	923	399	9458
2012	1065	4256	5961	1323	644	13249
2013	1297	5063	7019	1764	902	16045
2014	1236	5167	7287	1921	968	16579
2015	1432	6150	8445	2807	1137	19971
2016	1751	6061	9185	3159	1249	21405
2017	2203	7057	10340	3600	1433	24633
2018	2029	7010	9732	3303	1376	23450
Total	13212	48395	67007	20059	8812	157485

A análise da incidência e da mortalidade por SC foi estabelecida a partir de uma regressão linear simples, por meio da seguinte fórmula:

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 X_i + \mu_i$$

Os termos que compõem a expressão possuem os seguintes significados: Y_i é o coeficiente do parâmetro de análise (incidência e mortalidade por SC entre menores de 1 ano) como variável dependente; β_0 expressa a constante do modelo; β_1 refere-se à variação média anual do coeficiente; X_i representa os anos transcorridos como uma variável independente; μ_i representa o erro aleatório. O ajuste dos modelos se deu pelo coeficiente de determinação (R^2) que mede a proporção de variação anual e a significância do modelo (p-valor para o modelo).

ANOVA (Teste F) foi utilizado para comparar a taxa de mortalidade infantil (menores de 1 ano) por SC nas cinco regiões geográficas (Norte, Nordeste, Sul, Sudeste, Centro-Oeste), entre 2009 a 2018. O teste post hoc de Bonferroni's foi aplicado para analisar pares específicos de amostras para dominância estocástica. Foram calculados os coeficientes de correlação de Spearman e Pearson (ρ) entre o número de regiões geográficas e a taxa de mortalidade infantil por SC em crianças menores de 1 ano. Foram consideradas estatisticamente significativas as correlações com valor de $p < 0,05$. Todas as análises foram realizadas pelo Software R, versão 3.6.0 (<https://www.r-project.org/>).

Considerando que este estudo utiliza a disponibilidade de dados públicos secundários, não foram requeridos os Termos de Consentimentos Livres e Esclarecidos (TCLE), pois não há existência de identificação individual. Os dados aqui incluídos referem-se a casos de SC em indivíduos identificados no sistema DATASUS. Todos os indivíduos humanos possuíam registros anônimos nos sites do SINAN/SIM/SINASC. Por tratar-se de um banco de dados obtido em uma base pública, de acesso gratuito (Conselho Nacional de Saúde 2012), a Resolução 466/12 da legislação brasileira não exige a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS

Durante os anos analisados, observou-se um aumento consecutivo da taxa de incidência de SC em indivíduos menores de 1 ano de idade, representado por um acréscimo percentual de 328,57% das taxas notificadas entre os anos de 2009 (2,1/1.000 NV) e 2018 (9,0/1.000 NV). A média de crescimento anual da taxa (β_1) observada no período foi de 0,80 (IC95% 0,75–0,86; $p=0,00006$), com um coeficiente de determinação (R^2) igual a 0,99% (Figura 1). Pode-se observar, também, que o maior aumento na taxa de incidência ocorreu entre os anos de 2016 (7,40/1.000 NV) e 2017 (8,50/1.000 NV).

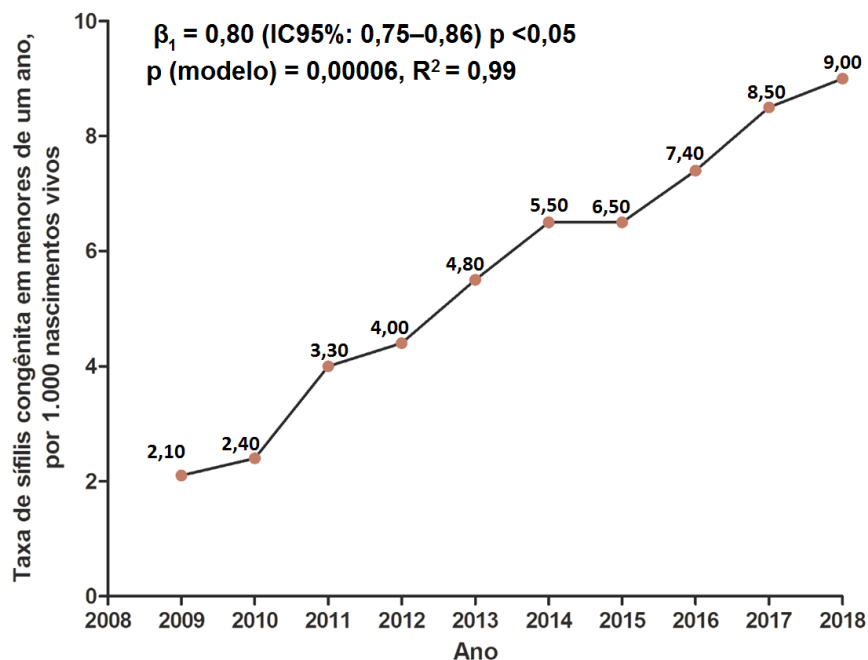


Figura 1: Incidência de SC em indivíduos com idade inferior a 1 ano de idade no Brasil ($n = 1662$), segundo período de análise, 2009 a 2018.

Quanto à taxa de mortalidade da doença em menores de 1 ano, evidenciou-se um crescimento consecutivo entre os anos analisados, percentualmente, correspondente a um aumento de 300%, com 0,002 óbitos/ 1.000 NV em 2009 e 0,08/1.000 NV em 2018. A variação média da taxa de mortalidade (β_1) foi equivalente a 0,06/1.000 NV

(IC95% 0,005–0,008; $p=0,00004$), representada por um coeficiente de determinação (R^2) de 0,93%. Houve, ainda, a apresentação de taxas crescentes até o ano de 2015, seguida por uma queda de 0,01/1.000 NV no ano de 2016, retomando, posteriormente, o coeficiente de 0,08/1.000 NV até o final do estudo (Figura 2).

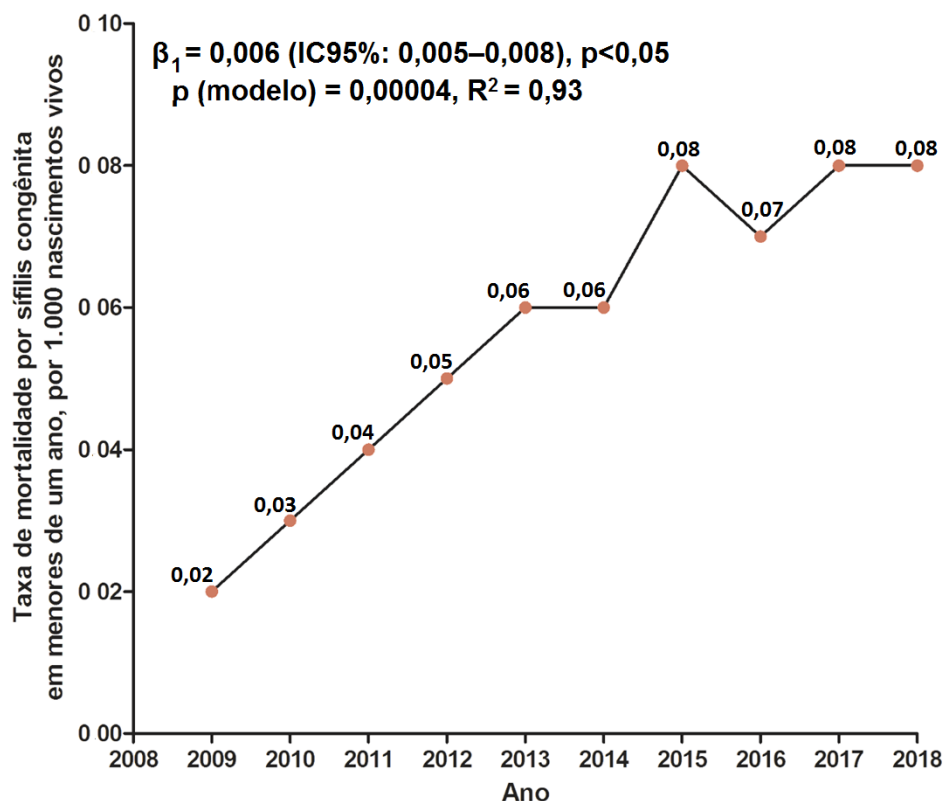


Figura 2: Taxa de mortalidade por SC em indivíduos com idade inferior a 1 ano de idade no Brasil, segundo período de análise, 2009 a 2018.

Entre as regiões brasileiras, foi observado que a região Sudeste apresentou a maior proporção de mortalidade entre menores de 1 ano por SC, com 43,14% dos óbitos notificados pela doença, seguida da região Nordeste (29,66%), Norte (12,15%), Sul (9,69%) e Centro-Oeste (5,35%); Teste F = 47,35;

$R^2 = 0,84$; $p < 0,0001$. Na Figura 3, observa-se que tanto as correlações de Pearson como de Spearman foram estatisticamente significativas para quase todas as regiões, sendo identificado o mesmo coeficiente de determinação ($R^2 = 0,88\%$; 0,54%–0,88%; $p < 0,0001$) entre as regiões Nordeste e Centro-Oeste (Figura 3).

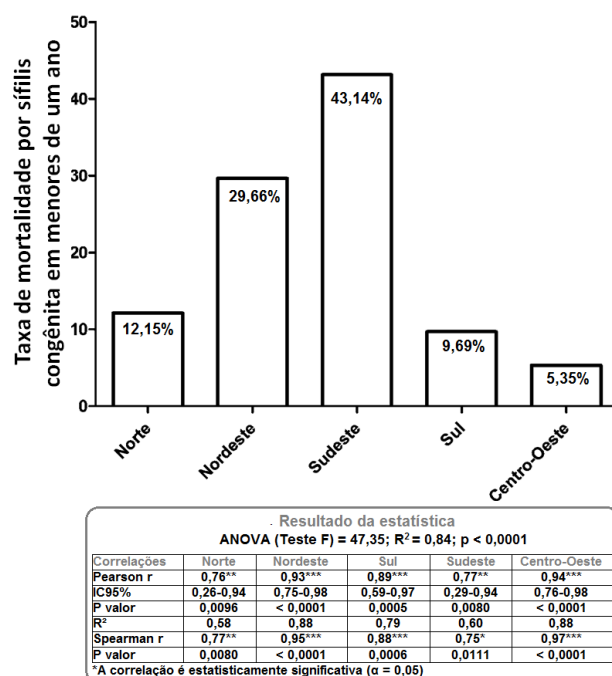


Figura 3: Taxa de mortalidade por SC em menores de 1 ano e correlações entre as regiões do Brasil, 2009 a 2018.

Por fim, foi realizada a análise dos dados por pares de regiões, sendo observada uma diferença estatisticamente significativa entre todos os pares de regiões formados, à exceção dos pares Norte versus Sul (teste de Bonferroni's = 0,75), Norte versus Centro-Oeste (teste de Bonferroni's = 2,08) e Sul versus

Centro-Oeste (teste de Bonferroni's = 1,32). A maior diferença de média encontrada foi entre Sudeste versus Centro-Oeste (valor do teste de Bonferroni's = 11,56; p < 0,05). As diferenças completas de pares nas taxas de mortalidade por SC entre as cinco regiões brasileiras são apresentadas na Figura 3 e Tabela 3.

Tabela 3: Comparações entre pares de regiões e mortalidade por SC em menores de 1 ano, 2009 a 2018.

Teste de Bonferroni's	Diferença/média	Valor do Teste ¹	Resumo ¹
Norte <i>versus</i> Nordeste	-29,10	5,35	***
Norte <i>versus</i> Sudeste	-51,50	9,48	***
Norte <i>versus</i> Sul	4,100	0,75	Não
Norte <i>versus</i> Centro-Oeste	11,30	2,08	Não
Nordeste <i>versus</i> Sudeste	-22,40	4,12	**
Nordeste <i>versus</i> Sul	33,20	6,11	***
Nordeste <i>versus</i> Centro-Oeste	40,40	7,43	***
Sudeste <i>versus</i> Sul	55,60	10,24	***
Sudeste <i>versus</i> Centro-Oeste	62,80	11,56	***
Sul <i>versus</i> Centro-Oeste	7,200	1,32	Não

¹Significância (p < 0,05). * Estatisticamente significativo.

DISCUSSÃO

A partir da análise dos dados coletados, os valores crescentes ao longo do período analisado quanto à taxa de detecção de sífilis em crianças menores de 1 ano, com um aumento percentual de percentual

de 328,57%, alcançando um valor de 9,00/1.000 NV, revelam índices alarmantes da incidência do cenário de sífilis infantil no país. Tal achado demonstra consonância com o levantamento epidemiológico de 1998 a 2014 realizado pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), com um registro

de 104.853 casos de SC em indivíduos menores de 1 ano de idade em território nacional, especialmente na região Sudeste, com 48.015 casos (45,8%), seguido pela região Nordeste com 32.884 casos (31,4%)¹⁷.

Assim, o cenário nacional, especialmente nas regiões Nordeste, Norte e Centro-Oeste, que, historicamente, apresentavam os menores valores nacionais de incidência relacionados a essa patologia, devido à baixa testagem¹⁸, destacam um aumento da notificação dos casos de SC. Sendo esse o resultado de um possível reflexo da melhoria na notificação para essa infecção ao longo do tempo, assim como de avanços na vigilância epidemiológica e de um maior acesso de gestantes ao serviço de pré-natal existente nas Estratégias de Saúde da Família (ESF's)¹⁹.

Em relação à incidência, essa tendência de crescimento de casos notificados vem ocorrendo de forma global, como descrito nos achados de *Read, Christopher* e *Chow* para 31 países²⁰. Tal cenário ocorre principalmente em países de alta renda, demonstrando que a transmissão considerável de casos de SC não é característica dos países com menores índices socioeconômicos, evidenciando a complexidade para a implementação de medidas efetivas para o combate a essa infecção.

Todavia, destaca-se que, embora os índices elevados, tais valores provavelmente encontram-se subnotificados em seus sistemas de registros, pois existem discrepâncias nos valores demonstrados em cada banco de dados. Por exemplo, de acordo com o Boletim Epidemiológico, no ano de 2007, foram notificados 126 casos de sífilis congênita em menores de um ano, todavia, o SINAN demonstrou 130 casos. Enquanto no ano de 2010, o Boletim Epidemiológico apresentou 201 casos e o SINAN apenas 44 registros, evidenciando episódios de inconsistência das informações¹⁴.

Vale ressaltar ainda que a cobertura de assistência ao pré-natal no Brasil é extremamente ampla, possuindo um caráter universal e valores superiores a 90% em muitas regiões do país, apesar da existência de regiões com valores menores, como a região Norte, que apresenta características geográficas e culturais específicas¹⁸. O processo considerado essencial para o sucesso dessa cobertura assistencial, segundo a OMS⁷, trata-se do tratamento em larga escala com o uso de pelo menos uma dose de penicilina Benzatina até a 24ª semana de gestação. Entretanto, embora o quantitativo elevado nos índices de busca e realização pelo pré-natal, tal fato não correspondeu em uma redução de casos SC, por exemplo, evidenciando erros presentes durante esse acompanhamento, como a interpretação equivocada de resultados de exames característicos desse período, afetando a detecção de sífilis materna e de SC, promovendo um aumento da quantidade de diagnósticos apenas no momento do parto^{11,21}.

Durante a verificação da taxa de mortalidade em menores de 1 ano para os casos de SC, é perceptível valores crescentes gradativos ao longo do intervalo determinado, atingindo o seu maior valor ao final do período analisado, de 0,08/1000 NV. Tal aumento da taxa de mortalidade por SC, também é descrito no Boletim Epidemiológico, com taxas de 2,8 por 100 mil NV no ano de 2001, alcançando 5,5 por 100 mil NV em 2013, o fim do período avaliado. Por fim, estudos apontam que SC é um fator impulsionador de casos relacionados à mortalidade perinatal e complicações gestacionais²²⁻²⁴.

Ademais, estudos em diversos contextos indicam falhas diretas durante o manejo de casos de sífilis materna que influenciam diretamente na quantidade elevada de casos de transmissão vertical, considerados evitáveis, quando devidamente diagnosticados e tratados²⁵. Embora cerca de dois terços desse quantitativo sejam casos assintomáticos, existe um impacto da SC na viabilidade fetal destacada pela comparação entre a proporção de casos de óbitos fetais e as principais complicações presentes nesta doença, como a prematuridade e a restrição do crescimento intrauterino, com indicativos de um risco de dez vezes maior de mortalidade a partir da presença da sífilis materna²⁶⁻²⁷. Desse modo, como a SC é um fator sentinela para a descrição da qualidade de assistência pré-natal, tal cenário no país indica a necessidade de melhorias na infraestrutura das unidades de saúde brasileiras, capacitação dos agentes de saúde e uma demanda adequada desse grupo para um acompanhamento integral e adequado para grávidas portadoras de sífilis¹¹.

É preciso salientar, também, os limites do presente estudo ao usufruir de dados secundários, tendo em vista questões intrínsecas a tal análise, como a subnotificação de casos, o preenchimento incompleto dos registros de neonatos e a existência de informações conflitantes ou ignoradas nos registros presentes na plataforma para a coleta de dados. Consequentemente, novas publicações devem ser incentivadas em torno da temática abordada, visto sua relevância, incidência e impacto significativo no contexto nacional.

Por fim, destaca-se a correlação positiva da incidência e da mortalidade por casos de SC entre menores de 1 ano no Brasil ao longo dos anos analisados, sendo perceptível elevados índices de ambas as variáveis entre as cinco regiões geográficas, em especial na região Sudeste, com 43,14% dos casos notificados, sugerindo a necessidade de maior atenção à triagem da doença no pré-natal e de melhorias na infraestrutura e na capacitação dos serviços de saúde voltados à redução da mortalidade infantil por tal enfermidade na população brasileira.

REFERÊNCIAS

- Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic and some biologic features. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(2):187-209.
- Avelleira JCR, Bottino G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. *An Bras Dermatol.* 2006;81(2):111-26.
- Organização Mundial da Saúde. Eliminação mundial da sífilis congênita: fundamento lógico e estratégia para ação. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2008. 46 p.
- Valderrama J, Zacarías F, Mazin R. Maternal syphilis and congenital syphilis in Latin America: big problem, simple solution. *Rev Panam Salud Publica.* 2004;16(3):211-7.
- Deperthes BD, Meheus A, O'Reilly K, Broutet N. Maternal and congenital syphilis programmes: case studies in Bolivia, Kenya and South Africa. *Bull World Health Organ.* 2004;82(6):410-6.
- Klausner JD. The sound of silence: missing the opportunity to save lives at birth. *Bull World Health Organ.* 2013;91(3):158.
- World Health Organization. Investment case for eliminating mother-to-child transmission of syphilis: promoting better maternal and child health and stronger health systems. Geneva: World Health Organization; 2012. 30 p.
- Gonzales MA. Regional initiative for the elimination of mother-to-child transmission of HIV and congenital syphilis in Latin America and the Caribbean: regional monitoring strategy [Internet]. Washington, DC: Pan American Health Organization; 2010 [citado 9 set 2020]. 65 p. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/9992/9789275131114_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 542 de 22 de dezembro de 1986. Para efeitos de Aplicação da Lei nº 6.259 de 30 de outubro de 1975, que dispõe sobre o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica e dá outras providências, ficam incluídas na relação constante da Portaria Ministerial nº 608Bsb, de 28 de outubro de 1979, a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida – Sida/Aids e a Sífilis Congênita. Brasília: Diário Oficial da República Federativa do Brasil. 1986 Dez 24; Seção 1:19827.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento Nacional de Vigilância Epidemiológica. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2010 [citado 9 set 2020]. 444 p. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvsm/publicacoes/doencas_infecciosas_parasitaria_guia_bolso.pdf
- De Lorenzi DRS, Madi JM. Sífilis Congênita como Indicador de Assistência Pré-natal. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2001; 23(10):647-52.
- Malta DC, Duarte EC, Almeida MF, Dias MAS, Moraes Neto OL, Moura L, et al. Lista de causas de mortes evitáveis por intervenções dos Sistema Único de Saúde do Brasil. *Epidemiol Serv Saude.* 2008;16(4):233-44.
- Komka MR, Lago EG. Sífilis congênita: notificação e realidade. *Sci Med.* 2007; 17(4):205-11.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento Nacional de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico: sífilis. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
- Freitas LV, Teles LMR, Lima TM, Vieira NFC, Barbosa RCM, Pinheiro AKB, et al. Exame físico no pré-natal: construção e validação de hiperfórmula educativa para a Enfermagem. *Acta Paul Enferm.* 2012;25(4):581-88.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Organização do território/estrutura territorial, áreas dos municípios [Internet]. 2019 [citado 9 set 2020]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/estrutura-territorial/15761-areas-dos-municipios.html?=&t=o-que-e>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento Nacional de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim epidemiológico: sífilis. Brasília [Internet]. 2015 [citado 9 set 2020]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/node/88>
- Domingues RMSM, Szwarcwald CL, Souza PRB Jr, Leal MC. Prevalence of syphilis in pregnancy and prenatal syphilis testing in Brazil: birth in Brazil study. *Rev Saude Publica.* 2014;48(5): 766-74.
- Cavalcante PAM, Pereira RBL, Castro JGD. Sífilis gestacional e congênita em Palmas, Tocantins, 2007-2014. *Epidemiol Serv Saude.* 2017;26(2):255-64.
- Read P, Fairley CK, Chow EPF. Increasing trends of syphilis among men who have sex with men in high income countries. *Sex Health.* 2015;12(2):155-63.
- Magalhães DMS, Kawaguchi IAL, Dias A, Calderon IMP. Sífilis materna e congênita: ainda um desafio. *Cad Saude Publica.* 2013;29(6):1109-20.
- Saraceni V, Guimarães MHFS, Theme Filha MMT, Leal MC. Mortalidade perinatal por sífilis congênita: indicador da qualidade da atenção à mulher e à criança. *Cad Saude Publica.* 2005;21(4):1244-50.
- Nascimento MI, Cunha AA, Guimarães EV, Alvarez FS, Oliveira SRSM, Bôas ELV. Gestações complicadas por sífilis materna e óbito fetal. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(2):56-62. PubMed PMID: 22437763.
- Azevedo AC, Drumond EF, Gonçalves RV, Machado CJ. Evolução da qualidade das informações das declarações de óbito com menções de sífilis congênita nos óbitos perinatais no Brasil. *Cad Saude Colet.* 2017;25(3):259-67.
- Warner L, Rochat RW, Fichtner RR, Stoll BJ, Nathan L, Toomey KE. Missed opportunities for congenital syphilis prevention in an urban southeastern hospital. *Sex Transm Dis.* 2001;28(2):92-8.
- Araújo EC, Moura EFA, Ramos FLP, Holanda VGDA. Sífilis congênita: incidência em recém-nascidos. *J Pediatr.* 1999;75(2):119-25.
- Aquino MM, Cecatti JG, Mariani Neto C. Risk factors associated to fetal death. *Sao Paulo Med J.* 1998;116(6):1852-7.

Recebido: 20 abr 2021

Aceito: 7 jun 2021

ACOMPANHAMENTO CLÍNICO FARMACÊUTICO NO CUIDADO AO PACIENTE ADULTO-CIRÚRGICO EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE PORTO ALEGRE

CLINICAL PHARMACIST FOLLOW-UP IN ADULT SURGICAL PATIENT CARE IN A UNIVERSITY HOSPITAL OF PORTO ALEGRE

Caroline Tortato¹, Paola Hoff Alves¹, Carlos Alberto Yasin Wayhs¹

RESUMO

Introdução: O farmacêutico clínico já está bem estabelecido em algumas instituições e muitos serviços de saúde contam com este profissional em suas equipes, entretanto, poucos conseguem sistematizar o seu trabalho e mapear os dados das atividades desenvolvidas, demonstrando a relevância do profissional na equipe de saúde. O objetivo deste trabalho foi avaliar o acompanhamento clínico-farmacêutico em uma unidade de internação adulto-cirúrgica em um hospital universitário de Porto Alegre.

Métodos: Estudo descritivo retrospectivo que quantificou as principais atividades do farmacêutico clínico em uma unidade de internação adulto-cirúrgica no período de janeiro a maio de 2019. Este projeto foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da referida instituição.

Resultados: 859 pacientes foram admitidos na unidade cirúrgica avaliada, dos quais 490 foram revisados pelo farmacêutico na admissão hospitalar, correspondendo à taxa média de 57,27%. A taxa média de conciliação medicamentosa realizada foi de 14,83%, totalizando 73 pacientes conciliados por entrevista. 361 intervenções farmacêuticas foram realizadas no período estudado, sendo 54 relacionadas a conciliação medicamentosa, com o número total de adesões de 232. As principais especialidades cirúrgicas que internam pacientes na unidade em questão foram a Ortopedia, Cirurgia do Aparelho Digestivo, Urologia e Cirurgia Vascular.

Conclusões: Foi possível avaliar o acompanhamento clínico farmacêutico em uma unidade de internação adulto-cirúrgica em um hospital universitário de Porto Alegre, através da quantificação das taxas de pacientes revisados e de conciliação medicamentosa, do número de intervenções farmacêuticas e suas adesões, além de caracterizar as principais especialidades médicas cirúrgicas envolvidas.

Palavras-chave: *Farmácia clínica; Pacientes internados; Intervenções farmacêuticas*

Clin Biomed Res. 2021;41(4):1-7

¹ Serviço de Farmácia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Caroline Tortato
ctortato@hcpa.edu.br
Serviço de Farmácia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

ABSTRACT

Introduction: Clinical pharmacists are already well established in some institutions, and many health services have these professionals in their teams. However, few are able to systematize their work and map data from the developed activities, demonstrating the relevance of these professionals in the health team. This study aimed to evaluate the clinical pharmacist follow-up in an adult surgical inpatient unit in a university hospital in Porto Alegre.

Methods: This is a retrospective, descriptive study that quantified the main activities of the clinical pharmacist in an adult surgical inpatient unit from January to May 2019. This project was approved by the Research Ethics Committee of the institution.

Results: Of 859 patients admitted to the surgical unit, 490 were reviewed by the pharmacist on hospital admission, corresponding to an average rate of 57.27%. The average medication reconciliation rate was 14.83%, totaling 73 patients reconciled per interview. Of 361 pharmaceutical interventions performed during the study period, 54 were related to medication reconciliation, and the total number of adhesions was 232. The main surgical specialties associated with admission to the study unit were Orthopedics, Digestive System Surgery, Urology, and Vascular Surgery.

Conclusions: It was possible to evaluate the clinical pharmacist follow-up in an adult surgical inpatient unit in a university hospital in Porto Alegre by quantifying the rates of reviewed patients and medication reconciliations as well as the number of pharmaceutical interventions and their adherences, in addition to characterizing the main medical-surgical specialties involved.

Keywords: *Clinical pharmacy; Inpatients; Pharmaceutical interventions*

INTRODUÇÃO

De acordo com a *American College of Clinical Pharmacy*, a farmácia clínica é definida como a disciplina na área da saúde em que o farmacêutico presta assistência ao paciente por meio da prática do uso racional de medicamentos com a adequação da terapia medicamentosa e da prevenção de doenças¹. No entanto, não existe um consenso sobre a definição de “farmácia clínica”, embora todas as definições propostas refiram-se à contribuição dos farmacêuticos para uma terapia medicamentosa racional e de alta qualidade².

O termo “farmácia clínica” foi criado para descrever o trabalho dos farmacêuticos, cujas principais atividades são interagir com a equipe de saúde, avaliar e monitorar a resposta terapêutica dos pacientes, realizar intervenções, recomendações e fornecer informações sobre medicamentos³. O farmacêutico clínico trabalha promovendo a saúde utilizando diretrizes terapêuticas baseadas em evidências, contribuindo e intervindo na prescrição médica sob aspectos técnicos e econômicos, para a obtenção de melhores resultados clínicos ao paciente³⁻⁶.

A avaliação ou análise da prescrição médica consiste em verificar o tipo de medicamento prescrito, se a indicação está correta, se as doses e frequências estão adequadas, se a via de administração está correta, as possíveis interações medicamentosas de relevância clínica e possíveis reações adversas que o paciente pode apresentar⁷. Ações simples de serem implantadas, como análise de prescrições, são capazes de identificar e prevenir problemas relacionados a medicamentos, evitar perdas financeiras e agregar imensurável valor na segurança do paciente⁸. Portanto, revisar e validar a prescrição medicamentosa é um passo imprescindível para atender aos requisitos de qualidade no uso de medicamentos⁹.

Além de avaliar a prescrição médica, é necessário avaliar os exames laboratoriais dos pacientes, as evoluções e registros feitos pela equipe multiprofissional envolvida no cuidado e, também, compartilhar informações importantes sobre medicamentos⁷. Neste cenário de informações sobre medicamentos, a conciliação medicamentosa possui papel fundamental. Ela objetiva reduzir erros de medicação resultantes de discrepâncias

na prescrição, principalmente quando o paciente transita por distintos serviços de saúde ou diferentes níveis de atenção dentro da mesma instituição de saúde¹⁰.

A conciliação medicamentosa caracteriza-se pela elaboração de uma lista precisa de todos os medicamentos utilizados pelo paciente (nome, concentração, forma farmacêutica, dose, via frequência, duração do tratamento), conciliando as informações do prontuário, da prescrição, do paciente ou de cuidadores¹⁰. Foi demonstrado que a realização da conciliação medicamentosa no momento da admissão do paciente reduz o número de discrepâncias entre os medicamentos utilizados previamente pelo paciente e os prescritos durante a internação. Até 27% de todos os erros de prescrição podem ser relacionados ao histórico de medicamentos incompletos, sendo que 60 a 70% desses históricos apresentam pelo menos um erro¹¹.

A intervenção farmacêutica, segundo o Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica de 2002, “é um ato planejado, documentado e realizado junto ao usuário e aos profissionais de saúde, que visa resolver ou prevenir problemas que interferem ou podem interferir na farmacoterapia, sendo parte integrante do processo de acompanhamento/seguimento farmacoterapêutico”¹². Neste contexto, para que haja a adesão de médicos às intervenções realizadas pelo profissional farmacêutico, é preciso confiança entre estes profissionais, além do trabalho desenvolvido em conjunto, unindo-se os diferentes conhecimentos para aperfeiçoar a assistência ao paciente⁷.

Além das atividades já citadas, o papel do farmacêutico clínico inclui a educação do paciente e familiares, garantindo que estes compreendam o tratamento e tenham adesão a ele. A orientação farmacêutica pode ser realizada desde o ingresso do paciente na instituição até a alta hospitalar, sendo possível que o farmacêutico seja requisitado para dar esclarecimentos ao paciente ou familiar sobre quaisquer dúvidas relativas ao seu tratamento farmacoterapêutico⁹.

A regulamentação das atribuições clínicas do farmacêutico no Brasil ocorreu através da Resolução nº 585 de 29 de agosto de 2013, publicada pelo Conselho Federal de Farmácia. As atribuições clínicas regulamentadas pela presente resolução constituem prerrogativa do farmacêutico legalmente

habilitado e registrado no Conselho Regional de Farmácia de sua jurisdição. As atribuições dispostas nesta resolução correspondem aos direitos, responsabilidades e competências do farmacêutico no desenvolvimento das atividades clínicas e na provisão de serviços farmacêuticos¹³.

Diante deste cenário, o objetivo deste trabalho foi avaliar o acompanhamento clínico farmacêutico em uma unidade de internação adulto-cirúrgica em um hospital universitário de Porto Alegre.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, de caráter descritivo e retrospectivo, realizado através das análises de dados do acompanhamento clínico farmacêutico nos meses de janeiro a maio de 2019, em uma unidade de internação adulto-cirúrgica em um hospital universitário de Porto Alegre. Esta instituição de saúde é considerada de alta complexidade e é certificada pela Acreditação Internacional da *Joint Commission International* (JCI). Possui aproximadamente 850 leitos de internação, dos quais 45 pertencem à unidade em questão.

A seção de Farmácia Clínica deste hospital universitário realiza o seu trabalho com base no *Bundle* Farmacêutico, instrumento desenvolvido internamente para o acompanhamento hospitalar do farmacêutico clínico e avaliação de seus resultados. A revisão do paciente consiste na avaliação da prescrição médica, revisão das evoluções da equipe multiprofissional no prontuário eletrônico, revisão dos exames laboratoriais, sinais vitais e realização da conciliação medicamentosa, quando os pacientes atenderem aos critérios de inclusão para tal atividade.

Os critérios para a realização da conciliação medicamentosa na admissão são: pacientes com fibrose cística, HIV positivo e pacientes acompanhados por equipe, tais como Comanejo-Ortopedia, Transplantes,

Medicina Interna, dentre outras. Nestes casos, a conciliação é realizada através de entrevista com paciente ou familiar/cuidador. O farmacêutico clínico possui um prazo de 72 horas a partir da internação do paciente na unidade para realização da conciliação medicamentosa na admissão.

Nesse contexto, foram avaliados os seguintes indicadores de processo: 1) Taxa de pacientes revisados; 2) Taxa de conciliação medicamentosa; 3) Número de intervenções farmacêuticas, 4) Taxa de adesão às intervenções farmacêuticas e 5) Frequência de internações por especialidade Médica Cirúrgica. Os dados foram coletados no Microsoft Office Excel 2013®, por dois farmacêuticos clínicos que atuavam na unidade de internação adulto-cirúrgica em questão, sendo um farmacêutico clínico contratado não exclusivo e um residente de farmácia do programa Atenção Integral ao Paciente Adulto Cirúrgico. Este trabalho foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da referida instituição sob o número 2019-0408.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A figura 1 evidencia a taxa de pacientes revisados na unidade de internação adulto-cirúrgica no período de janeiro a maio de 2019 pelo farmacêutico clínico. Durante o período do estudo, foram admitidos na unidade cirúrgica avaliada um total de 859 pacientes, dos quais 490 foram revisados pelo farmacêutico na admissão hospitalar, correspondendo à taxa média de 57,27% de pacientes revisados. Este resultado demonstrou-se superior quando comparado ao atendimento prestado pelo serviço de farmácia de uma instituição pública federal que é referência nacional para cirurgias de alta complexidade em ortopedia, no Rio de Janeiro, que atendeu 13,6% (747/5476) dos pacientes que internaram na instituição¹⁴.

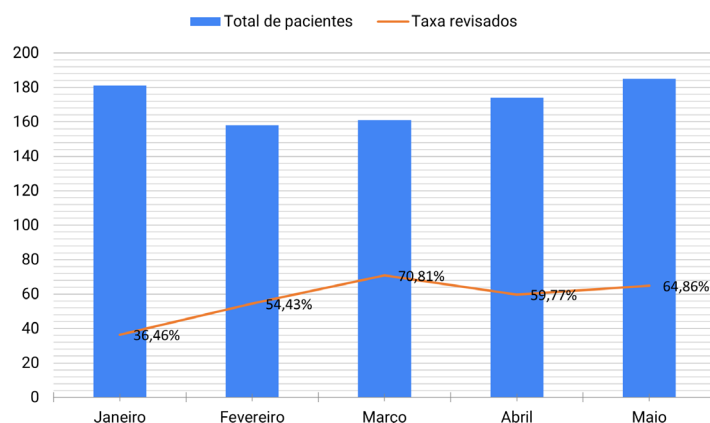


Figura 1: Taxa de pacientes revisados por farmacêuticos clínicos em unidade de internação adulto-cirúrgica em hospital universitário de Porto Alegre, janeiro-maio/2019.

No período da realização do estudo em questão, a unidade contava com o acompanhamento de dois farmacêuticos clínicos, sendo um farmacêutico clínico contratado não exclusivo e um residente de farmácia do programa Atenção Integral ao Paciente Adulto Cirúrgico. Foi possível perceber uma taxa de pacientes revisados menor nos dois primeiros meses do ano (janeiro e fevereiro), provavelmente atribuída ao período de férias destes profissionais e estágios optativos do residente em outras instituições de saúde. Também, foi possível identificar que, em média, cada profissional farmacêutico consegue revisar aproximadamente 30% dos pacientes novos admitidos na unidade de internação em questão. Sendo assim, para viabilizar a revisão de um número maior de pacientes, aproximando-se aos 100%, seria necessário mais um farmacêutico clínico desempenhando estas atividades.

Através da figura 2, foi possível verificar que a taxa média de conciliação medicamentosa

realizada pelo farmacêutico clínico nesta unidade no período de janeiro a maio de 2019 foi de 14,83%, totalizando 73 pacientes conciliados por entrevista. Este resultado demonstra que, comparado ao número total de pacientes internados, a taxa de conciliação medicamentosa é relativamente baixa. Entretanto, esta taxa mostrou-se superior ao critério de conciliação utilizado na Seção de Farmácia Clínica da referida instituição para a unidade de internação adulto-cirúrgica em questão, onde é prioritária em pacientes com fibrose cística, HIV positivo e naqueles pacientes acompanhados por equipe, tais como Comanejo-Ortopedia, Transplantes, Medicina Interna, dentre outras. No período avaliado, apenas 36 pacientes (7,35%) atenderam a estes critérios de conciliação prioritária, demonstrando que os critérios para a conciliação medicamentosa na admissão do paciente já mencionados são muito específicos e pouco sensíveis para o perfil de pacientes admitidos nesta unidade.

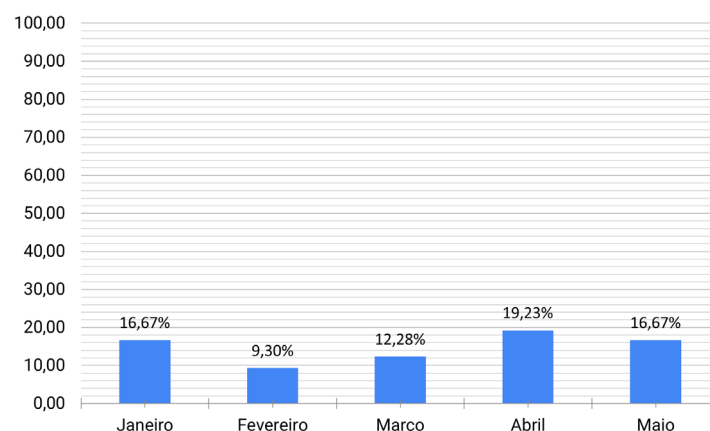


Figura 2: Taxa de conciliação medicamentosa realizada por farmacêuticos clínicos em unidade de internação adulto-cirúrgica em hospital universitário de Porto Alegre, janeiro-maio/2019.

Nesse sentido, evidência de um estudo prospectivo realizado em pacientes idosos de um hospital terciário na Alemanha apresentou uma taxa de conciliação medicamentosa realizada pelos farmacêuticos, na admissão, de 61,80% dos pacientes internados no referido hospital, durante o período do estudo¹⁵. Comparativamente, esta taxa é muito superior ao resultado apresentado por nós, corroborando a necessidade de revisão dos critérios para a conciliação medicamentosa na admissão do paciente em nosso serviço. Entretanto, salienta-se que no estudo alemão, a conciliação medicamentosa não necessariamente foi realizada através de entrevista com paciente ou familiar, conforme executado em nosso estudo.

Além disso, estudos comparando diferentes práticas de conciliação medicamentosa para pacientes

internados e seus efeitos sobre os resultados clínicos são escassos na literatura científica internacional¹⁶. No entanto, evidências disponíveis sustentam que as intervenções de conciliação medicamentosa realizadas pelas equipes da farmácia clínica de diversas instituições se concentram em pacientes com alto risco de eventos adversos, reduzindo estes potenciais riscos e trazendo benefícios à segurança do paciente¹⁶⁻²⁰. Contudo, estudos de alta qualidade como ensaios clínicos randomizados são necessários para determinar as abordagens mais eficazes para a execução da conciliação medicamentosa em pacientes internados e a verificação de seus efeitos sobre os resultados clínicos na prática, uma vez que estudos transversais, de caráter descritivo e retrospectivo, como o apresentado aqui, possuem

limitações para tais conclusões. Ainda, este estudo apresenta limitações relacionadas aos registros da Seção de Farmácia Clínica, uma vez que os dados foram obtidos por dois profissionais diferentes.

As intervenções realizadas pelos farmacêuticos clínicos deste hospital são classificadas entre os seguintes tipos: conciliação medicamentosa, farmacovigilância, interações medicamentosas/incompatibilidade, protocolos institucionais (anticoagulação oral, profilaxia cirúrgica, delirium, por exemplo), medicamentos de urgência/emergência, padronização do preparo de medicamentos, sustentabilidade econômica, ajuste de dose conforme taxa de filtração glomerular, vancocinemia e outros. O número de intervenções

farmacêuticas e suas adesões foram apresentados na figura 3. Foram realizadas 361 intervenções farmacêuticas no período estudado, sendo 54 relacionadas a conciliação medicamentosa, com o número total de adesões de 232. Foi possível observar que, em média, 64,27% do número de intervenções foi aderido pelo prescritor. Um estudo realizado em um hospital filantrópico de Porto Alegre no período de outubro de 2017 a março 2018 avaliou a implementação da conciliação medicamentosa através dos registros de prontuário. Em um total de 1379 pacientes, 347 (25%) foram conciliados pelo farmacêutico, sendo necessária intervenção junto a equipe médica em 30% dos casos²¹.

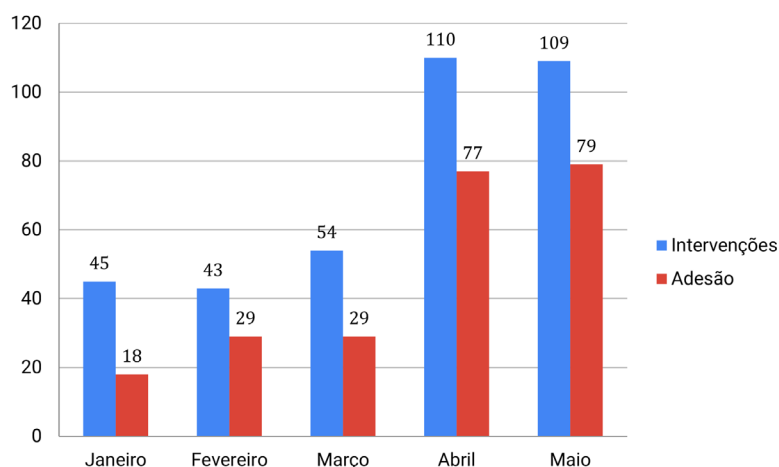


Figura 3: Número de intervenções farmacêuticas realizada por farmacêuticos clínicos em unidade de internação adulto-cirúrgica em hospital universitário de Porto Alegre e adesões, janeiro-maio/2019.

Os dados apresentados vão ao encontro da literatura nacional, evidenciando uma taxa de adesão do corpo clínico às intervenções farmacêuticas na prescrição de pacientes hospitalizados variando bastante entre os centros de saúde. Em um estudo realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), por exemplo, a aceitação das intervenções feitas no período de julho de 2011 a julho de 2012, nas Unidades de Terapia Intensiva para Adultos foi de 76,32% (74,71% aceitos e 1,61% aceitos com alterações)²². Já no Hospital Israelita Albert Einstein, a adesão do corpo clínico às intervenções do farmacêutico saiu de 93,35% em 2003 para 99,30% em 2010, evidenciando o reconhecimento por parte dos médicos do trabalho desempenhado pelo farmacêutico clínico, assim como da importância deste profissional no processo de segurança de toda a cadeia de medicamentos⁷. Este último caso, serve de referência às demais instituições de saúde, uma vez que possui uma experiência bem-sucedida na implantação do serviço de farmácia clínica.

Além disso, a população pós cirúrgica ortopédica foi a mais prevalente em um processo de conciliação medicamentosa em estudo conduzido em um Hospital Universitário do Paraná. Do total de pacientes conciliados, 62,5% necessitavam de alguma intervenção farmacêutica²³. Os dados apresentados no presente estudo evidenciaram uma necessidade de intervenção farmacêutica em 74% dos pacientes conciliados, o que corrobora com dados já publicados e reflete a necessidade de um melhor acompanhamento farmacêutico nas especialidades cirúrgicas, principalmente na avaliação da necessidade de conciliação dos medicamentos de uso prévio, uma vez que muitos pacientes não são acompanhados pela equipe cirúrgica previamente ao procedimento.

Em relação ao cenário internacional, estudo retrospectivo realizado na enfermaria geriátrica de um hospital universitário da Turquia evidenciou que 329 intervenções foram recomendadas pelo farmacêutico, sendo que 85,4% dessas foram aceitas

pelo médico assistente²⁴. Resultados comparáveis foram encontrados na Bélgica onde um total de 1.066 intervenções farmacêuticas foram elaboradas no período de 7 meses, sendo que a taxa de aceitação pelos médicos foi de 87,8%²⁵.

Na figura 4, foi possível verificar que as principais especialidades cirúrgicas que internam pacientes na unidade em questão foram a Ortopedia (ORT), seguida pela Cirurgia do Aparelho Digestivo (CAD), Urologia (URL) e Cirurgia Vascular (CIV). Cabe

ressaltar, que esta unidade possui leitos reservados para atender aos pacientes pré e pós-cirúrgicos da especialidade Ortopedia, o que não ocorre em outras unidades da mesma instituição. A referida especialidade foi escolhida para ter um atendimento diferenciado do farmacêutico clínico em virtude da alta demanda de pacientes e de sua complexidade, exigindo a sua participação em *rounds* multidisciplinares.

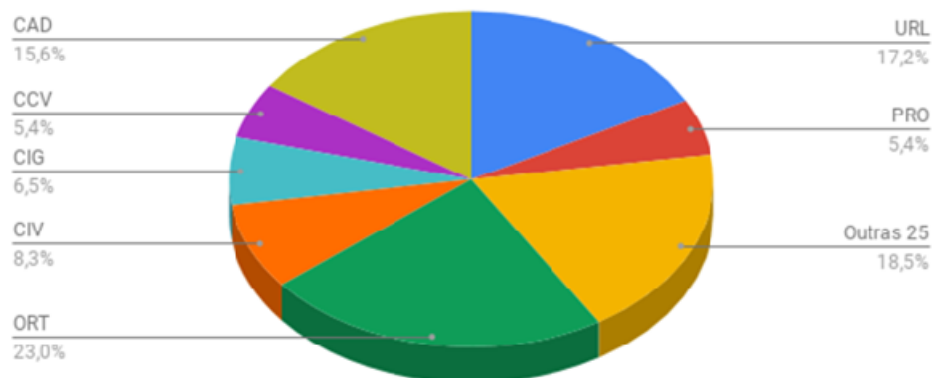


Figura 4: Especialidades cirúrgicas em unidade de internação adulto-cirúrgica em hospital universitário de Porto Alegre, janeiro-maio/2019: CAD – Cirurgia do aparelho abdominal; CCV – Cardiovascular; CIG – Geral; CIV – Vascular; ORT – Ortopedia; URL – Urologia; PRO – Proctologia.

Através deste trabalho foi possível avaliar o acompanhamento clínico farmacêutico em uma unidade de internação adulto-cirúrgica em um hospital universitário de Porto Alegre, através da quantificação das taxas de pacientes revisados e de conciliação medicamentosa, do número de intervenções farmacêuticas e suas adesões, além de caracterizar as principais especialidades médicas cirúrgicas envolvidas. Foi possível concluir que para viabilizar a revisão de um número maior de pacientes na unidade de internação supracitada, aproximando-se aos 100%, seria necessário mais um farmacêutico clínico desempenhando esta atividade. Os atuais critérios utilizados para a conciliação medicamentosa na admissão dos pacientes são muito específicos e pouco sensíveis para o perfil desta unidade de internação, o que pode indicar uma necessidade de revisão destes critérios pela Seção de Farmácia Clínica da instituição. Além disso, evidenciou-se a necessidade de um aumento na taxa de adesão às intervenções farmacêuticas, corroborando com maior segurança ao paciente. Ainda, foi possível

verificar que as principais especialidades cirúrgicas que internam pacientes na unidade em questão foram Ortopedia, Cirurgia do Aparelho Digestivo, Urologia e Cirurgia Vascular. Por fim, entende-se a grande necessidade de monitoramento e acompanhamento do farmacêutico clínico nas especialidades cirúrgicas, visto que na grande maioria das vezes a equipe não conhece previamente o histórico de medicamentos do paciente, sendo o primeiro contato na avaliação pré-anestésica ou, até mesmo, já no bloco cirúrgico. Além disso, o farmacêutico pode contribuir em outros cuidados, os quais não foram mensurados neste trabalho, como por exemplo na otimização da dose e tempo da profilaxia antimicrobiana, interações medicamentosas, prevenção e manejo de tromboembolismo venoso, dentre outras.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. American College of Clinical Pharmacy. A vision of pharmacy's future roles, responsibilities and manpower needs in the United States. *Pharmacotherapy*. 2000;20(8):991-1020.
2. De Rijdt T, Willems L, Simoens S. Economic effects of clinical pharmacy interventions: a literature review. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(12):1161-72.
3. Santos L, Torriani MS, Barros E, editores. *Medicamentos na prática da farmácia clínica*. Porto Alegre: Artmed; 2013.
4. Arenas-Villafranca JJ, Rodríguez-Camacho JM, Pérez-Moreno MA, Moreno-Santamaría M, Martos-Pérez FA, Tortajada-Goitia B. The role of clinical pharmacists in the optimisation of medication prescription and reconciliation on admission in an emergency department. *Eur J Hosp Pharm*. 2018;25(e1):e59-61.
5. Cab Bond CA, Raehl CL. Clinical and economic outcomes of pharmacist-managed antimicrobial prophylaxis in surgical patients. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(18):1935-42.
6. Arantes T, Durval CC, Pinto VB. Avaliação da economia gerada por meio das intervenções farmacêuticas realizadas em um hospital universitário terciário de grande porte. *Clin Biomed Res*. 2020;40(2):96-104.
7. Ferracini FT, Borges Filho WM. *Farmácia Clínica: Segurança na Prática Hospitalar*. São Paulo: Atheneu; 2011.
8. Aguiar KS, Santos JM, Cambrussi MC, Picoletto S, Carneiro MB. Patient safety and the value of pharmaceutical intervention in a cancer hospital. *Einstein (Sao Paulo)*. 2018;16(1):eAO4122.
9. Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde. *Guia de boas práticas em farmácia hospitalar e serviços de saúde*. São Paulo: Ateliê Vide o Verso; 2009.
10. Conselho Federal de Farmácia (BR). *Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual*. Brasília, DF; 2016.
11. Lombardi NF, Mendes AEM, Lucchetta RC, Reis WCT, Fávero MLD, Correr CJ. Análise das discrepâncias encontradas durante a conciliação medicamentosa na admissão de pacientes em unidades de cardiologia: um estudo descritivo. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2016;24:e2760.
12. Finatto RB, Caon S, Bueno D. Intervenção farmacêutica como indicador de qualidade da assistência hospitalar. *Rev Bras Farm*. 2012;93(3):364-70.
13. Conselho Federal de Farmácia (BR). *Resolução nº 585, de 29 de agosto de 2013: regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências*. Brasília, DF; 2013.
14. Nunes PHC, Pereira BMG, Nominato JCS, Albuquerque EM, Silva LFN, Castro IRS, et al. Intervenção farmacêutica e prevenção de eventos adversos. *Rev Bras Cienc Farm*. 2008;44(4):691-9.
15. Cortezoso L, Dietz RA, Hofmann G, Gosch M, Sattler Z. Impact of pharmacist interventions in older patients: a prospective study in a tertiary hospital in Germany. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1343-50.
16. Mueller SK, Sponsler KC, Kripalani S, Schnipper JL. Hospital-based medication reconciliation practices: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2012;172(14):1057-69.
17. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JE. Effectiveness of pharmacist-led medication reconciliation programmes on clinical outcomes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(2):e010003.
18. Galvin M, Jago-Byrne MC, Fitzsimons M, Grimes T. Clinical pharmacist's contribution to medication reconciliation on admission to hospital in Ireland. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(1):14-21.
19. Eisenhower C. Impact of pharmacist-conducted medication reconciliation at discharge on readmissions of elderly patients with COPD. *Ann Pharmacother*. 2014;48(2):203-8.
20. Redmond P, Grimes TC, McDonnell R, Boland F, Hughes C, Fahey T. Impact of medication reconciliation for improving transitions of care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):CD010791.
21. Santos CO, Lazaretto FZ, Lima LH, Azambuja MS, Millão LF. Reconciliação de medicamentos: processo de implantação em um complexo hospitalar com a utilização de sistema eletrônico. *Saude Debate*. 2019;43(121):368-77.
22. Reis WCT, Scopel CT, Correr CJ, Andrzejewski VMS. Análise das intervenções de farmacêuticos clínicos em um hospital de ensino terciário do Brasil. *Einstein (Sao Paulo)*. 2013;11(2):190-6.
23. Frizon F, Santos AH, Caldeira LF, Menolli PVS. Reconciliação de medicamentos em hospital universitário. *Rev Enferm UERJ*. 2014;22(4):454-60.
24. Ertuna E, Arun MZ, Ay S, Koçak FÖK, Gökdemir B, İspirli G. Evaluation of pharmacist interventions and commonly used medications in the geriatric ward of a teaching hospital in Turkey: a retrospective study. *Clin Interv Aging*. 2019;14:587-600.
25. Spinewine A, Dhillon S, Mallet L, Tulkens PM, Willemotte L, Swine C. Implementation of ward-based clinical pharmacy services in Belgium: description of the impact on a geriatric unit. *Ann Pharmacother*. 2006;40(4):720-8.

Recebido: 19 fev, 2021

Aceito: 26 maio, 2021

COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS EM APENDICECTOMIAS: ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE AS ABORDAGENS ABERTA E VIDEOLAPAROSCÓPICA

POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN APPENDECTOMIES: COMPARATIVE ANALYSIS BETWEEN OPEN AND LAPAROSCOPIC APPROACHES

Mariana Kumaira Fonseca¹, Carlos Eduardo Bastian da Cunha¹,
Eduardo Zanutta Rodrigues¹, Ricardo Breigeiron¹, Miguel Prestes Nacul¹

RESUMO

Clin Biomed Res. 2021;41(4):306-312

¹ Serviço de Cirurgia Geral e do Trauma,
Hospital de Pronto Socorro de Porto
Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Mariana Kumaira Fonseca
marianakumaira@gmail.com
Hospital de Pronto Socorro de
Porto Alegre
Largo Teodoro Herzl s/n
90040-192, Porto Alegre, RS, Brasil.

Introdução: A apendicectomia é o tratamento de escolha da apendicite aguda. Embora a preferência pelas técnicas minimamente invasivas seja tendência mundial, a cirurgia aberta ainda é realidade na maioria dos hospitais públicos. O índice de complicações pós-operatórias varia de acordo com a técnica cirúrgica empregada. O presente estudo objetiva comparar a incidência de complicações pós-operatórias entre a apendicectomia aberta e laparoscópica.

Métodos: Coorte retrospectiva incluindo pacientes submetidos à apendicectomia no Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre entre novembro de 2015 a novembro de 2019. Foram avaliados dados demográficos, tempo de evolução dos sintomas, técnica cirúrgica, achados transoperatórios, necessidade de drenos ou ostomias, tempo cirúrgico, tempo de internação, experiência do cirurgião e desfechos.

Resultados: Foram incluídos 358 pacientes, com idade de $32 \pm 13,8$ anos, e predomínio do sexo masculino (58,9%); 58,1% foram submetidos a cirurgia aberta, 41,9% a laparoscopia e 8% necessitaram conversão. As apendicites foram classificadas como complicadas em um terço dos casos. O tempo cirúrgico foi menor na cirurgia aberta ($79,3 \pm 38,8$ vs. $104 \pm 35,2$ minutos; $p < 0,001$). O índice de complicações pós-operatórias foi de 21,2%, sendo significativamente maior na técnica aberta (26,4% vs. 13%; $p = 0,003$). O tempo de internação, a necessidade de reintervenção e mortalidade não apresentaram diferença entre as técnicas.

Conclusão: Embora a apendicectomia aberta seja um procedimento seguro, com bons resultados e baixa morbimortalidade, a laparoscopia oferece potenciais vantagens em termos de evolução pós-operatória, inclusive em casos complicados. Deve ser indicada rotineiramente havendo disponibilidade de material e capacitação da equipe cirúrgica.

Palavras-chave: Apendicite; Apendicectomia; Complicações pós-operatórias

ABSTRACT

Introduction: Appendectomy is the treatment of choice for acute appendicitis. Although the preference for minimally invasive techniques is a worldwide trend, open surgery remains a reality in most public hospitals. The rate of postoperative complications varies according to the surgical technique employed. The present study aimed to compare the incidence of postoperative complications between open and laparoscopic appendectomy.

Methods: This retrospective cohort study included patients undergoing appendectomy at the Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre between November 2015 and November 2019. Demographic and clinical data, duration of symptoms, surgical

technique, intraoperative findings, use of abdominal drains or stomas, operative time, length of stay, surgeon's experience, and outcomes were assessed.

Results: Three hundred and fifty-eight patients were included, predominantly male (58.9%), with a mean age of 32 ± 13.8 years; 58.1% underwent open surgery, 41.9% underwent laparoscopic surgery, and 8% required conversion. One third of the cases were classified as complicated. The mean operative time was shorter for open surgery (79.3 ± 38.8 vs. 104 ± 35.2 minutes; $p < 0.001$). The rate of postoperative complications was 21.2%, with a significantly higher incidence in the open technique (26.4% vs. 13%; $p = 0.003$). Length of stay, reoperation rate, and mortality did not differ between the techniques.

Conclusions: Although open appendectomy is a safe and efficient procedure, associated with low morbidity and mortality rates, laparoscopy provides potential clinically beneficial advantages in terms of postoperative outcomes, even in complicated cases. Therefore, it should be routinely performed where laparoscopic equipment and skillful staff are available.

Keywords: *Appendicitis; Appendectomy; Postoperative complications*

INTRODUÇÃO

A apendicite aguda é a afecção inflamatória do apêndice vermiforme, e constitui a principal causa de abdome agudo cirúrgico nos países ocidentais¹. A incidência durante a vida é estimada em 7–8%², acometendo sobretudo adolescentes e adultos jovens³. O diagnóstico precoce é fundamental para evitar atrasos na instituição do tratamento e a evolução para complicações potencialmente fatais, como perfuração, abscesso, peritonite e sepse.

A despeito dos recentes relatos de sucesso do tratamento não operatório com antibioticoterapia isolada^{4,5}, a apendicectomia, seja por via aberta ou laparoscópica, é tradicionalmente o tratamento de escolha no manejo da apendicite aguda. Embora a preferência pelas técnicas minimamente invasivas seja uma tendência mundial, a cirurgia aberta ainda é a realidade na maioria dos hospitais públicos devido à ausência de capacitação da equipe e/ou da indisponibilidade de material específico para laparoscopia⁶.

O índice de complicações pós-operatórias é variável de acordo com a fase da doença e técnica cirúrgica empregada. Apesar dos bons resultados e baixa morbidade do tratamento convencional, a abordagem minimamente invasiva tem sido associada a menor incidência geral de complicações, menor tempo de internação e retorno mais precoce às atividades rotineiras⁷.

O presente trabalho tem por objetivo comparar a incidência de complicações pós-operatórias entre as técnicas de apendicectomia aberta e laparoscópica para o tratamento da apendicite aguda em um hospital público de referência em emergência.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva baseada em revisão de prontuários de todos os pacientes submetidos a apendicectomia por suspeita de apendicite aguda no serviço de Cirurgia Geral do

Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre, durante o período de quatro anos compreendido entre novembro de 2015 e novembro de 2019. Foram avaliados dados demográficos, estratificação de risco cirúrgico da Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA), tempo de evolução dos sintomas, exames de imagem complementares, técnica cirúrgica, técnica anestésica e tipo de incisão, achados transoperatórios, necessidade de drenos ou ostomias, tempo cirúrgico, tempo de permanência hospitalar, incidência de complicações pós-operatórias, necessidade de reintervenção e experiência do cirurgião.

Todos os pacientes foram operados por residentes do serviço de Cirurgia Geral e do Trauma, sob supervisão dos cirurgiões preceptores e plantonistas da instituição. A técnica operatória foi definida a critério do cirurgião responsável e também de acordo com a disponibilidade de material para o procedimento. A fase evolutiva da apendicite foi determinada de acordo com o aspecto transoperatório e confirmada por estudo anatomopatológico, sendo classificada em não complicada (apêndice de aspecto normal; com hiperemia e edema; ou com exsudato fibrinoso) ou complicada (apêndice com necrose e abscesso; ou supurado). As complicações pós-operatórias foram estratificadas de acordo com a classificação de Clavien-Dindo⁸.

Os dados coletados foram registrados e analisados em banco de dados secundário no software IBM SPSS®. As variáveis contínuas foram descritas através de médias e desvios-padrão ou medianas e intervalo interquartil, e as categóricas através de tabelas de frequência por meio de valores absolutos e proporções. A amostra foi dividida em dois grupos de estudo (cirurgia aberta e laparoscópica), de acordo com a técnica utilizada. O teste t de Student para amostras independentes foi utilizado para análise de variáveis contínuas com distribuição normal e os testes Chi-quadrado e exato de Fisher foram aplicados para variáveis categóricas. Em todos os testes foi estabelecido um intervalo de confiança de 95% (IC = 95%) e grau de significância estatística de

5% ($p < 0,05$). O trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Pronto Socorro de Porto Alegre.

RESULTADOS

No período analisado, 358 pacientes foram submetidos a apendicectomia por suspeita de apendicite aguda na instituição. A idade média foi de $32 \pm 13,8$ anos, com predomínio do sexo masculino (58,9%; $n = 211$). Em relação a comorbidades, 97,7% da amostra apresentava baixo risco cirúrgico (ASA I ou II). Duzentos e oito indivíduos (58,1%) foram submetidos à cirurgia aberta, 150 (41,9%) à cirurgia laparoscópica, e em 8% dos casos foi necessária conversão para cirurgia aberta ou laparotomia. As características da amostra são apresentadas em detalhe na Tabela 1.

Tabela 1: Características basais e operatórias.

Características basais e operatórias	
Gênero (%)	
Masculino	211 (58,9)
Feminino	147 (41,1)
Idade (anos)	$32 \pm 13,8$ (10–78)
Tempo de evolução (dias)	$2,2 \pm 2,1$ (1–20)
ASA (%)	
I	273 (76,6)
II	77 (21,5)
III	8 (2,2)
Diagnóstico (%)	
Exame clínico	2 (0,6)
Ultrassonografia transabdominal	147 (41,1)
Tomografia Computadorizada	208 (58,1)
Ressonância Nuclear Magnética	1 (0,3)
Técnica anestésica (%)	
Geral	314 (87,7)
Raqui-anestesia	44 (12,2)

Continua...

Tabela 1: Continuação

Técnica operatória (%)	
Aberta	208 (58,1)
Davis	196 (54,7)
Mediana	12 (3,4)
Laparoscópica	138 (38,5)
Convertida	12 (3,4)

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos (técnica aberta vs. laparoscópica) em relação a idade, classificação ASA, tempo de evolução dos sintomas e fase evolutiva da doença. O gênero feminino esteve relacionado a maior indicação da cirurgia laparoscópica com significância estatística. Em relação aos achados intraoperatórios (Tabela 2), 30,4% das apendicites foram classificadas como complicadas.

O estudo anatomopatológico diagnosticou três casos de tumores primários do apêndice, sendo dois tumores carcinoides e um adenocarcinoma mucinoso, além de um caso de verminose como etiologia da apendicite. Em cinco pacientes, o diagnóstico diferencial foi determinado no transoperatório, com três casos de doença inflamatória pélvica, um caso de tumor perfurado de sigmoide e um caso de diverticulite. O exame microscópico dos espécimes cirúrgicos, porém, revelou um total de 11 casos de apêndice cecal dentro dos limites da normalidade.

O tempo cirúrgico médio foi de 88 ± 39 minutos, sendo significativamente maior nas cirurgias laparoscópicas (104 vs. 79,3 minutos, respectivamente; $p < 0,001$). Os residentes do primeiro ano realizaram a maioria das apendicectomias abertas (74,2%), enquanto a técnica laparoscópica foi executada predominantemente por residentes do segundo ano (59,6%). A duração da internação hospitalar variou de 1 a 43 dias, com média de 2,9 dias, sem diferenças em relação à técnica realizada.

Tabela 2: Comparação entre as técnicas laparoscópica e aberta em relação a variáveis perioperatórias.

	VLP (n = 138)	Aberta (n = 220)	Total (n = 358)	p
Idade (anos)	31,7 ± 13,4 (10–78)	32,2 ± 14 (10–78)	32 ± 13,8 (10–78)	ns
Gênero (%)				0,001
Masculino	67 (48,6)	144(65,5)	211 (58,9)	
Feminino	71 (51,4)	76 (34,5)	147 (41,1)	
ASA (%)				ns
I	108 (78,3)	165 (75)	273 (76,2)	
II	29 (21)	48 (21,8)	77 (21,5)	
III	1 (0,7)	7 (3,2)	8 (2,3)	
Apendicite (%)				ns
Não complicada	93 (67,4)	156 (71)	249 (69,6)	
Complicada	45 (32,6)	64 (29,1)	109 (30,4)	
Ostomia (%)	0	2 (1)	2 (0,6)	ns
Dreno abdominal (%)	11 (8)	5 (2,3)	16 (4,5)	0,016

Continua...

Tabela 2: Continuação.

Tempo cirúrgico (min)	104 ± 35,2 (35–210)	79,3 ± 38,8 (30–250)	88 ± 39 (30–250)	0,001
Tempo de internação (dias)	2,8 ± 3,3 (1–22)	3 ± 4 (1–43)	2,9 ± 3,7 (1–43)	ns
Mortalidade (%)	0	1 (0,5)	1 (0,3)	ns
Anatomopatológico (%)				
Apendicite aguda	134 (97,1)	210 (95,5)	344 (96,1)	ns
Branca	3 (2,2)	8 (3,6)	11 (3,1)	
Neoplasia de apêndice	1 (0,7)	2 (0,9)	3 (0,8)	
Experiência do cirurgião (%)				
R1	26 (19,1)	161 (74,2)	187 (53)	0,001
R2	81 (59,6)	39 (18)	120 (34)	
R3	29 (21,3)	17 (7,8)	46 (13)	

*ns: estatisticamente não significante.

A descrição das complicações pós-operatórias e a classificação de Clavien-Dindo é apresentada em detalhe na Tabela 3. A maioria das intercorrências (80,2%) foi definida como menor (grau I e II) e, portanto, tratadas apenas com medidas de suporte e tratamento farmacológico, sem necessidade de reintervenção. A taxa de complicações pós-operatórias foi de 21,2% (n = 76), e a infecção de ferida operatória, íleo adinâmico e abscesso intra-abdominal foram as intercorrências mais comuns. Os eventos de sítio cirúrgico, incluindo infecção de ferida operatória, bem como o íleo, foram significativamente mais frequentes

na cirurgia aberta. A ocorrência de fístulas, bridas e hérnias incisionais foram mais observadas na técnica aberta, embora sem relevância estatística. Em 3,9% dos casos (n = 14), foi necessária uma reintervenção cirúrgica para a abordagem de complicações. Um caso de óbito intra-hospitalar foi reportado, referente a uma paciente do sexo feminino de 78 anos de idade, cirrótica, submetida a apendicectomia aberta através de laparotomia mediana por apendicite complicada com abscesso retroperitoneal extenso.

Tabela 3: Análise comparativa das complicações pós-operatórias entre as técnicas laparoscópica e aberta.

	VLP (n = 138)		Aberta (n = 220)		Total (n = 358)		p
Complicações	n	%	n	%	N	%	
Infecção de ferida operatória	3	2,2	25	11,4	28	7,8	0,001
Eventos de sítio cirúrgico	2	1,4	16	7,3	18	5	0,013
Íleo adinâmico	4	2,9	20	9,1	24	6,7	0,028
Abscesso intra-abdominal	12	8,7	13	5,9	25	7	ns
Suboclusão por aderências	0	0	3	1,4	3	0,8	ns
Deiscência / fístula	0	0	3	1,4	3	0,8	ns
Hérnia incisional	1	0,7	5	2,3	6	1,7	ns
Choque séptico de foco abdominal	0	0	3	1,4	3	0,8	ns
Quiloperitônio	0	0	1	0,5	1	0,3	ns
Total	18	13	58	26,4	76	21,2	0,003
Reintervenção	7	5,1	7	3,2	14	3,9	ns
Clavien-Dindo	n	%	n	%	N	%	0,013
I	3	2,2	18	8,2	21	5,9	
II	10	7,2	30	13,6	40	11,2	
III	5	3,6	6	2,7	11	3,1	
IV	0	0	3	1,4	3	0,8	
V	0	0	1	0,5	1	0,3	

*ns: estatisticamente não significante.

A Figura 1 ilustra a proporção entre as técnicas de apendicectomias distribuídas por ano, ao longo do

período estudado. Observa-se uma tendência crescente de preferência pela cirurgia laparoscópica no serviço.

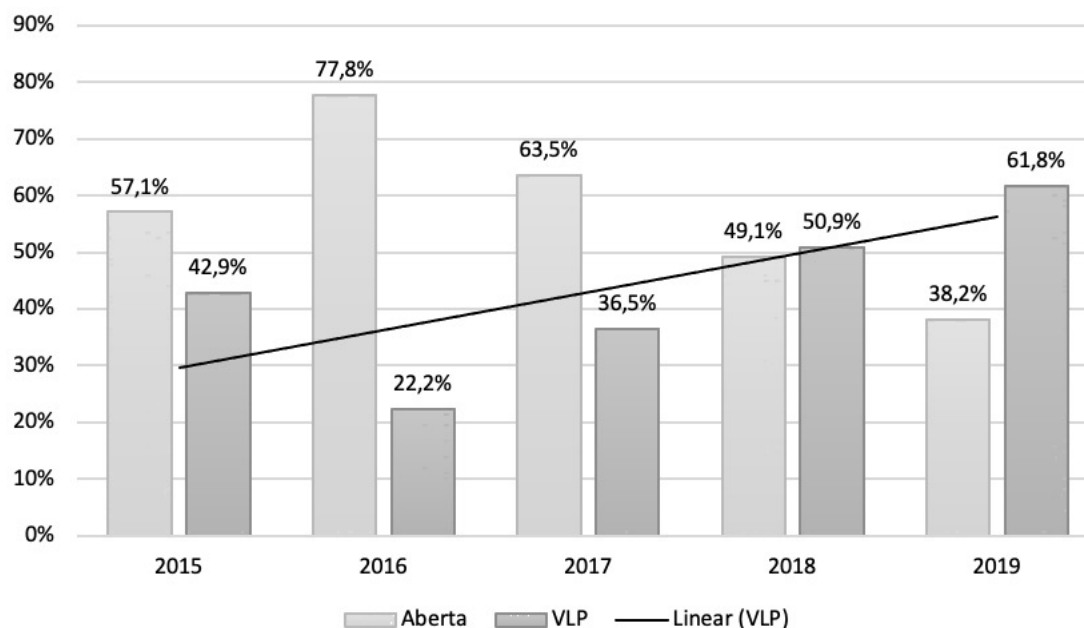


Figura 1: Distribuição das técnicas cirúrgicas por ano.

DISCUSSÃO

A apendicectomia clássica, inicialmente descrita por Charles McBurney em 1893, foi o tratamento de escolha para apendicite aguda por mais de um século, até a primeira descrição da técnica laparoscópica por Kurt Semm, em 1983⁹. Na tentativa de definir os possíveis benefícios da abordagem minimamente invasiva no tratamento de uma doença que, historicamente, tem apresentado bons resultados e baixa morbimortalidade com a cirurgia convencional¹⁰, diversos estudos têm sido conduzidos com objetivo de comparar as técnicas.

Revisões sistemáticas e metanálises recentes^{9,11,12} demonstraram que a apendicectomia laparoscópica é tão segura e eficaz quanto a cirurgia aberta, com potenciais benefícios em termos de melhor controle da dor no pós-operatório, menor incidência de complicações, menor risco de hérnia incisional, alta hospitalar com retorno às atividades habituais mais precoce e melhor resultado cosmético. Apresenta, ainda, a vantagem técnica de facilitar o acesso a toda cavidade abdominal, permitindo o diagnóstico diferencial em casos duvidosos e a exploração com lavagem completa dos espaços peritoneais em casos complicados. Por outro lado, resultados conflitantes em relação a um possível maior risco de sangramento intraoperatório, formação de abscessos intra-abdominais, infecções do trato urinário, bem como tempo cirúrgico mais prolongado e custos associados foram obstáculos à adoção da laparoscopia como técnica preferencial na última década^{13,14}.

A metanálise cumulativa conduzida por Ukai et al.¹⁵, que incluiu 64 ensaios clínicos randomizados publicados entre 1992 a 2013, identificou mudanças significativas na evidência científica disponível durante o período estudado, com progressiva tendência a menor disparidade entre as técnicas em relação às variáveis abscesso intra-abdominal e tempo cirúrgico. Esses achados podem ser resultado da maior experiência dos cirurgiões e otimização da técnica laparoscópica adquirida ao longo dos anos. Em consonância com esses resultados, as atuais diretrizes da European Association of Endoscopic Surgery (EAES/2015)¹⁶ e da World Society of Emergency Surgery (WSES/2016)¹⁷, recomendam a apendicectomia laparoscópica como procedimento de escolha para tratamento da apendicite não complicada e complicada, inclusive em populações especiais como crianças, idosos, gestantes e obesos, dada a disponibilidade técnica e de material.

No Brasil, o número de apendicectomias laparoscópicas cresceu 279,7% entre os anos de 2008 e 2014 no serviço público, sendo que 57% desses procedimentos foram executados na região Sul⁶. Apesar do importante e progressivo crescimento da laparoscopia observado na última década, com destaque para nossa região, a maioria das apendicectomias nos pacientes atendidos em hospitais públicos brasileiros ainda é realizada por via aberta⁶. A casuística apresentada reflete a realidade de um hospital público referência em emergência, que enfrenta constantes entraves à realização da laparoscopia em decorrência de falhas ou indisponibilidade de material, ausência de capacitação técnica de todos cirurgiões plantonistas, além do comprometimento com

o ensino de residentes, que necessitam treinamento nas duas vias de acesso cirúrgico.

Em nossa série, verificou-se perfil de pacientes predominantemente masculino, de adultos jovens com baixo risco cirúrgico e tempo de evolução dos sintomas relativamente prolongado. Cerca de um terço das apendicites foi classificada como complicada. Pouco mais da metade dos pacientes foi submetida à apendicectomia aberta, embora uma tendência de aumento na proporção de laparoscopias seja observada nos últimos dois anos (Figura 1). Houve uma maior indicação da apendicectomia laparoscópica no sexo feminino, em concordância com diversos autores¹⁸ que sinalizam o papel da técnica no diagnóstico diferencial de doenças anexiais, sobretudo em mulheres em idade reprodutiva.

O tempo cirúrgico médio foi superior na técnica laparoscópica em 24,7 minutos ($p < 0,001$), o que pode ser justificado pela curva de aprendizado dos residentes e tempo de montagem e preparação do equipamento de laparoscopia. Essa diferença está em conformidade com os resultados das metanálises conduzidas por Li et al.¹¹ e Wei et al.¹², que demonstraram diferenças de 15,1 e 10,7 minutos entre as técnicas, respectivamente. É interessante notar que, recentemente, essa discrepância em termos de tempo cirúrgico vem diminuindo, com relatos de diferenças de apenas 8,6 minutos¹¹, sendo irrelevantes na prática.

A taxa de conversão para cirurgia aberta em nossa amostra foi de 8%, majoritariamente por dificuldades técnicas, valor muito semelhante ao reportado por outro estudo gaúcho (8,4%)¹⁹ e por metanálise de ensaios clínicos randomizados (9,5%)¹¹. O índice geral de complicações foi de 21,2%, em conformidade com a literatura (3–28,7%)¹⁶, sendo significativamente menor na técnica laparoscópica em relação a aberta (13% vs. 26,4%, respectivamente; $p < 0,003$). Essa diferença deveu-se, sobretudo, à maior incidência de infecções de ferida operatória na cirurgia aberta (11,4% vs. 2,2%; $p = 0,001$). Da mesma forma, recente revisão publicada pela Cochrane⁹ evidenciou que a probabilidade de infecções de sítio cirúrgico nos pacientes submetidos a laparoscopia é aproximadamente a metade do risco

daqueles operados por via aberta. Outras complicações de ferida operatória, como seromas e hematomas, bem como o íleo adinâmico, também foram significativamente mais frequentes na técnica aberta. Os abscessos intra-abdominais foram mais observados na laparoscopia, embora sem significância estatística. A necessidade de reintervenção foi semelhante entre as técnicas.

O índice de apendicectomias negativas foi de 3,9% sem estratificação por gênero, em conformidade com as séries mais recentes na literatura (6–8%)²⁰ e com outro estudo gaúcho (6,3%)¹⁹. A taxa de mortalidade pós-operatória na literatura é estimada em 0,07–0,7% nos pacientes sem perfuração do apêndice vermiforme e 0,5–2,4% em casos de apendicite supurada²¹. Em nossa série, uma paciente (0,2%), idosa e com comorbidades graves, foi a óbito em decorrência de uma apendicite rota com quadro sistêmico importante.

O tempo de internação não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação às técnicas estudadas; no entanto, diversos estudos na literatura demonstram uma menor permanência hospitalar dos pacientes submetidos à laparoscopia^{9,11,14}. Os critérios e rotinas para alta hospitalar adotadas em nosso serviço podem contribuir para esse achado. Dada a ausência de um instrumento para avaliação objetiva da dor pós-operatória e da satisfação do paciente, essas variáveis não foram objeto do presente estudo.

Entre as limitações do trabalho, destaca-se a sua natureza retrospectiva e não randomizada, bem como aquelas inerentes à utilização de registros de prontuários como fonte de dados. A escolha da técnica foi baseada na experiência e preferência do cirurgião, considerando ainda o estado clínico do paciente, o que pode representar um viés de seleção.

A presente série de casos confirma a aplicabilidade da laparoscopia para o tratamento da apendicite aguda no contexto de um hospital público e de ensino, a despeito dos desafios enfrentados para sua execução. Ademais, demonstrou benefícios da técnica em relação à evolução pós-operatória, de forma que os autores recomendam sua indicação rotineira nos serviços que dispõem de material e capacitação técnica da equipe cirúrgica.

REFERÊNCIAS

- Ferris M, Quan S, Kaplan BS, Molodecky N, Ball CG, Chernoff GW, et al. The global incidence of appendicitis: a systematic review of population-based studies. *Ann Surg*. 2017;266(2):237-41.
- Alvarado A. Improved Alvarado Score (MANTRELS) for the early diagnosis of acute appendicitis. *Int J Surg Res Pract*. 2019;6:098.
- Buckius MT, McGrath B, Monk J, Grim R, Bell T, Ahuja V. Changing epidemiology of acute appendicitis in the United States: study period 1993–2008. *J Surg Res*. 2012;175(2):185-190.
- Hansson J, Körner U, Khorram-Manesh A, Solberg A, Lundholm K. Randomized clinical trial of antibiotic therapy versus appendectomy as primary treatment of acute appendicitis in unselected patients. *Br J Surg*. 2009;96(5):473-81.
- Hirano ES, Pereira BMT, Bustorff-Silva JM, Rizoli S, Nascimento B Jr, Fraga GP. Apendicite aguda não complicada em adultos: tratamento cirúrgico ou clínico? *Rev Col Bras Cir*. 2012;39(2):159-63.

6. Santos F, Cavasana GF, Campos T. Perfil das apendicectomias realizadas no Sistema Público de Saúde do Brasil. *Rev Col Bras Cir.* 2017;44(1):4-8.
7. Moreira LF, Garbin HI, Da-Natividade GR, Silveira BW, Xavier TV. Fatores preditores de complicações pós-operatórias em apendicectomias. *Rev Col Bras Cir.* 2018;45(5):e1920.
8. Moreira LF, Pessôa MC, Mattana DS, Schmitz FF, Volkweis BS, Antoniazzi JL, et al. Adaptação cultural e teste da escala de complicações cirúrgicas de Clavien-Dindo traduzida para o Português do Brasil. *Rev Col Bras Cir.* 2016;43(3):141-8.
9. Jaschinski T, Mosch CG, Eikermann M, Neugebauer EA, Sauerland S. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11(11):CD001546.
10. Nahas SC, Lourenção JL, Borba MR, Marques CFS, Nahas CSR, Dias AR. Apendicectomia laparoscópica: utilizando-a como rotina. *Rev Bras Videocir.* 2004;2(3):118-22.
11. Li X, Zhang J, Sang L, Zhang W, Chu Z, Li X, et al. Laparoscopic versus conventional appendectomy – a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol.* 2010;10:129.
12. Wei B, Qi CL, Chen TF, Zheng ZH, Huang JL, Hu BG, et al. Laparoscopic versus open appendectomy for acute appendicitis: a meta-analysis. *Surg Endosc.* 2011;25(4):1199-208.
13. Biondi A, Di Stefano C, Ferrara F, Bellia A, Vacante M, Piazza L. Laparoscopic versus open appendectomy: a retrospective cohort study assessing outcomes and cost-effectiveness. *World J Emerg Surg.* 2016;11(1):44.
14. Athanasiou C, Lockwood S, Markides GA. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic versus open appendectomy in adults with complicated appendicitis: an update of the literature. *World J Surg.* 2017;41(12):3083-99.
15. Ukai T, Shikata S, Takeda H, Dawes L, Noguchi Y, Nakayama T, et al. Evidence of surgical outcomes fluctuates over time: results from a cumulative meta-analysis of laparoscopic versus open appendectomy for acute appendicitis. *BMC Gastroenterol.* 2016;16:37.
16. Gorter RR, Eker HH, Gorter-Stam MA, Abis GS, Acharya A, Ankersmit M, et al. Diagnosis and management of acute appendicitis. EAES consensus development conference 2015. *Surg Endosc.* 2016;30(11):4668-90.
17. Di Saverio S, Birindelli A, Kelly MD, Catena F, Weber DG, Sartelli M, et al. WSES Jerusalem guidelines for diagnosis and treatment of acute appendicitis. *World J Emerg Surg.* 2016;11:34.
18. Sauerland S, Jaschinski T, Neugebauer EA. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;10:CD001546.
19. Navarini D, Valiati AA, Rodrigues RR, Aita LN, Migliavaca A, Guimarães JR. Apendicectomia laparoscópica versus aberta: análise retrospectiva. *Rev HCPA.* 2009;29(2):115-9.
20. Mariadason JG, Wang WN, Wallack MK, Belmonte A, Matari H. Negative appendectomy rate as a quality metric in the management of appendicitis: impact of computed tomography, Alvarado score and the definition of negative appendectomy. *Ann R Coll Surg Engl.* 2012;94(6):395-401.
21. Sartelli M, Baiocchi GL, Di Saverio S, Ferrara F, Labricciosa FM, Ansaloni L, et al. Prospective observational study on acute appendicitis worldwide. *World J Emerg Surg.* 2018;13(1):19.

Recebido: 05 Nov, 2020

Aceito: 09 Jun, 2021

AMBULATÓRIO CONJUNTO DE DERMATOLOGIA E REUMATOLOGIA PARA TRATAMENTO DE PSORÍASE E ARTRITE PSORIÁSICA: EXPERIÊNCIA DE UM HOSPITAL TERCIÁRIO NO SUL DO BRASIL

COMBINED DERMATOLOGY AND RHEUMATOLOGY OUTPATIENT CLINIC FOR THE MANAGEMENT OF PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS: A SOUTHERN BRAZILIAN EXPERIENCE

Fabiana Bazanella de Oliveira¹, Bruna Ossanai Schoenardie¹, Nicolle Gollo Mazzotti¹, Penélope Esther Palominos², Charles Lubianca Kohem², Tania Ferreira Cestari¹, Juliana Catucci Boza¹

RESUMO

Introdução: Diversas diretrizes enfatizam as vantagens do manejo multidisciplinar no cuidado ao paciente com psoríase (PSO) e artrite psoriásica (PSA). O diagnóstico precoce de PSA se relaciona com melhores desfechos em 5 anos. No entanto, o diagnóstico precoce de PSA ainda é um desafio.

Métodos: Estudo transversal retrospectivo de pacientes com diagnóstico prévio ou suspeito de PSO e/ou PSA atendidos em ambulatório conjunto de dermatologia e reumatologia do sul do Brasil de janeiro de 2013 a janeiro de 2017.

Resultados: Entre os 55 pacientes previamente diagnosticados com PSO, 30,9% (n = 17) foram diagnosticados com PSA. Alterações do tratamento foram feitas em 58,5% (n = 48) dos pacientes, principalmente devido ao mau controle da pele e das articulações. Os imunobiológicos foram a classe de medicamentos mais comumente iniciada, correspondendo a 35,4% (n = 17) das modificações terapêuticas. O metotrexato foi o segundo medicamento mais comumente iniciado (18,8%, n = 9) ou com modificação da dose ou via de administração (20,8%, n = 10), totalizando 39,6% (n = 19) de modificações terapêuticas. Houve um aumento na proporção de pacientes em uso de tratamento sistêmico (79,3%, n = 65).

Conclusão: Este estudo reforça a importância da abordagem multidisciplinar no diagnóstico precoce da PSA e demonstra que a abordagem conjunta entre dermatologia e reumatologia é possível de ser realizada no Brasil, com resultados semelhantes aos reportados na literatura internacional.

Palavras-chave: Psoríase; Artrite psoriásica; Pesquisa interdisciplinar; Diagnóstico precoce

ABSTRACT

Introduction: Several guidelines emphasize the advantages of multidisciplinary management of patients with psoriasis (PSO) or psoriatic arthritis (PSA). Early diagnosis of PSA is associated with better outcomes in 5 years. However, early diagnosis of PSA remains a challenge.

Methods: We conducted a retrospective cross-sectional study of patients with previous or suspected diagnosis of PSO and/or PSA treated at a combined dermatology and rheumatology outpatient clinic in southern Brazil from January 2013 to January 2017.

Clin Biomed Res. 2021;41(4):1-6

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

2 Serviço de Reumatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Juliana Catucci Boza
jboza@hcpa.edu.br
Serviço de Dermatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

Results: Of 55 patients previously diagnosed with PSO, 30.9% (n = 17) were diagnosed with PSA. Changes in treatment were made in 58.5% (n = 48) of patients, mainly due to poor control of cutaneous and articular symptoms. Immunobiological agents were the most commonly prescribed class of drugs, corresponding to 35.4% (n = 17) of changes in medical therapy. Methotrexate was the second most commonly prescribed drug (18.8%; n = 9) and the second drug to undergo most changes in dose or route of administration (20.8%; n = 10), accounting for 39.6% (n = 19) of changes in medical therapy. There was an increase in the number of patients undergoing systemic therapies (79.3%; n = 65).

Conclusions: This study reinforces the importance of a multidisciplinary approach in the early diagnosis of PSA and demonstrates that a collaborative approach between dermatology and rheumatology is feasible in Brazil, with outcomes similar to those reported in the international literature.

Keywords: *Psoriasis; Psoriatic arthritis; Multidisciplinary research; Early diagnosis*

INTRODUÇÃO

A fim de aumentar o diagnóstico precoce da artrite psoriásica (PSA) e melhorar o manejo de pacientes com psoríase (PSO) e PSA, recomenda-se uma abordagem multidisciplinar com avaliação combinada de dermatologia e reumatologia^{1,2}. Atualmente, várias diretrizes enfatizam a necessidade e maior efetividade da abordagem multidisciplinar no cuidado ao paciente com PSO e PSA¹⁻⁵.

O diagnóstico precoce da PSA se correlaciona com menor progressão radiográfica e maior probabilidade de manter a atividade mínima da doença em 5 anos^{6,7}. No entanto, o diagnóstico de PSA ainda é um problema: estudo recente demonstrou que 15,5% dos pacientes em acompanhamento dermatológico apresentam PSA sem diagnóstico⁸. Outro estudo multicêntrico encontrou uma prevalência de 33,0% de PSA em indivíduos com PSO acompanhados em centros de dermatologia terciários, e metade deles não possuía diagnóstico prévio de PSA⁹. Como a manifestação cutânea precede o envolvimento articular em 70 a 80% dos pacientes com APS, os dermatologistas têm um papel importante na triagem de pacientes com manifestações articulares.

Além disso, PSO e PSA têm sido associadas a inúmeras comorbidades, como obesidade, hipertensão, dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2¹⁰⁻¹⁸. Estes pacientes também apresentam maior incidência de desfechos cardiovasculares desfavoráveis¹⁹⁻²¹. Dermatologistas e reumatologistas desempenham papel fundamental na identificação e tratamento dessas comorbidades.

Recentemente, foram relatadas experiências com abordagens multidisciplinares envolvendo dermatologistas e reumatologistas: nesses trabalhos, a modificação do diagnóstico prévio e a terapia atual eram frequentes²²⁻²⁶. Um alto nível de satisfação dos pacientes foi observado com o duplo manejo²⁵. A avaliação combinada de dermatologia e reumatologia aumentou a prescrição de terapia sistêmica (14,6% vs. 36,9%) em comparação à consulta separada de rotina (OR = 5.1), mas não há dados sobre o impacto financeiro da estratégia no sistema de saúde²³. Uma revisão sistemática da literatura sugeriu que

o manejo multidisciplinar parecia ser mais eficaz na melhora dos sintomas cutâneos e articulares de pacientes com PSO e PSA moderadas a grave, mas as evidências eram limitadas e o tempo de espera para uma visita na abordagem combinada foi mais longo do que consulta convencional²².

O presente estudo relata uma experiência de quatro anos em um ambulatório multidisciplinar de dermatologia e reumatologia em um hospital universitário terciário localizado no sul do Brasil. O objetivo do estudo foi descrever o perfil dos pacientes encaminhados ao ambulatório, o número de pacientes com PSA recém-diagnosticados entre os indivíduos com PSO e as mudanças na terapia após a abordagem conjunta.

MÉTODOS

Ambulatório Conjunto de Dermatologia-Reumatologia: Em 2012, foi criado um ambulatório de atendimento multidisciplinar, liderado por especialistas com experiência e interesse em doenças psoriásicas, para atender pacientes encaminhados pelos departamentos de Dermatologia e Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil. Uma vez por mês, os pacientes são avaliados por dermatologistas, sob a supervisão de um dermatologista e um reumatologista com experiência em PSO e PSA.

Foi realizado um estudo transversal retrospectivo. Foram revisados os prontuários médicos de pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, atendidos no ambulatório conjunto de dermatologia-reumatologia, de janeiro de 2013 a janeiro de 2017, com diagnóstico prévio ou suspeito de PSO e/ou PSA. O diagnóstico de PSA foi estabelecido através dos critérios CASPAR²⁷. Dados sobre idade, sexo, tabagismo e comorbidades foram coletados. O índice de gravidade da área da psoríase (PASI) e a área da superfície corporal (BSA) foram registrados para avaliar a gravidade da PSO na linha de base²⁸. O motivo do encaminhamento, diagnóstico prévio, diagnóstico final após avaliação dupla e alterações na terapia foram registrados.

Análises estatísticas: As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana

e intervalo interquartil. As variáveis qualitativas foram relatadas como frequências absolutas e relativas.

Padrões éticos: O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (número 2017-0100) e seguiu as declarações de Direito Humano e Animal.

RESULTADOS

Foram realizadas 158 visitas, correspondendo a 82 pacientes. As características dos participantes da primeira consulta no ambulatório de dermatologia-reumatologia estão apresentadas na Tabela 1. A maioria dos participantes era do sexo feminino (54,9%, n = 45),

com idade média $\pm$ DP de 53 ± 12 anos. O número médio de visitas por paciente foi de $1,9 \pm 0,5$; 43 pacientes (52,4%) tiveram apenas uma visita. Dos 82 pacientes encaminhados ao ambulatório, 73 (89,0%) foram agendados por dermatologistas. O principal motivo do encaminhamento dos pacientes foi a avaliação dos sintomas articulares (68,3%, n = 56).

Entre os 82 pacientes analisados, 67,1% (n = 55) tinham diagnóstico prévio de PSO, 4,9% (n = 4) de PSA sem PSO, 25,6% (n = 21) tinham diagnóstico prévio de PSA e PSO, 1,2% (n = 1) artrite reumatoide e 1,2% (n = 1) espondilite anquilosante. Todos esses pacientes tiveram o diagnóstico de psoríase confirmado na primeira consulta. A Tabela 1 resume as características dos pacientes.

Tabela 1: Características dos 82 pacientes na primeira visita.

Características dos pacientes	N = 82
Idade (média $\pm$ SD)	53 $\pm$ 12
Sexo Feminino (%)	45 (54.9)
Gravidade da Psoríase* (%)	
Leve	20 (24.4)
Moderada a Grave	62 (75.6)
Comorbidades (%)	
Doença cardiovascular**	16 (19.5)
Hipertensão Arterial	40 (48.8)
Obesidade	24 (29.3)
Dislipidemia	30 (36.6)
Diabetes mellitus	22 (26.8)
Ansiedade	3 (3.7)
Depressão	19 (23.2)
Tabagismo	12 (14.6)
Etilismo	2 (2.4)
Especialidade que referenciou o paciente (%)	
Dermatologia	73 (89.0)
Tratamento atual*** (%)	
Metotrexato	30 (36.6)
Imunobiológico	12 (14.6)
Acitretina	12 (14.6)
Tratamento tópico	24 (29.3)
Fototerapia	8 (9.8)
Sem tratamento	5 (6.1)

*Leve: PASI e BSA < 10; Moderada a Grave: PASI e/ou BSA > ou = 10. ** Doença cardíaca isquêmica e cerebrovascular. *** Alguns pacientes recebiam mais de uma terapia.

Entre os 55 pacientes previamente diagnosticados com PSO, 30,9% (n = 17) foram diagnosticados com PSA. Entre os 25 pacientes previamente diagnosticados com PSA o diagnóstico foi confirmado

em 84,0% (n = 21). Os dois pacientes previamente diagnosticados como artrite reumatoide e espondilite anquilosante tiveram seu diagnóstico modificado para PSA. Alterações do tratamento foram feitas em 58,5%

(n = 48) dos pacientes, principalmente devido ao mau controle da pele e das articulações (Tabela 2).

Tabela 2: Razões para otimização de tratamento nos 48 (58,5%) pacientes que tiveram o tratamento modificado.

Razões para otimização de tratamento	N (%)
Sem controle cutâneo	13 (27.1)
Sem controle articular	13 (27.1)
Sem controle cutâneo e articular	17 (35.4)
Efeitos adversos	3 (6.2)
Outros	2 (4.2)

Os imunobiológicos foram a classe de medicamentos mais comumente iniciada no período do estudo, correspondendo a 35,4% (n = 17) das modificações terapêuticas. O agente imunobiológico mais frequentemente iniciado foi Adalimumabe (35,3%, n = 6), seguido de Ustekinumabe (29,4%, n = 5), Secuquinumabe (17,6%, n = 3), Infliximabe (11,8%, n = 2) e Ixequizumabe (5,9%, n = 1).

O metotrexato foi o segundo medicamento mais comumente iniciado (18,6%, n = 9) ou com modificação da dose ou via de administração (20,8%, n = 10), totalizando 39,6% (n = 19) de modificações terapêuticas. Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) foram prescritos para 25,0% dos pacientes (n = 12). Acitretina foi iniciada ou teve sua dose modificada em 8,3% (n = 4). Três pacientes iniciaram sulfassalazina (6,3%) e quatro (8,3%) iniciaram fototerapia com UVB de banda estreita após avaliação multidisciplinar. Dessa forma, foi possível observar um aumento na proporção de pacientes em uso de tratamento sistêmico (79,3%, n = 65).

Resumo das modificações terapêuticas na Tabela 3.

Tabela 3: Mudanças na terapia após avaliação multidisciplinar.

Mudanças no tratamento	N (%) (N=48)
Imunobiológico (nova prescrição ou modificação de dose)	18 (37.5)
Metotrexato (nova prescrição ou modificação de dose)	19 (39.6)
Acitretina (nova prescrição ou modificação de dose)	4 (8.4)
Sulfassalazina (nova prescrição)	3 (6.3)
Fototerapia UVB banda estreita (UVB-NB) (nova prescrição)	4 (8.3)

DISCUSSÃO

A experiência de quatro anos com o ambulatório multidisciplinar de dermatologia-reumatologia para pacientes com PSO e PSA resultou em resultados positivos: 30,9% dos pacientes com PSO foram diagnosticados recentemente com PSA e 58,5% tiveram seu tratamento atual otimizado após avaliação conjunta⁹.

Existem outros relatos com experiências semelhantes na literatura: Velez et al. demonstraram que 53,2% dos pacientes com PSO e dor musculoesquelética referenciados ao Centro de Pele em Doenças Musculoesqueléticas Relacionadas (SARM) em Boston, MA, EUA, receberam novo diagnóstico de PSA²³. Luelmo et al. encontraram uma prevalência de 24% de pacientes com PSA recém-diagnosticados entre os indivíduos com PSO encaminhados para uma unidade de dermatologia-reumatologia²⁶ e percentuais mais altos de novos diagnósticos de PSA (58,9%) também foram observados no estudo de Urruticoechea-Arana et al.²⁹

No Brasil, um estudo multicêntrico de Ranza et al. encontrou uma prevalência de 33% de PSA entre pacientes com diagnóstico de PSO. Destes, 49% não tinham diagnóstico prévio de PSA antes da avaliação pelo reumatologista⁹. Isso reforça a importância de uma avaliação multidisciplinar do paciente com psoríase no nosso país. Infelizmente, a abordagem conjunta ainda não é uma realidade na grande maioria dos Serviços no Brasil.

Na maioria dos estudos publicados, foi observado um aumento na prescrição de terapias sistêmicas após a avaliação multidisciplinar³⁰, principalmente com a introdução de drogas imunobiológicas e/ou metotrexato, o que vai de encontro com o que foi observado em nossa população. No estudo de Urruticoechea-Arana et al., o percentual de pacientes em uso de metotrexato ou imunobiológico aumentou de 17% para 29% e de 30,4% para 39,3%, respectivamente²⁹. Em Luelmo et al., metotrexato foi introduzido mais comumente do que os medicamentos biológicos, responsáveis por 30% e 12% das alterações terapêuticas, respectivamente²⁶.

Em nossa experiência, o principal motivo para o encaminhamento de pacientes com PSO para o ambulatório de dermatologia-reumatologia foi a suspeita de PSA pelo dermatologista, mas isso não é consenso na literatura. Nos estudos publicados, o principal motivo varia entre a dúvida diagnóstica em relação à presença de PSO ou PSA e a otimização terapêutica^{23-26,29}. Em diversos estudos, o encaminhamento é realizado com mais frequência pelos reumatologistas, diferentemente do nosso estudo^{26,29}.

Embora os benefícios da abordagem conjunta já sejam amplamente conhecidos, a abordagem tradicional ainda é mais prevalente no mundo. Um estudo de 2016 apontou que apenas cerca de um terço dos dermatologistas e reumatologistas nos Estados Unidos realizavam co-manejo de seus pacientes³¹. Isso se deve em grande parte aos desafios na implementação dos ambulatórios conjuntos.

Uma grande dificuldade enfrentada no nosso estudo foi a coordenação de horários por parte das duas equipes, as quais atendem um grande volume de pacientes, para possibilitar uma avaliação por ambos especialistas na mesma consulta. Por este motivo, nosso ambulatório conjunto é realizado apenas uma

vez ao mês e, frequentemente, todos os horários de marcação de consultas neste dia são preenchidos. Esta dificuldade é relatada por muitos grupos que se propuseram a oferecer uma abordagem multidisciplinar aos pacientes com PSO e PSA³². A dificuldade de horários e a grande demanda de atendimentos no Sistema Único de Saúde (SUS) dificultam o seguimento dos pacientes, os quais frequentemente são avaliados conjuntamente apenas uma vez e após seguem seu tratamento apenas com sua equipe de origem (dermatologia ou reumatologia).

Outra dificuldade reportada na literatura é o custo do atendimento conjunto. Em países no qual o sistema de saúde é majoritariamente privado, o atendimento multidisciplinar por vezes resultou em uma cobrança dupla dos pacientes³³. Felizmente, nosso ambulatório não enfrentou este tipo de dificuldade, pois a natureza pública e gratuita do Sistema Único de Saúde brasileiro possibilitou atendimento conjunto sem custo adicional aos pacientes.

De um ponto de vista educacional, a exposição dos médicos residentes ao ambulatório conjunto é bastante benéfica. A exposição no início da formação dos residentes a discussões de casos entre as duas especialidades aumenta o entendimento da fisiopatologia e do manejo tanto da PSO quanto da PSA, o que contribui para a formação de uma nova geração de dermatologistas e reumatologistas que estarão mais alertas para as necessidades de seus pacientes, realizando diagnósticos mais frequentes,

um manejo mais adequado e, quando necessário, um encaminhamento mais precoce^{32,34}.

As limitações do presente estudo são o desenho retrospectivo e a avaliação de pacientes de um centro único. Além disso, nosso estudo foi realizado em um centro terciário, o que explica a alta prevalência de PSO moderada ou grave em nossa população em estudo, fato que pode justificar uma alta prevalência de PSA entre os pacientes.

No entanto, a alta taxa de pacientes recém-diagnosticados com PSA sugere que a abordagem multidisciplinar permitiu o diagnóstico mais precoce da PSA. Este trabalho reforça que a abordagem multidisciplinar é possível de ser realizada no Brasil e deve ser adotada sempre que possível.

Este trabalho enfatiza os benefícios do manejo multidisciplinar dermatologia-reumatologia para pacientes com PSO, principalmente no diagnóstico precoce e tratamento da PSA, o qual é muito importante para modificar o curso da doença. Além disso, nossa experiência de quatro anos reforça que a abordagem multidisciplinar é possível de ser realizada no Brasil, com resultados semelhantes aos reportados na literatura internacional. Estudos adicionais comparando a proporção de pacientes no nosso meio que atingem a atividade mínima da doença/remissão de PSA e o controle ideal de PSO entre o tratamento padrão e a abordagem dupla de dermatologia-reumatologia são necessários.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Daudén E, Castañeda S, Suárez C, García-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, et al. Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(11):1387-404.
- Betteridge N, Boehncke WH, Bundy C, Gossec L, Gratacós J, Augustin M. Promoting patient-centred care in psoriatic arthritis: a multidisciplinary European perspective on improving the patient experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(4):576-85.
- Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):4-12.
- Richard MA, Barnetche T, Rouzaud M, Sevrain M, Villani AP, Aractingi S, et al. Evidence-based recommendations on the role of dermatologists in the diagnosis and management of psoriatic arthritis: systematic review and expert opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(s5):3-12.
- Cañete JD, Daudén E, Queiro R, Aguilar MD, Sánchez-Carazo JL, Carrascosa JM, et al. Recommendations for the coordinated management of psoriatic arthritis by rheumatologists and dermatologists: a Delphi study. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(3):216-32.
- Anandarajah AP, Ritchlin CT. The diagnosis and treatment of early psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(11):634-41.
- Ogdie A, Weiss P. The epidemiology of psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):545-68.
- Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, Barnetche T, Paul C, Richard MA, et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(2):242-8.
- Ranza R, Carneiro S, Qureshi AA, Martins G, Rodrigues JJ, Romiti R, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in a large cohort of Brazilian patients with psoriasis. *J Rheumatol*. 2015;42(5):829-34.
- Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee KA, Chandran V, Cook R, et al. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(4):915-23.
- Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009;61(2):233-9.

12. Yang Q, Qu L, Tian H, Hu Y, Peng J, Yu X, et al. Prevalence and characteristics of psoriatic arthritis in Chinese patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(12):1409-14.
13. Ogdie A, Langan S, Love T, Haynes K, Shin D, Seminara N, et al. Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(3):568-75.
14. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, Wall-Burns L, Ogdie A, Gelfand JM, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1273-7.
15. Li W, Han J, Qureshi AA. Obesity and risk of incident psoriatic arthritis in US women. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1267-72.
16. Boehncke S, Thaci D, Beschmann H, Ludwig RJ, Ackermann H, Bandenhoo K, et al. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol*. 2007;157(6):1249-51.
17. Jamnitski A, Symmons D, Peters MJ, Sattar N, McInnes I, Nurmohamed MT. Cardiovascular comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(2):211-6.
18. Gottlieb AB, Dann F. Comorbidities in patients with psoriasis. *Am J Med*. 2009;122(12):1150.e1-9.
19. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(5):829-35.
20. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol*. 2007;143(12):1493-9.
21. Aractingi S, Aubin F, Joly P, Le Maître M, Ortonne JP, Paul C, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(s3):12-29.
22. Cobo-Ibáñez T, Villaverde V, Seoane-Mato D, Muñoz-Fernández S, Guerra M, Del Campo PD, et al. Multidisciplinary dermatology-rheumatology management for patients with moderate-to-severe psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2016;36(2):221-9.
23. Velez NF, Wei-Passanese EX, Husni ME, Mody EA, Qureshi AA. Management of psoriasis and psoriatic arthritis in a combined dermatology and rheumatology clinic. *Arch Dermatol Res*. 2012;304(1):7-13.
24. Pérez-Barrio S, Galindez E, Alzaga JMC, Garcia-Vivar ML, Urigoitia P, Belloso RI. Psoriasis and psoriatic arthropathy multidisciplinary clinic at Basurto University Hospital: 2 years of experience. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(5) Suppl 1:AB180.
25. Foulkes AC, Chinoy H, Warren RB. High Degree of Patient Satisfaction and Exceptional Feedback in a Specialist Combined Dermatology and Rheumatology clinic. 2012. Poster session presented at British Association of Dermatologists' Annual Meeting, Birmingham.
26. Luelmo J, Gratacós J, Moreno Martínez-Losa M, Ribera M, Romaní J, Calvet J, et al. A report of 4 years of experience of a multidisciplinary unit of psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheumatol Clin*. 2014;10(3):141-6.
27. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-73.
28. Henseler T, Schmitt-Rau K. A comparison between BSA, PASI, PLASI and SAPASI as measures of disease severity and improvement by therapy in patients with psoriasis. *Int J Dermatol*. 2008;47(10):1019-23.
29. Urruticochea-Arana A, Serra Torres M, Hergueta Diaz M, González Guerrero ME, Fariñas Padron L, Navarro Martín S, et al. Experience and satisfaction with a multidisciplinary care unit for patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheumatol Clin*. 2019;15(4):237-41. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2017.07.007. Epub 2017 Aug 24.
30. Luchetti MM, Benfaremo D, Campanati A, Molinelli E, Ciferri M, Cataldi S, et al. Clinical outcomes and feasibility of the multidisciplinary management of patients with psoriatic arthritis: two-year clinical experience of a dermo-rheumatologic clinic. *Clin Rheumatol*. 2018;37(10):2741-9. doi: 10.1007/s10067-018-4238-4. Epub 2018 Jul 29.
31. Lebwohl MG, Kavanaugh A, Armstrong AW, Van Voorhees AS. US perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: patient and physician results from the population-based multinational assessment of psoriasis and psoriatic arthritis (MAPP) survey. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(1):87-97. doi: 10.1007/s40257-015-0169-x.
32. Soleymani T, Reddy SM, Cohen JM, Neimann AL. Early recognition and treatment heralds optimal outcomes: the benefits of combined rheumatology-dermatology clinics and integrative care of psoriasis and psoriatic arthritis patients. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;20(1):1. doi: 10.1007/s11926-017-0706-0.
33. McNamara D. Benefits, challenges emerge in evolution of rheumatology-dermatology clinics. 2016 July 21 [citado 2021 mar 3]. In: Dermatology News [Internet]. Disponível em: <https://www.mdedge.com/dermatology/article/110512/psoriasis/benefits-challenges-emerge-evolution-rheumatology-dermatology>
34. Theodorakopoulou E, Dalamaga M, Katsimbri P, Boumpas DT, Papadavid E. How does the joint dermatology-rheumatology clinic benefit both patients and dermatologists? *Dermatol Ther*. 2020;33(3):e13283. doi: 10.1111/dth.13283. Epub 2020 Mar 3.

Recebido: 11 abr, 2021
Aceito: 29 maio, 2021

APLICAÇÃO DOS CONCEITOS DE GOVERNANÇA DAS CONTRATAÇÕES NA CADEIA DE SUPRIMENTOS DE UM HOSPITAL PÚBLICO UNIVERSITÁRIO

APPLICATION OF PROCUREMENT GOVERNANCE TO THE SUPPLY CHAIN AT A PUBLIC UNIVERSITY HOSPITAL

Luana Baptista Rodrigues Pires¹, Luciane Camillo de Magalhães¹,
Simone Dalla Pozza Mahmud¹

RESUMO

Introdução: O tema da governança corporativa vem ganhando cada vez mais destaque nas Organizações Públicas, principalmente a governança nas aquisições, pois objetivam agregar valor ao negócio com riscos aceitáveis, através da adoção de boas práticas de gestão, ética e transparência e cumprimento da legislação pública.

Métodos: O trabalho a seguir apresenta um estudo para aprimorar os processos internos da área de Planejamento e Compras em um Hospital Público Universitário, de alta complexidade. As fases de planejamento e compras em uma Instituição hospitalar de grande porte são extremamente desafiadoras visto a variabilidade de produtos necessários para o atendimento das demandas assistenciais, e no caso específico, também de pesquisa e ensino. O volume de processos e de aquisições geradas ao longo do exercício são inúmeras e há um grande contingente de pessoas envolvidas, de forma multidisciplinar. Esse trabalho propôs implementar ações concretas que aprimoram a governança das contratações, com o uso de estratégias e ferramentas voltadas à efetividade dos processos de aquisição, na assertividade, controle e monitoramento dos riscos, mantendo os padrões de qualidade e segurança da Organização.

Resultados: Através deste trabalho, obteve-se o aumento de dez pontos percentuais no aproveitamento nas licitações e redução do tempo de tramitação dos processos em de quarenta e um dias.

Conclusão: A adoção de ferramentas de governança nas aquisições públicas traz melhores resultados de processo e eficiência nas compras públicas e ainda promove a transparência e a visibilidade das ações aos fornecedores.

Palavras-chave: *Compras públicas; Otimização; Governança*

ABSTRACT

Introduction: The theme of corporate governance has been gaining increasing prominence in Public Organizations, especially governance in procurement, as it aims to add value to the business with acceptable risks, through the adoption of good management practices, ethics and transparency and compliance with public legislation.

Methods: The following work presents a study to improve the internal processes of the Planning and Purchasing area in a Public University Hospital of high complexity. The planning and purchasing phases in a large hospital are extremely challenging due to the variability of products needed to meet the demands of health care, and in this specific case, also of research and teaching. The volume of processes and acquisitions generated throughout the year are numerous and there is a large contingent of people involved, in a multidisciplinary way. This work proposed to implement concrete actions that improve the governance of procurement, with the use of strategies and tools

Clin Biomed Res. 2021;41(4):319-324

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

Autor correspondente

Luciane Camillo de Magalhães
lmalhaes@hcpa.edu.br
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

aimed at the effectiveness of procurement processes, assertiveness, control and monitoring of risks, while maintaining the standards of quality and safety of the Organization.

Results: Through this work, it was obtained the increase of ten percentage points in the utilization in the bids and reduction of the processing time of the processes in forty-one days.

Conclusion: The adoption of governance tools in public procurement brings better process results and efficiency in public purchases and also promotes transparency and visibility of actions to suppliers.

Keywords: *Public procurement; Optimization; Governance*

INTRODUÇÃO

A governança pública é definida pelo Decreto 9.203/2017, como o conjunto de mecanismos de liderança, estratégia e controle postos em prática para avaliar, direcionar e monitorar a gestão, com vistas à condução das políticas públicas e à prestação de serviços de interesse da sociedade. Neste sentido, as compras públicas constituem-se em uma das áreas mais sensíveis e importantes da atividade logística que movimenta a Administração Pública. Além de seu valor estratégico, o processo de compras públicas mobiliza e influencia toda a organização e o ciclo socioeconômico, haja vista o poder de compra do Estado¹.

A administração pública é conhecida pela burocracia e lentidão dos processos de aquisição em razão das diversas etapas impostas pelas legislações e segmentação de tarefas no serviço público. Para a gestão da cadeia de suprimentos de um Hospital de ensino de alta complexidade estas características impõem um importante desafio, pois se faz necessário garantir os insumos para atendimento assistencial no prazo certo, na quantidade correta, com qualidade e preços adequados. Neste sentido, é preciso buscar ferramentas que visem a otimização dos processos para torná-los mais efetivos, ágeis e assertivos. Para atender essa expectativa, aplicou-se os conceitos combinados de três ferramentas de gestão de processos e melhoria contínua que foram aplicadas na governança das aquisições, sendo o método Lean, Strategic Sourcing e Gestão de Riscos^{2,3}.

A metodologia *Lean*, originária no Japão, tem sido aplicada em diferentes organizações, pois busca enxugar os desperdícios e possui foco na produtividade. Muitas empresas, incluindo os hospitais, estão adotando os princípios do modelo com objetivo de simplificar processos e eliminar atividades que não agregam valor. Os princípios *Lean VSM Value Stream Mapping* e *Kaisen* permitem o mapeamento dos processos, a busca de gargalos e a definição de tarefas. A identificação dos processos chave é crucial e deve ser realizada juntamente com a equipe para entendimento de como a rotina realmente acontece e não como ela deveria ocorrer⁴⁻⁶.

Outra metodologia alinhada à melhoria de processos na área de aquisições é o Strategic Sourcing. Conceituado como um processo estruturado de compras, a ferramenta permite a identificação de oportunidades estratégicas através da análise sistemática da situação atual, incluindo as etapas de diagnóstico e análise de gastos, mapeamento da base de fornecedores, entendimento dos processos e competências, avaliação dos cenários externo e interno, bem como a implantação de processos colaborativos entre equipes internas multifuncionais e fornecedores⁷.

Por sua vez, a gestão de riscos, segundo Assi², permite uma avaliação dos efeitos internos e externos à empresa que podem impactar negativamente nas suas atividades, ou seja, é o mapeamento dos principais riscos, impactos e probabilidade de ocorrência. Desta forma, os gestores podem organizar ações de controle e de gestão visando a minimização dos impactos ou contingências. Para a gestão e avaliação dos riscos, o modelo adotado seguiu o preconizado pelo Manual de Gestão de Riscos do TCU que define como objeto da gestão de riscos qualquer processo de trabalho, atividade, projeto, iniciativa ou ação de plano institucional, assim como os recursos que dão suporte à realização dos objetivos da Organização⁸.

No trabalho apresentando a seguir, verificou-se a implementação de práticas de governança corporativa aplicadas nas aquisições de um hospital terciário, no sul do Brasil, que alavancaram os processos de compra através do uso de ferramentas atuais de gestão, como a avaliação de riscos e compliance, *strategic sourcing* e o modelo Lean de melhoria. Considerando esses princípios e o cenário econômico atual, é necessário que as empresas sejam cada vez mais produtivas, com menores custos, principalmente na área pública, garantindo competitividade com o mercado privado. A busca da melhoria contínua, otimizando processos e tornando-os sustentáveis e transparentes deve ser a principal prioridade dos gestores públicos no Brasil. Neste sentido, a gestão das compras públicas é tema cada vez mais presente e importante dentro da Administração Pública pelo seu caráter complexo e estratégico. Assim, entender, discutir

e aprimorar as compras públicas, para além de um simples procedimento administrativo e operacional é imperativo para as empresas públicas Brasileiras serem cada vez mais eficientes.

Neste contexto, avaliar o cenário da cadeia de aquisições através da aplicação das ferramentas descritas, busca o aperfeiçoamento dos processos resultando na melhora de indicadores, tais como: taxa de aproveitamentos dos pregões e tempo de tramitação dos processos de aquisição, imprimindo maior transparência ao processo licitatório.

MÉTODOS

Esse trabalho foi realizado no âmbito da Coordenadoria de Suprimentos de um hospital público terciário de grande porte do Sul do país. Para análise do cenário interno, buscou-se a identificação dos principais processos, ligados à cadeia de suprimentos do Hospital nas aquisições, que neste caso, tratou especificamente das modalidades de dispensa de licitação e pregão eletrônico^{3,9}. Este mapeamento foi realizado com a aplicação do método *Lean VSM Value Stream Mapping* e *Kaizen*, que permitiu a identificação das principais etapas vinculadas, através de um mapa e identificação dos possíveis gargalos. A etapa de coleta de dados ocorreu através de busca ativa no sistema corporativo de gestão e informação eletrônica do hospital, mensurando o tempo dispendido nos processos licitatórios e a taxa de aproveitamento de pregões.

A ferramenta *Strategic Sourcing* foi utilizada para construção de modelos de negócio, com o mapeamento de novas possibilidades na cadeia de fornecimento. As equipes envolvidas, no fluxo de trabalho, foram alinhadas para prospectar produtos, condições comerciais e de entregas, fornecedores no mercado nacional, novas marcas e modelos.

Na sequência, os processos licitatórios da instituição foram classificados considerando os principais riscos envolvidos no certame e o impacto assistencial, conforme o Quadro 1, os quais foram definidos através de critérios de prioridade para a aquisição, podendo ser de baixa, média, alta ou imediata, conforme a proporção a seguir:

Quadro 1: Critérios de prioridade para as aquisições.

Critério	Peso
Valor do contrato	30%
Itens fracassados anteriormente	20%
Licitação da agenda	10%
Impacto no paciente	25%
Impacto na atividade fim	15%

Fonte: elaboração própria.

A partir da avaliação de cada critério, alinhado ao percentual atribuído de peso, foi concedida uma nota final ao processo de aquisição resultando na prioridade da contratação. Assim, é possível realizar o monitoramento de tempo de cada processo contemplando todas as suas etapas.

RESULTADOS

O trabalho realizado na gestão da cadeia de suprimentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), aplicando as ferramentas descritas trouxe uma série de importantes resultados que aprimoraram a governança das contratações, dando mais segurança e confiabilidade aos processos Institucionais. Na avaliação das ações desenvolvidas algumas puderam ser mensuradas e comparadas com os resultados de exercícios anteriores, como a Taxa de Aproveitamento dos Pregões, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1: Taxa de aproveitamentos dos pregões.

Ano	% aproveitamento
2016	67%
2017	67%
2018	74,73%
2019	76,68%
2020	77,85%

Fonte: Sistema BASE HCPA (2020).

Através da tabela acima é possível verificar que desde 2016 vem ocorrendo melhora deste indicador, sendo que em 2020 tivemos o melhor resultado, o que representa maior assertividade no processo, não gerando retrabalho das equipes envolvidas em relação a republicação de lotes, reduzindo o tempo de ressuprimento e evitando lacunas de abastecimento.

Na Tabela 2 é possível analisar os resultados pelos grupos de materiais trabalhados no estudo. Comparando os resultados de 2018 e 2019 verifica-se uma importante melhora nos índices, onde o grupo de materiais de laboratório e diagnóstico destaca-se como melhor resultado.

Após aplicação dos conceitos da Gestão de Riscos, foi possível medir o indicador Tempo de Tramitação dos Processos. A priorização dos processos para as aquisições foi uma estratégia com impacto positivo, pois permitiu que processos cujos itens que apresentavam maior relevância ou impacto para a Instituição tivessem maior celeridade do que outros. Antes da implantação da estratégia, o tempo médio dos processos de compras classificados como pregão no sistema eletrônico de dados "SEI" em 2018 foi de 130 dias, em 2019 de 146 dias e em 2020 de 89 dias. Os resultados desse indicador são apresentados na Tabela 3.

Tabela 2: Resultados obtidos nas licitações por grupo de natureza e despesa.

Agenda	Nº processos homologados	Nº itens	% de Aproveitamento de lotes 2019	% de aproveitamento de lotes 2018	Dif. pontos percentuais
Medicamentos	27	649	70,05%	64,22%	5,83%
OPME	23	669	74,56%	69,12%	5,44%
Material Médico Hospitalar	32	688	86,48%	78,49%	7,99%
Laboratório e Diagnóstico	7	128	87,86%	71,97%	15,89%

Fonte: Sistema IG.

Tabela 3: Tempo médio de processos – 2020.

	Nº processos homologados	Tempo médio de processo
Imediato	93	60 dias
Prioridade alta	85	101 dias
Prioridade média	65	101 dias
Prioridade baixa	214	95 dias

Fonte: Sistema SEI (2020).

DISCUSSÃO

Conforme o Acórdão nº 1.545/16, a governança das aquisições consiste no conjunto de mecanismos de liderança, estratégia e controle postos em prática para avaliar, direcionar e monitorar a atuação da gestão das aquisições, com o objetivo que as aquisições agreguem valor ao negócio da organização, com riscos aceitáveis¹⁰.

Segundo Fenili¹¹, a governança das aquisições tem por objetivo:

- Alinhar as políticas e as estratégias de gestão das aquisições às prioridades do negócio da organização em prol de resultados;
- Assegurar a utilização eficiente de recursos;
- Otimizar a disponibilidade e o desempenho dos objetos adquiridos;
- Mitigar riscos nas aquisições;
- Auxiliar a tomada de decisão sobre aquisições;
- Assegurar o cumprimento dos papéis e das responsabilidades, e a transparência dos resultados na função aquisição;
- Segregação de Funções;
- Transparência;
- Implementação da cultura de Gestão de Riscos e *Compliance*.

Com base no art. 2º, II, da Resolução-TCU 247/2011, pode-se entender governança das aquisições como o conjunto de diretrizes, estruturas organizacionais, processos e mecanismos de controle que visam assegurar que as decisões e as ações relativas à gestão das aquisições estejam alinhadas às necessidades da organização, contribuindo para o alcance das suas metas.

As etapas do processo licitatório e também dos dados coletados, foi possível identificar oportunidades de melhoria e otimização, principalmente nas licitações voltadas aos grupos de medicamentos, órteses e próteses (OPME), material médico Hospitalar e materiais de laboratório e diagnóstico que compreendem cerca de 75% do consumo da Instituição. Estes grupos de materiais possuem nichos específicos de mercado, que atendem as premissas do método *Strategic sourcing*.

Um ponto importante abordado na Governança das Contratações é a segregação de funções, que consiste na separação das atividades de autorização, aprovação, execução, controle e contabilização, conforme Silva¹². Para evitar conflitos de interesses, é necessário repartir funções entre os servidores para que não exerçam atividades incompatíveis, como executar e fiscalizar uma mesma atividade. A segregação de funções destina-se a reduzir as oportunidades que permitam a qualquer pessoa estar em posição de perpetrar e de ocultar erros ou fraudes no curso normal das suas funções. Através da avaliação do mapeamento dos processos, optou-se por deslocar a equipe de formação de preços para a área de planejamento e alocar os pregoeiros por rodízio.

Além da busca por maior competitividade e assertividade nos processos entendeu-se a necessidade de avaliar e mensurar os riscos atribuídos aos objetos licitados. A gestão de riscos foi introduzida nas equipes através da elaboração de matrizes de riscos dos processos críticos de suprimentos e também na definição de prioridades de aquisição.

Para imprimir agilidade às compras na instituição, desenvolveu-se critérios de classificação para definição da prioridade a ser dada ao processo e atrelado

a isso a criação de metas de tempo de processo. Neste sentido, foram criados critérios claros os quais foram atribuídas notas e pesos que combinados resultam na prioridade final do processo que pode ser classificado como imediato, alta prioridade, média prioridade ou baixa prioridade. Os critérios definidos foram:

- Valores financeiros dos lotes dos processos – peso de 30%;
- Processo resultante de um fracasso anterior – peso de 20%;
- A Licitação é da “agenda planejada” – peso de 10%;
- Os produtos produzem impacto direto no paciente – peso de 20%;
- Os produtos produzem impacto direto na atividade fim – peso de 20%.

Essa classificação além de sinalizar a prioridade atribuída a cada processo gerou uma conexão entre as equipes que tramitam com os processos.

Através do uso das ferramentas descritas acima foi possível simularmos o volume de processos e os nichos de mercado atendidos pelo método *Strategic Sourcing*, bem como o impacto financeiro e as prioridades a serem definidas. É importante comentar que os grupos de despesas trabalhados neste método tratam das principais aquisições da Instituição. Desta forma, implementou-se as “agendas” de licitação, em que foi possível dimensionarmos, com maior precisão, o volume de trabalho e os resultados esperados. Estas agendas foram amplamente divulgadas através das mídias sociais do Hospital, evento com fornecedores, site e emails, contribuindo para a transparência das ações.

Conforme o Tribunal de Contas da União⁸, a transparência pública, além de possuir um papel fundamental no combate à corrupção, viabiliza a contribuição tempestiva da sociedade e dos órgãos de controle, no fornecimento de elementos para que o Estado se torne cada vez mais eficiente e efetivo.

Essa premissa é fundamental nas Instituições pois estimula o desenvolvimento de uma cultura de integridade na gestão dos negócios públicos e incentiva o esforço por melhores políticas e programas de governo.

CONCLUSÕES

O aprimoramento da governança nas contratações, principalmente das Instituições públicas, vem se tornando primordial e necessária para a manutenção da sustentabilidade econômica e transparência e confiabilidade.

As aquisições necessárias para o funcionamento de um Hospital de alta complexidade, que realiza assistência, ensino e pesquisa, voltados aos pacientes do Sistema Único de Saúde, convênios e privados são especialmente desafiadoras pela variabilidade de produtos, grupos, marcas e modelos. São inúmeras legislações a serem atendidas, desde licitações, contratos e de vigilância em saúde.

O uso de ferramentas como o *Lean* e o *Strategic Sourcing* permitiram a construção de modelos baseados em critérios que se mostraram bastante efetivos aplicados à realidade Institucional.

O uso do mapeamento dos principais riscos, baseados nas recomendações do Tribunal de Contas da União, tornou o processo mais seguro e transparente, permitindo a mitigação de riscos e a definição de critérios claros de prioridade nas aquisições, dando maior celeridade dos processos. O ganho obtido no grau de prioridade está em atender de forma mais rápida produtos e serviços que estão mais voltados à necessidade Institucional ou que repercutem de sobremaneira no orçamento.

A proposta de reorganização, baseada nos princípios da eficiência, transparência e compromisso, com os resultados e propósitos da instituição, foram os propulsores para imprimirmos um novo modelo de trabalho. A implementação de estratégias inovadoras acrescentam qualidade no trabalho e alto índice de satisfação dos agentes públicos.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Decreto nº 9.203, de 22 de novembro de 2017: dispõe sobre a política de governança da administração pública federal direta, autárquica e fundacional. *Diário Oficial da União* [Internet]. 23 nov 2017 [citado em 25 fev 2020];1:3. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2017/decreto/D9203.htm
2. Assi M. *Gestão de riscos com controles internos: ferramentas, certificações e métodos para garantir a eficiência dos negócios*. São Paulo: Saint Paul; 2012.
3. Brasil. Lei nº 13.303, de 30 de junho de 2016: dispõe sobre o estatuto jurídico da empresa pública, da sociedade de economia mista e de suas subsidiárias, no âmbito da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios. *Diário Oficial da União* [Internet]. 1 jul 2016 [citado em 14 abr 2021];1:1. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2016/lei/l13303.htm

4. Martin K, Osterling M. *Value stream mapping: how to visualize work and align leadership for organizational transformation*. New York: McGraw-Hill Education; 2014.
5. Rodrigues VM. *Entendendo, aprendendo e desenvolvendo: sistema de produção Lean Manufacturing*. 2a ed. Rio de Janeiro: Campus; 2016.
6. Graban M. *Lean hospitals: improving quality, patient safety, and employee engagement*. 3rd ed. New York: Productivity Press; 2016.
7. Bim C. *Strategic Sourcing: manual de aplicação da metodologia de compras estratégicas*. 2a ed. São Paulo: Inllace; 2015.
8. Tribunal de Contas da União. *Manual de gestão de riscos do TCU*. Brasília, DF: TCU; 2018.
9. Brasil. Lei nº 10.520, de 17 de julho de 2002: institui, no âmbito da União, Estados, Distrito Federal e Municípios, nos termos do art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, modalidade de licitação denominada pregão, para aquisição de bens e serviços comuns, e dá outras providências. *Diário Oficial da União* [Internet]. 18 ago 2002 [citado em 14 abr 2021];1:1. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2002/l10520.htm
10. Brasil. Plenário Tribunal de Contas da União. *Acórdão nº 1.545/16* [Internet]. Brasília, DF: TCU; 2016 [citado em 25 mar 2021]. Disponível em: https://portal.tcu.gov.br/data/files/1F/15/3F/8D/8A285510BBC6B5551A2818A8/023.246-2014-6%20ANOP%20UFC%20governan_a%20e%20gest_o%20de%20aquisi%20es.pdf
11. Fenili R. *Boas práticas administrativas em compras e contratações públicas*. Niterói: Impetus; 2016.
12. Silva MA. O princípio da segregação de funções e sua aplicação no controle processual das despesas: uma abordagem analítica pela ótica das licitações públicas e das contratações administrativas. *Revista do TCU*. 2013;128:39-51.

Recebido: 30 jul, 2020

Aceito: 23 jun, 2021

COMPARISON OF TWO TECHNIQUES FOR ASSESSING PANCREATIC ISLET VIABILITY: FLOW CYTOMETRY AND FLUORESCCEIN DIACETATE/PROPIDIUM IODIDE STAINING

Natália Emerim Lemos^{1,2}, Cristine Dieter^{1,2}, Mariela Granero Farias³, Jakeline Rheinheimer^{1,2}, Bianca Marmontel de Souza^{1,2}, Andrea Carla Bauer^{1,2}, Daisy Crispim^{1,2}

ABSTRACT

Introduction: The success of islet transplantation for patients with unstable type 1 diabetes mellitus depends, in part, on the number of isolated islets and their quality, which is assessed by functional and viability tests. The test currently employed to evaluate islet viability, used by the Collaborative Islet Transplant Registry to release products for transplantation, is fluorescein diacetate/propidium iodide (FDA/PI) staining. However, the efficacy of this method relies on researcher experience; in this context, a quantitative method may be useful. The aim of this study was to compare islet viability as assessed by flow cytometry and the FDA/PI assay.

Methods: Viability was analyzed in islets isolated from 10 male Wistar rats. Upon FDA/PI staining, 50 islets from each animal were analyzed under fluorescence microscopy by two well-trained researchers. For flow cytometry, islets were dispersed and 100 000 single cells were incubated with the 7-amino-actinomycin D (7AAD) fluorophore (dyes necrotic and late apoptotic cells) and the Annexin V-APC antibody (marks early apoptotic cells).

Results: A moderate correlation was found between techniques ($r = 0.6$; $p = 0.047$). The mean islet viability measured by flow cytometry was higher than that estimated using FDA/PI staining ($95.5 \pm 1.4\%$ vs $89.5 \pm 5.0\%$; $p = 0.002$).

Conclusions: Although flow cytometry is more expensive and time-consuming than FDA/PI staining, it is a quantitative technique with greater reproducibility that is less subject to inter-observer variability than FDA/PI. Therefore, flow cytometry appears to be the technique of choice when aiming for a more precise determination of islet viability.

Keywords: *Islet transplantation; Islet isolation; Viability; Flow cytometry*

Clin Biomed Res. 2021;41(4):325-331

1 Laboratório de Biologia das Ilhotas Pancreáticas Humanas, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

3 Serviço de Diagnóstico Laboratorial, Unidade de Diagnóstico Especializado, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

Corresponding author:

Daisy Crispim
dcmoreira@hcpa.edu.br
Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

INTRODUCTION

Pancreatic islet transplantation is an established treatment strategy for patients with type 1 diabetes mellitus that suffer from hypoglycemia unawareness and marked glycemic lability¹⁻⁵. An important criterion for the achievement of long term insulin-independence with islet transplantation is the number of viable islets transplanted per kg of the recipient's weight⁶. It is generally assumed that a combined implant mass of at least 10,000 islet equivalents (IEQ) per kilogram (kg) is required to routinely achieve insulin independence^{1,7}.

At present, most islet isolation centers keep islets in culture for 24-48 hours prior to transplantation, allowing them to recover from the stress generated by the isolation process and also allowing the preparation of the recipient, which includes the administration of induction immunosuppressive therapy⁷⁻⁹. During this culture period, approximately 20% of total islet mass is lost, which may compromise the success of the transplant¹⁰. Studies have shown that

the loss of islets during the culture period is due, in part, to the apoptosis triggered along the process of procurement (due to the catecholamine storm during brain death and cold ischemia time) and the islet isolation process^{11–15}.

Therefore, the assessment of islet viability is an important quality test for releasing isolated islets for transplantation. Currently, islet viability is assessed by transplant centers worldwide that participate in the Collaborative Islet Transplant Registry (CITR) using the standard deoxyribonucleic acid (DNA)-binding dye exclusion technique with fluorescein diacetate (FDA) and propidium iodide (PI)^{7,16,17}. In this method, living cells actively convert non-fluorescent FDA into the green fluorescent compound fluorescein, while dead cells show red fluorescence in their nuclei due to PI penetration through the permeabilized membrane¹⁸. A limitation of the FDA/PI staining method is that PI only enters cells that have lost selective membrane permeability, thus it does not dye early apoptotic cells¹⁷. Moreover, this method is not able to discriminate between cell subsets and, in particular, it does not allow selectively defining beta-cell viability^{17,19}.

Therefore, alternative methods have been tested to determine islet viability before clinical transplantation, including flow cytometry^{17,19–23}. By using different fluorescent dyes, flow cytometry may offer a more precise quantification of islet viability while also allowing the differentiation of cell death mechanisms (necrosis, early or late apoptosis). Another advantage of flow cytometry when compared to FDA/PI staining is that it is a quantitative method, not dependent on the operator to determine the percentage of living cells^{24,25}. In this context, in the present study we compared islet viability percentages measured using flow cytometry and the FDA/PI assay.

Methods

Animals and experimental design

Ten male Wistar rats fed with a standard laboratory diet ad libitum and weighing 300 to 350 g were used in the study. All animals were kept in the animal facility of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Porto Alegre, Brazil) and were cared for according to guidelines for the use and care of laboratory animals²⁶. The study was approved by the local Ethics Committee on Animal Use (Ethical approval number: 13-0166). A total of 10 consecutive islet preparations were analyzed for viability using the methods described below, with each animal corresponding to one islet preparation process. Approximately 500 islets were obtained in each preparation.

Islet isolation and dispersion

Islet isolation was performed following the protocol by Carter et al.²⁷. After euthanasia, the bile duct was cannulated to allow pancreatic perfusion with 10 mL of cold Hank's balanced salt solution (HBSS, Sigma-Aldrich, Saint Louis, MO, USA) containing 0.5 mg/mL of collagenase P (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). The perfused pancreas was removed and digested for 15 min at 37°C. Digestion was stopped by the addition of RPMI 1640 medium (11 mmol/L glucose) (Thermo Fisher Scientific, Gaithersburg, USA) supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS), 100 units/mL penicillin, 0.1 mg/mL streptomycin, and 25 mmol/L HEPES (Thermo Fisher Scientific). Islet purification was performed with a discontinuous Histopaque density gradient (Sigma-Aldrich), at 1.119, 1.100, and 1.077 g/mL density layers. An aliquot of purified islets was counted under a microscope to obtain the total number of isolated islets, which were then divided into two aliquots for further viability assessment by flow cytometry and FDA/PI staining.

Islet viability assessment

For FDA/PI staining, 43 µL of precipitated islets isolated from each animal were stained with 0.46 µM FDA and 14.34 µM PI (Sigma-Aldrich) in 457 µL DPBS buffer (Sigma-Aldrich), being immediately analyzed by two well-trained researchers under a Nikon Eclipse TS100 microscope (Nikon, Tokyo, Japan) to estimate the percentage of living and dead cells in each islet. Each researcher analyzed 50 islets in suspension. Final islet viability was the mean percentage of living cells among the 50 islets analyzed by each researcher.

For islet viability assessment using flow cytometry, first we dispersed 100 islets into single cells. Isolated islets were immediately washed with HBSS (without calcium chloride and magnesium sulphate; Sigma-Aldrich) and dispersed with 0.125% trypsin–EDTA (Thermo Fisher Scientific) for 5 min at 37°C. Dispersion was stopped by the addition of supplemented RPMI 1640 medium. Next, the newly obtained single cells were resuspended in phosphate buffered saline (PBS, LGC, Cotia, Brazil) 1× and Annexin V-APC binding buffer (BD, Franklin Lakes, USA). Then, 5 µL of the Annexin V-APC antibody (labels early apoptotic cells; BD) was added to the cell preparation, which was incubated for 15 min at room temperature, protected from light. After incubation, 5 µL of the 7AAD fluorophore (BD) was added to the cell suspension and 100,000 cells were acquired on a FACS Canto II flow cytometer (BD). Results were analyzed using Infinicyt software (Cytognos, Salamanca, Spain). Cells stained with both 7AAD and Annexin V-APC were those that had undergone membrane rupture through late apoptosis.

or necrosis. Cells marked only with Annexin V-APC had intact membranes but were already in the process of early apoptosis. Cells not stained with any dye were living cells.

Statistical analysis

Variables are shown as means $\pm$ standard deviations (SDs) or percentages. Mean viability values obtained using flow cytometry or FDA/PI staining in the 10 islet isolation experiments were compared using Student's *t*-tests. The correlation between viability values obtained using both techniques was calculated using Pearson's correlation test. *p* values < 0.05 (two-tailed) were considered statistically significant, and all analyses were performed using SPSS 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

Figure 1A illustrates the FDA/PI staining of two islets, where the green color (FDA staining) represents living cells inside an islet and the red color (PI staining) represents dead cells/islets. In this figure, islet 1 was considered as having 95% of living cells and 5% of dead cells, while islet 2 had 100% of living cells. Figure 1B shows the gating strategy used in flow cytometry for the assessment of islet viability after 7AAD and Annexin V-APC treatment. The lower left quadrant shows living cells that did not stain with Annexin V-APC and 7AAD. The lower right quadrant shows cells undergoing early apoptosis (stained only with Annexin V-APC), while the upper right quadrant depicts cells suffering late apoptosis or necrosis (stained with both 7AAD and Annexin V-APC).

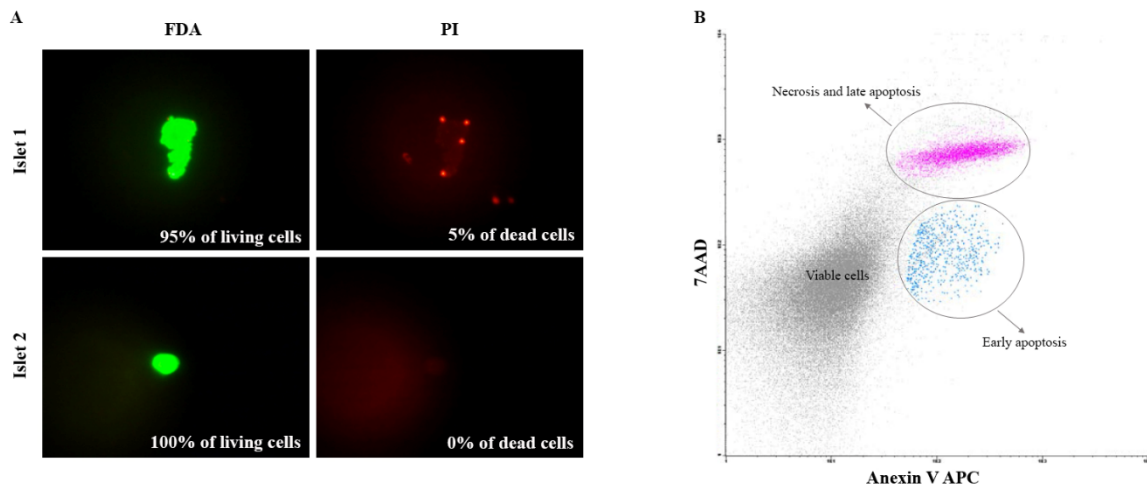


Figure 1: Representative images of fluorescein diacetate and propidium iodide (FDA/PI) and flow cytometry assays used for assessing islet viability. A: Rat pancreatic islet stained with FDA (green) and PI (red), showing the percentage of living (green) and dead (red) cells as estimated by a well-trained researcher; B: Gate strategies used to assess islet viability by flow cytometry using 7-amino-actinomycin D (7AAD) and Annexin V-APC. The islets were dissociated as single cells before treatment with 7AAD and Annexin V-APC. Approximately 100,000 cells were analyzed by this technique. Early apoptotic cells are marked only with Annexin V-APC, while necrotic/late apoptotic cells are marked with both 7AAD and Annexin V-APC.

Table 1 shows viability results (%) obtained using flow cytometry and FDA/PI staining for each of the islet preparations isolated from the 10 Wistar rats. Regarding FDA/PI staining, 50 islets per isolation experiment were analyzed by each of the two researchers who estimated viability, and results are shown as mean percentages of living cells per islet isolation experiment (Table 1 and

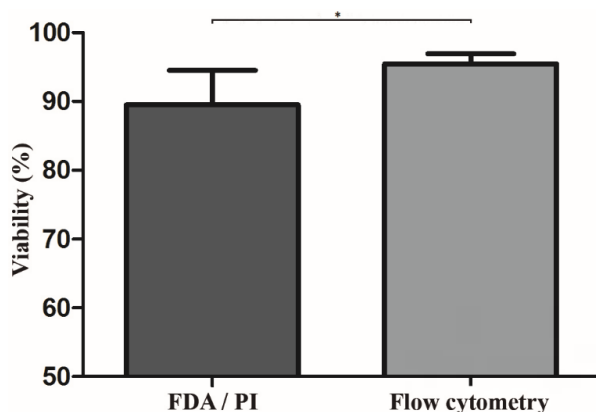
Figure 1). Flow cytometry results are shown as mean percentages of viable cells, as well as the corresponding percentages of early apoptotic or late apoptotic/necrotic cells (Table 1), considering 100,000 single cells per experiment. The percentage of dead cells obtained by flow cytometry was the sum of the percentages of early apoptotic cells and late apoptotic/necrotic cells.

Table 1: Viability assessed by fluorescein diacetate and propidium iodide (FDA/PI) staining and flow cytometry in each of the 10 analyzed experiments (EXP).

EXP	Type of death by flow cytometry		Total death by flow cytometry (%)	Viability by flow cytometry (%)	Viability by FDA/PI (%)
	Early apoptosis (%)	Necrosis + late apoptosis (%)			
1	0.56	5.20	5.76	94.24	88.50
2	0.47	4.10	4.57	95.43	87.00
3	1.38	0.61	1.99	98.01	96.00
4	0.50	3.90	4.40	95.60	85.00
5	1.17	4.50	5.67	94.33	91.40
6	1.56	1.67	3.23	96.77	86.70
7	0.90	2.96	3.86	96.14	97.10
8	0.57	2.68	3.25	96.75	95.00
9	1.10	5.50	6.60	93.40	84.40
10	0.86	5.00	5.86	94.14	83.90

For FDA/PI staining, islet viability in each experiment is the mean value estimated by two trained researchers.

Considering all experiments together, the mean islet viability obtained by FDA/PI staining was lower than that measured by flow cytometry ($89.5\% \pm 5.03\%$ vs $95.5\% \pm 1.43\%$, $p = 0.002$) (Figure 2). A moderate correlation was observed between mean viability percentages obtained by the techniques ($r = 0.638$, $p = 0.047$). Of note, islet viability assessed by FDA/PI staining presented higher variability ($SD = 5.03$) than that assessed by flow cytometry ($SD = 1.43$), and this is mainly due to the variation in values obtained by each researcher: the SD between researchers ranged from 4.71 to 20.74%.

**Figure 2:** Mean viability percentages obtained using FDA/PI staining and flow cytometry. Results are mean values for 10 experiments using each technique (* $p = 0.002$).

DISCUSSION

Regulatory agencies require that the manufactured product of islet isolation be tested for sterility, purity, number of IEQs, function (glucose-stimulated insulin secretion), and viability prior

to release for transplantation^{7,9}. An islet viability of over 70% is thus needed for the release of clinical islet products⁷. In centers belonging to the CITR, islet viability is commonly assessed by FDA/PI staining^{7,18}, which is a simple and cheap technique but has some limitations. Therefore, in an effort to establish a more sensitive and specific method for evaluating islet viability, we compared viability measurements using FDA/PI staining or flow cytometry with 7AAD and Annexin V-APC. Our results demonstrated a significant difference between mean islet viability values assessed by these techniques, with flow cytometry showing less variation among experiments.

Although FDA/PI staining is the current standard method for islet viability estimation in the clinical transplantation setting, this assay has important limitations²³. Firstly, the manual method for determining viability using FDA/PI is highly subjective, since usually two researchers estimate the percentages of living and dead cells under fluorescence microscopy, with the final result being the mean of their results¹⁹. Accordingly, in the present study, we reported that differences between FDA/PI-derived viability percentages obtained by each well-trained researcher ranged from 4.71 to 20.74%, increasing SD. Even in centers that use software-based quantification of FDA/PI fluorescence during islet preparation, differences in exposure time and camera/software settings can also impact viability interpretations²². The greater sensitivity of image acquisition achieved with a CCD camera might lead to inadequate assessments merely due to the manipulation of exposure time or other image capturing parameters²².

Secondly, because FDA nonspecifically penetrates all living cells in the islet preparation, including islets and contaminating acinar cells, this complicates the accurate estimation of islet viability¹⁹. Thirdly, the non-fluorescent FDA is converted into green

fluorescent fluorescein dye by an esterase in the cytoplasm of living cells. However, some dead cells may still exhibit residual esterase activity, interfering with the identification of dead cells that show staining with both dyes²². In addition, PI only enters cells that have lost selective membrane permeability and is not able to identify early apoptotic cells, which still display intact membrane permeability^{17,19}. Fourthly, several studies have shown that the FDA/PI viability assay does not correlate well with post-transplantation islet function^{19,22,28,29}. For example, Papas et al.²⁹ demonstrated that it was not suitable for predicting diabetes reversal in nude mice transplanted with human islets when compared to the measurement of fractional viability using the oxygen consumption rate normalized to DNA (OCR)/DNA. Islets with high OCR/DNA had higher chances of reversing diabetes in mice than islets with low OCR/DNA, despite the fact that both categories had excellent viability ($\cong 90\%$) based on the FDA/PI assay. Finally, other issues related to the stability of dyes in storage, stock solutions, and incubation times may also influence the intensity of cell staining, thus influencing the final scoring of viability²². These limitations suggest that the FDA/PI assay may not be the optimal approach to assess islet viability, and alternative methods should be tested.

In comparison with the FDA/PI assay, flow cytometry is an automated technique that provides more accurate measurements with specific antibodies that can detect rare populations in a cell group^{24,25}. When it comes to islet preparations, flow cytometry allows the identification of cells suffering early apoptosis, which are counted as living cells when assessed by FDA/PI staining. The correct identification of living cells is a topic of great importance since the number of functional transplanted islets is highly correlated with transplant success^{17,23,30}. Even though flow cytometry is more precise than FDA/PI staining in estimating islet viability, it is a more expensive technique considering the required dyes/antibodies and cytometry equipment. Moreover, it is more time-consuming ($\cong 2$ h compared to $\cong 30$ –45 min for FDA/PI), but it could be done timely during the final evaluation of the islet product before the release for islet transplantation. In addition, some studies^{17,21} use flow cytometry to assess the viability of each islet cell type with other markers, such as Newport Green PDX acetoxymethyl ether (NG)

and tetramethylrhodamine ethyl ester (TMRE). However, the detection of variability according to different cell types or specifically considering beta-cells requires more complex and time-consuming techniques, as well a separator cytometer. Therefore, we opted for a technique that was more similar to FDA/PI staining, although more accurate. Based on the current viability threshold used for clinical islet product release ($\geq 70\%$ of living islets), both tested techniques would have obtained approval for islet product transplantation. However, evidence accumulated in the last few years has shown that even small increments in islet viability measured with techniques other than FDA/PI are associated with better islet transplantation outcomes^{22,28,31-33}.

In conclusion, although flow cytometry is a more expensive and time-consuming technique than FDA/PI assay, it is more accurate and informative since the use of 7AAD and Annexin V-APC allows the differentiation of living islets, early apoptotic islets, and islets that already underwent apoptosis/necrosis. The differentiation among these cells may be useful to better understand the quality of islet recovery after culture. Therefore, we believe that islet viability assessment using flow cytometry should be the technique of choice to when releasing islets for transplantation.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Ethical approval

This study was approved by the Ethics Committee on Animal Use (CEUA) from Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Ethical approval number: 13-0166), Rio Grande do Sul, Brazil.

Acknowledgments

This study was partially supported by grants from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). D.C. is recipient of a CNPq scholarship.

REFERENCES

- Barton FB, Rickels MR, Alejandro R, Hering BJ, Wease S, Naziruddin B, et al. Improvement in outcomes of clinical islet transplantation: 1999-2010. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1436-45.
- Shapiro AM, Pokrywczynska M, Ricordi C. Clinical pancreatic islet transplantation. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(5):268-77.
- Brennan DC, Kopetskie HA, Sayre PH, Alejandro R, Cagliero E, Shapiro AM, et al. Long-Term Follow-Up of the Edmonton Protocol of Islet Transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2016;16(2):509-17.
- Lablanche S, Borot S, Wojtuszczyńska M, Bayle F, Tétaz R, Badet L, et al. Five-Year Metabolic, Functional, and Safety Results of Patients With Type 1 Diabetes Transplanted With Allogenic Islets Within the Swiss-French GRAGIL Network. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1714-22.
- Hering BJ, Clarke WR, Bridges ND, Eggerman TL, Alejandro R, Bellin MD, et al. Phase 3 Trial of Transplantation of Human Islets in Type 1 Diabetes Complicated by Severe Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1230-40.
- Mineo D, Pileggi A, Alejandro R, Ricordi C. Point: steady progress and current challenges in clinical islet transplantation. *Diabetes Care*. 2009;32(8):1563-9.
- Ricordi C, Goldstein JS, Balamurugan AN, Szot GL, Kin T, Liu C, et al. National Institutes of Health-Sponsored Clinical Islet Transplantation Consortium Phase 3 Trial: Manufacture of a Complex Cellular Product at Eight Processing Facilities. *Diabetes*. 2016;65(11):3418-28.
- Kempf MC, Andres A, Morel P, Benhamou PY, Bayle F, Kessler L, et al. Logistics and transplant coordination activity in the GRAGIL Swiss-French multicenter network of islet transplantation. *Transplantation*. 2005;79(9):1200-5.
- Rheinheimer J, Bauer AC, Silveiro SP, Estivalet AA, Bouças AP, Rosa AR, et al. Human pancreatic islet transplantation: an update and description of the establishment of a pancreatic islet isolation laboratory. *Arch Endocrinol Metab*. 2015;59(2):161-70.
- Kin T, Senior P, O'Gorman D, Richer B, Salam A, Shapiro AM. Risk factors for islet loss during culture prior to transplantation. *Transpl Int*. 2008;21(11):1029-35.
- Contreras JL, Eckstein C, Smyth CA, Sellers MT, Vilatoba M, Bilbao G, et al. Brain death significantly reduces isolated pancreatic islet yields and functionality in vitro and in vivo after transplantation in rats. *Diabetes*. 2003;52(12):2935-42.
- Korsgren O, Lundgren T, Felldin M, Foss A, Isaksson B, Permert J, et al. Optimising islet engraftment is critical for successful clinical islet transplantation. *Diabetologia*. 2008;51(2):227-32.
- Biarnes M, Montolio M, Nacher V, Raurell M, Soler J, Montanya E. Beta-cell death and mass in syngeneically transplanted islets exposed to short- and long-term hyperglycemia. *Diabetes*. 2002;51(1):66-72.
- Cattan P, Berney T, Schena S, Molano RD, Pileggi A, Vizzardelli C, et al. Early assessment of apoptosis in isolated islets of Langerhans. *Transplantation*. 2001;71(7):857-62.
- Abdelli S, Ansité J, Roduit R, Borsello T, Matsumoto I, Sawada T, et al. Intracellular stress signaling pathways activated during human islet preparation and following acute cytokine exposure. *Diabetes*. 2004;53(11):2815-23.
- London NJ, Contractor H, Lake SP, Aucott GC, Bell PR, James RF. A microfluorometric viability assay for isolated human and rat islets of Langerhans. *Diabetes Res*. 1989;12(3):141-9.
- Ichii H, Inverardi L, Pileggi A, Molano RD, Cabrera O, Caicedo A, et al. A novel method for the assessment of cellular composition and beta-cell viability in human islet preparations. *Am J Transplant*. 2005;5(7):1635-45.
- NIH CIT Consortium Chemistry Manufacturing Controls Monitoring Committee; NIH CIT Consortium. Purified Human Pancreatic Islet – Viability Estimation of Islet Using Fluorescent Dyes (FDA/PI): Standard Operating Procedure of the NIH Clinical Islet Transplantation Consortium. *CellR4 Repair Replace Regen Reprogram*. 2015;3(1):e1378.
- Komatsu H, Omori K, Parimi M, Rawson J, Kandeel F, Mullen Y. Determination of Islet Viability Using a Zinc-Specific Fluorescent Dye and a Semiautomated Assessment Method. *Cell Transplant*. 2016;25(10):1777-86.
- Jayaraman S. A novel method for the detection of viable human pancreatic beta cells by flow cytometry using fluorophores that selectively detect labile zinc, mitochondrial membrane potential and protein thiols. *Cytometry A*. 2008;73(7):615-25.
- Iglesias I, Bentsi-Barnes K, Umeadi C, Brown L, Kandeel F, Al-Abdullah IH. Comprehensive analysis of human pancreatic islets using flow and laser scanning cytometry. *Transplant Proc*. 2008;40(2):351-4.
- Boyd V, Cholewa OM, Papas KK. Limitations in the Use of Fluorescein Diacetate/Propidium Iodide (FDA/PI) and Cell Permeable Nucleic Acid Stains for Viability Measurements of Isolated Islets of Langerhans. *Curr Trends Biotechnol Pharm*. 2008;2(2):66-84.
- Barnett MJ, McGhee-Wilson D, Shapiro AM, Lakey JR. Variation in human islet viability based on different membrane integrity stains. *Cell Transplant*. 2004;13(5):481-8.
- Steen HB, Lindmo T. Flow cytometry: a high-resolution instrument for everyone. *Science*. 1979;204(4391):403-4.
- Darzynkiewicz Z, Li X, Bedner E. Use of flow and laser-scanning cytometry in analysis of cell death. *Methods Cell Biol*. 2001;66:69-109.
- National Research Council (US), Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th ed. Washington (DC): National Academies Press;2011.
- Carter JD, Dula SB, Corbin KL, Wu R, Nunemaker CS. A practical guide to rodent islet isolation and assessment. *Biol Proced Online*. 2009;11:3-31.

28. Ricordi C, Lakey JR, Hering BJ. Challenges toward standardization of islet isolation technology. *Transplant Proc.* 2001;33(1-2):1709.
29. Papas KK, Colton CK, Nelson RA, Rozak PR, Avgoustiniatos ES, Scott WE 3rd, et al. Human islet oxygen consumption rate and DNA measurements predict diabetes reversal in nude mice. *Am J Transplant.* 2007;7(3):707-13.
30. Hanson MS, Park EE, Sears ML, Greenwood KK, Danobeitia JS, Hullett DA, et al. A simplified approach to human islet quality assessment. *Transplantation.* 2010;89(10):1178-88.
31. Papas KK, Bellin MD, Sutherland DE, Suszynski TM, Kitzmann JP, Avgoustiniatos ES, et al. Islet Oxygen Consumption Rate (OCR) Dose Predicts Insulin Independence in Clinical Islet Autotransplantation. *PLoS One.* 2015;10(8):e0134428.
32. Kitzmann JP, O'Gorman D, Kin T, Gruessner AC, Senior P, Imes S, et al. Islet oxygen consumption rate dose predicts insulin independence for first clinical islet allotransplants. *Transplant Proc.* 2014;46(6):1985-8.
33. Eckhard M, Brandhorst D, Winter D, Jaeger C, Jahr H, Bretzel RG, et al. The role of current product release criteria for identification of human islet preparations suitable for clinical transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36(5):1528-31.

Received: Oct 5, 2020

Accepted: Aug 2, 2021

NEUROINFLAMMATORY EFFECTS OF TDCS IN OVARECTOMIZED RATS WITH CHRONIC INFLAMMATION

Iraci L. S. Torres^{1,2}, Carla de Oliveira^{1,2}, Vanessa Leal Scarabelot¹, Rafael Vercelino¹, Andressa de Souza^{1,3}, Sônia Fátima Silva Moreira^{1,2,4}, Fernanda Visioli⁵, Wolnei Caumo^{1,2}, Liciane Fernandes Medeiros^{1,3}

ABSTRACT

Clin Biomed Res. 2021;41(4):332-338

1 Laboratório de Farmacologia da Dor e Neuromodulação: Investigações Pré-Clínicas, Centro de Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

3 Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento Humano, Universidade La Salle. Canoas, RS, Brasil.

4 Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Pará. Belém, PA, Brasil.

5 Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

Corresponding author:

Iraci Lucena da Silva Torres
iltorres@hcpa.edu.br
Laboratório de Farmacologia da Dor e Neuromodulação: Investigações Pré-Clínicas, Centro de Pesquisa Experimental, Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
900035-070, Porto Alegre, RS, Brasil.

Introduction: Postmenopausal women are more susceptible to chronic conditions, such as osteoporosis, arthritis, and other inflammatory diseases. We investigated the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on biomarker levels in ovariectomized rats subjected to an inflammatory model.

Methods: Twenty adult female Wistar rats underwent ovariectomy and complete Freund's adjuvant (CFA)-induced inflammation. We divided them into 2 groups: OAS (sham tDCS) and OAT (active tDCS). Fifteen days later, the rats underwent bimodal tDCS treatment (20 min, 0.5 mA, 8 days). After 24 h of the last tDCS session, we killed the rats and collected tissue samples (hypothalamus, cerebral cortex, and brainstem) for biomarker analysis by ELISA. We removed the paws for histological analysis.

Results: Active tDCS increased hypothalamic and cortical TNF- α and NGF levels, hypothalamic and brainstem IL-1 β levels, and hypothalamic IL-10 levels. Histology of paws showed an inflammatory profile. We observed a small tDCS effect, not statistically significant.

Discussion: Bimodal tDCS had an effect on the central inflammatory axis, with a small effect on the peripheral site as evaluated by histology in the current study.

Keywords: *Inflammation; Cytokines; Estrogen; Ovariectomy; tDCS*

INTRODUCTION

Menopause is the age-related loss of ovarian function and represents a state of profound estrogen deprivation¹. It could be responsible, in part, for the elevation of pro-inflammatory cytokines seen in women of advanced age². Postmenopausal women are more susceptible to chronic conditions, such as osteoporosis, arthritis, and other inflammatory diseases, which are associated with changes in the expression and secretion of pro-inflammatory cytokines³. Also, cognitive impairments are common during menopause, which is marked by a decrease in hormone levels⁴.

Interestingly, estrogen deficiency may result in a significant increase in inflammatory factors in the blood, such as tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 beta (IL-1 β)⁵. TNF- α levels increase abruptly after 51 years of age⁶, which is the average age of menopause. Moreover, older postmenopausal women often present with suppressed nerve growth factor (NGF) expression⁷ and significantly decreased serum IL-10 levels⁸. It is important to point out that they show greater upregulation of the genes involved in inflammation and immune function than older men^{9,10}.

Changes observed during menopause may also affect central nervous system structures related to hormones and inflammatory systems. The hypothalamus is a part of the brain that controls body temperature and may be involved in hot flashes (HFs) by increasing gonadotropin-releasing hormone secretion¹¹.

Also, increased brainstem activity has been detected before the detectable onset of HFs by using functional magnetic resonance imaging¹², and insular and prefrontal activity appeared following HF onset. The menopausal transition period has pronounced effects on the human brain structure, connectivity, and energy metabolism, which is related to an adaptive process serving the transition into later life.

Preclinical studies suggest that ovariectomy affects inflammatory functions under basal conditions, but little is known about the effects of ovariectomy on inflammatory responses induced under immune stress conditions¹³. In female rats, the potential effect of ovariectomy on inflammatory pain has not been elucidated. It is important to highlight that, in ovariectomized female rats, only high concentrations of formalin can demonstrate inflammatory and nociceptive responses^{14–16}.

Transcranial direct current stimulation (tDCS), a technique that non-focally modulates plastic changes induced by pain-related neural networks, can be a useful tool in menopause management. A previous study by our research group showed both immediate and long-lasting antinociceptive effects of repeated sessions of bicephalic tDCS in a rat model of chronic inflammation¹⁷. In another study by our group, ovariectomized rats showed a hypernociceptive response associated with changes in peripheral and central brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels; cathodal tDCS treatment partially reversed the mechanical hyperalgesia response and completely reversed the decreased cortical BDNF levels¹⁸.

In this context, it is important to develop new studies on the effects of tDCS on inflammatory disease associated with low estrogen levels. Therefore, considering the need to develop novel strategies for menopause management, we investigated the effects of tDCS on central TNF- α , IL-1 β , IL-10, and NGF levels in ovariectomized rats subjected to a model of chronic inflammation.

METHODS

Animals

We randomized 20 female Wistar rats (90 days old, 200–300 g) by weight and housed them in groups of 3 to 4 animals per polypropylene cage (49 cm $\times$ 34 cm $\times$ 16 cm) with sawdust-covered floor. We maintained all rats in a controlled environment (22 $\pm$ 2°C) under a standard light–dark cycle (lights-on at 7 a.m. and lights-off at 7 p.m.), with water and chow (Nuvital, Porto Alegre, RS, Brazil) *ad libitum*. The institutional Animal Care and Use Committee (GPPG-HCPA protocol no. 2014.0262) approved all experiments and procedures, which were performed in accordance with the Guide for the Care and Use

of Laboratory Animals, 8th ed. The experimental protocol complied with the ethical and methodological standards of the ARRIVE guidelines¹⁹.

Experimental design

We allowed the rats to acclimate to the study environment for 14 days before the beginning of the experiment and, subsequently, randomized them by weight. On day 1, after performing ovariectomy with complete Freund's adjuvant (CFA)-induced inflammation via injection into the footpad under anesthesia, we divided the rats into the following 2 groups: OAS (treated with sham tDCS) and OAT (treated with active tDCS). Fifteen days later, the rats underwent daily tDCS sessions for 8 consecutive days. An experimenter blinded to group allocation performed biochemical and histological analyses.

Surgical procedures

We anesthetized the rats with 4% isoflurane for induction and 2% for maintenance and performed bilateral ovariectomy as described previously²⁰. Surgery consisted of a dorsolateral transverse skin incision between the last rib and pelvis, followed by muscle dissection to expose the abdominal cavity. The ovary is in a fat pad beneath the muscles. We grasped the periovarian fat to lift and exteriorize the ovary. We crushed and ligated the fallopian tube, and then removed the ovary by cutting above the clamped area. We closed the muscles and skin incision with polyglactin and nylon sutures. We repeated the same procedure on the other side for bilateral ovariectomy. All rats received tramadol chlorhydrate (5 mg/kg, i.p.) for postoperative pain relief.

CFA-induced inflammation

We purchased CFA from Sigma Chemical Co. (St Louis, MO, USA). The protocol used for CFA-induced inflammation is similar to previously described protocols²¹. Briefly, we anesthetized the rats with isoflurane and induced inflammation via a single 100 μ L intradermal injection of heat-killed *Mycobacterium tuberculosis* suspended in paraffin oil and mannide monooleate (1 mg/1 mL) into the right footpad.

Vaginal smear

Ten days after surgery, we obtained vaginal smears once daily to confirm hormonal status. We obtained and analyzed the samples as described previously²².

Transcranial direct current stimulation (tDCS)

After 14 days of CFA administration, the rats underwent a 20 min session of bicephalic tDCS every morning for 8 days, as described previously^{23,24}.

Tissue collection

After 24h of the last tDCS session, we killed the rats by decapitation and collected brain tissue samples

(hypothalamus, cerebral cortex, and brainstem). We kept the samples frozen at -80°C until analysis.

Biochemical assays

We determined TNF- α , IL-1 β , IL-10, and NGF levels by sandwich ELISA using monoclonal antibodies specific for each measurement (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). We measured total protein by Bradford's method using bovine serum albumin as standard and expressed the data as pg/mg of protein.

Histological scoring

For histological analysis, we excised the hind paws and fixed them in 10% buffered formalin for 7 days. We then decalcified the paws with 10% nitric acid for 27 h. We sectioned tissues and embedded them in paraffin. We prepared the slides by staining the tissue sections with hematoxylin and eosin. A pathologist blinded to treatment allocation performed a histological analysis of the tibiotarsal joint (ankle region). By optical microscopy, the pathologist graded the histological slides according to the percentage of infiltrating inflammatory cells compared with the surrounding tissue (0 = absent; 1 = mild [1%–10%]; 2 = moderate [11%–50%]; and 3 = severe [51%–100%]) and quantified the number of medium microscopic power fields (200 $\times$) occupied by the inflammatory process. We identified cells according to their morphological characteristics.

Statistical analysis

We expressed the data as mean and standard error of the mean (SEM). In biochemical assays, we used Student's *t* test for independent samples

to compare the effects of tDCS. We analyzed the histological data using the Mann-Whitney test for independent samples. We considered differences to be statistically significant at $P < 0.05$. We used SPSS 20.0 for statistical analysis.

RESULTS

Assessment of hormonal status

The vaginal smears of the ovariectomized rats presented an acyclical pattern exhibiting only the metestrus and diestrus stages, thus confirming the animal model of menopause ($n = 8$ –10 per group, data not shown).

Hypothalamic biomarker levels

Active tDCS induced an increase in hypothalamic TNF- α , IL-1 β , IL-10, and NGF levels (Student's *t* test, $P < 0.01$ and $P < 0.001$ for IL-10 and NGF; Figure 1A).

Cerebral cortex biomarker levels

Active tDCS induced an increase in cerebral cortex TNF- α and NGF levels (Student's *t* test, $P < 0.05$ and $P < 0.02$, respectively; Figure 1B), with no difference between the groups in IL-1 β or IL-10 levels (Student's *t* test, $P > 0.05$; Figure 1B).

Brainstem biomarker levels

Active tDCS induced an increase in brainstem IL-1 β levels (Student's *t* test, $P < 0.03$; Figure 1C). There was no significant difference between the groups in TNF- α , IL-10, or NGF levels (Student's *t* test, $P > 0.05$; Figure 1C).

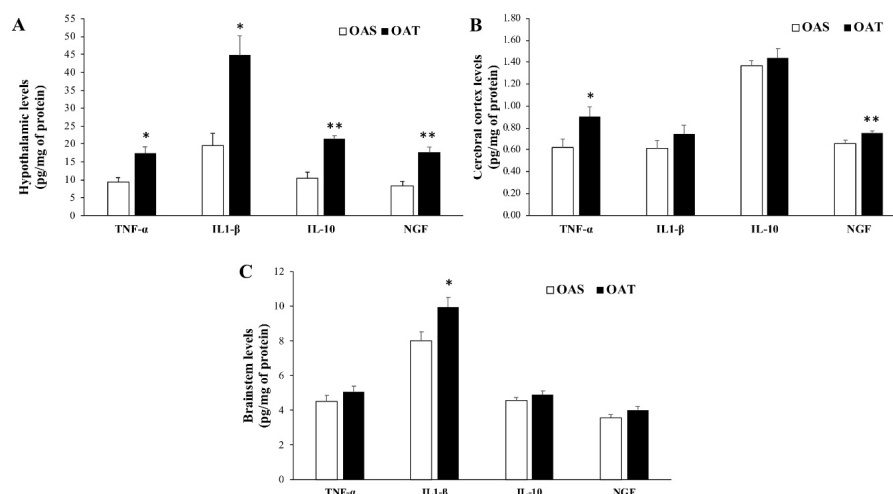


Figure 1: Biomarker levels in central nervous system (CNS) structures. Data are presented as mean $\pm$ standard error of the mean (SEM) of pg/mg of protein. OAS (ovariectomized + CFA + sham tDCS) and OAT (ovariectomized + CFA + tDCS) ($n = 9$ per group). A: Hypothalamic levels (Student's *t* test, $*P < 0.01$ and $**P < 0.001$); B: Cerebral cortex levels (Student's *t* test, $*P < 0.05$ and $**P < 0.02$); C: Brainstem levels (Student's *t* test, $*P < 0.03$).

Histological analysis

Figure 2 shows the histological findings for each group. We observed an inflammatory infiltrate of lymphocytes, plasmocytes, macrophages, and, more rarely, neutrophils in reaction to CFA injection in the subcutaneous tissues of the ankle joint. We also observed the formation of giant cells. The OAT group had lower inflammation scores, but there was no statistically significant difference in histological scoring between the groups (Mann-Whitney test, $P > 0.05$; Table 1).

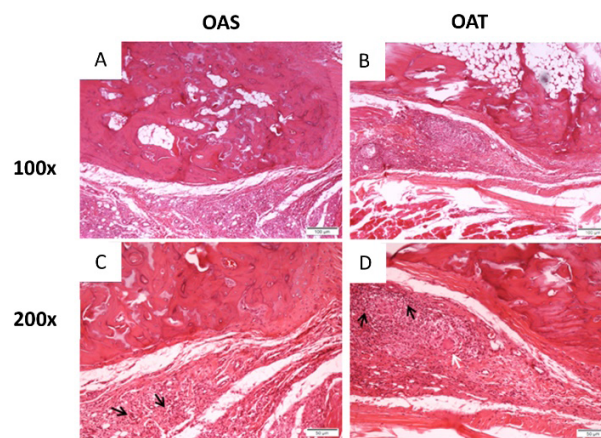


Figure 2: Hematoxylin and eosin-stained sections from the hind paws of rats (100× and 200× magnification) ($n = 3$ –5 per group). A and C: OAS group showing inflammatory reaction with lymphocytes and plasma cells; B and D: OAT group showing inflammatory reaction with mononuclear cells (black arrows) and macrophage aggregates (white arrow). There was no significant difference between the groups; Mann-Whitney test, $P > 0.05$.

Table 1: Histological analysis of inflammatory processes in the tibiotarsal joint.

Groups	OAS	OAT	
	Median (25%–75%)	Median (25%–75%)	P^*
Histological score	3.000 (0.5–4)	2.500 (0.25–4)	0.9993
Microscopic fields	22.00 (0.5–29.5)	15.00 (0–27)	0.8053

OAS: ovariectomized + CFA + sham tDCS; OAT: ovariectomized + CFA + tDCS.

* No significant difference (Mann-Whitney test).

DISCUSSION

In the present study, our data demonstrated that ovariectomized rats with chronic inflammation treated with tDCS had increased levels of all investigated biomarkers: TNF- α in the hypothalamus and cerebral

cortex; IL-1 β in the hypothalamus and brainstem; and IL-10 in the hypothalamus. In addition, tDCS induced an increase in NGF levels in the hypothalamus and cerebral cortex. It is important to note that tDCS-treated rats showed lower inflammation scores indicating a reduction in the number of inflammatory cells in the subcutaneous tissues of the ankle joint, although no statistical significance was reached.

Interestingly, a previous study highlighted that multiple sessions of tDCS triggered an inflammatory effect on the rat brain²⁵. We showed that ovariectomy reduced hypothalamic and cerebral cortex BDNF levels, but tDCS reversed only the cerebral cortex levels¹⁸. Also, tDCS decreased hippocampal TNF levels in rats in a chronic pain model²⁶. Moreover, bicephalic tDCS reduced IL-1 β and IL-10 levels in the spinal cord and increased TNF- α levels in the cerebral cortex and spinal cord in rats subjected to neuropathic pain²⁴.

In the current study, we observed an increase in hypothalamic IL-10 levels in tDCS-treated rats. IL-10 is a cytokine released during the resolution phase of inflammation that prevents tissue damage caused by infection and inflammation^{27,28}. Therefore, we hypothesized that tDCS potentiates an inflammatory state in ovariectomized rats with chronic inflammation by modulating the neuroinflammatory pathway.

In neuromodulator analysis, we observed an increase in NGF levels in the hypothalamus and cerebral cortex of rats treated with bimodal tDCS. NGF can elicit the release of inflammatory mediators, as well as NGF itself, resulting in a positive feedback loop^{29,30}. It also sensitizes adjacent nociceptive neurons in response to inflammation³¹. In our previous study of ovariectomized rats, cathodal tDCS had neuromodulatory effects on mechanical hyperalgesia and on the cortical levels of BDNF¹⁸, another neurotrophin involved in peripheral and central sensitization. It is noteworthy that tDCS is a neuromodulatory technique that induces potent neuroplastic changes, as observed in preclinical³² and clinical studies³³. Although its mechanism is not fully understood, our findings highlight an interaction of the immune system with the neural circuitry in the model of ovariectomized rats with chronic inflammation promoted by tDCS.

There is growing evidence of a relationship between tDCS neuromodulation and immune system activation, and the effects of this technique are neuronally and non-neuronally driven³⁴. Despite the changes in central biomarkers triggered by tDCS, in the peripheral analysis of the ankle joint, tDCS-treated rats had lower inflammation scores, that is, a reduced number of inflammatory cells, thus contributing with evidence on the mechanism of tDCS effects indexed by top-down activation^{35,36}. It is important to note that this is the first study on

tDCS treatment in ovariectomized rats subjected to chronic inflammation induced by CFA injection.

CFA-induced inflammation has been shown to increase the levels of cytokines and free radicals, and this “inflammatory soup” sensitizes nociceptive neurons, enhancing neuronal excitability, and leads to secondary hyperalgesia³⁷. It should be noted that CFA-induced inflammatory response is biphasic, with an early (acute) and a late (chronic) phase³⁸. Our study focused on the late phase of inflammation, which induces immunological events³⁹, including an increase in the levels of inflammatory mediators, such as calcitonin gene-related peptide, NGF, IL-1 β , and TNF- α ⁴⁰.

Intraplantar administration of CFA induced not only peripheral inflammation but also microglial cell activation and increased the expression of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF- α , and IL-6) in the lumbar spinal cord, brainstem, and forebrain⁴¹. In addition, differences in cytokine response after CFA injection have been found in the hypothalamus: Charles River rats responded with increased TNF- α , IFN- γ , and IL-6 production with the development of adjuvant-induced arthritis, whereas Harlan rats had high hypothalamic levels of these 3 cytokines under control conditions⁴². Another recent study using a similar CFA model in mice demonstrated elevated IL-1 β , IL-6, and TNF- α levels in the serum and expression of these pro-inflammatory cytokines in the basolateral amygdala of CFA-injected mice⁴³. Also, chronic systemic inflammation promoted neuroinflammation mainly induced by IL-1 β -positive microglia in female rats⁴⁴. A previous study by our research group showed that CFA-induced orofacial pain increased brainstem IL-6 levels and decreased brainstem IL-10 levels, suggesting that the pain model induced an imbalance in the inflammatory system regarding the structure analyzed⁴⁵. Altogether these studies highlight that peripheral CFA injection

induces a response of inflammatory signaling in the peripheral and central nervous system.

This study has some limitations. All female rats underwent ovariectomy, and there was no ovariectomized group without tDCS treatment. Also, all rats were subjected to a model of chronic inflammatory pain. In addition, we did not use a positive control anti-inflammatory agent to verify the inflammatory profile. However, some points highlighted above have been discussed in our previous studies¹⁸.

In summary, based on our findings, bimodal tDCS had an effect on the central inflammatory axis, with a small effect on the peripheral site as evaluated by histology in the current study. However, further studies are encouraged to better understand the relationship of inflammatory diseases in postmenopausal women and the effects of tDCS on these 2 associated conditions.

Funding

This work was supported by the Graduate Research Group of Hospital de Clínicas de Porto Alegre – GPPG (Grant #140262).

Conflicts of interest

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

Acknowledgements

This research was supported by the following Brazilian funding agencies: National Council for Scientific and Technological Development – CNPq (Dr. ILS Torres; Dr. Caumo W; VL Scarabelot); Brazilian Federal Agency for Support and Evaluation of Graduate Education – CAPES (C de Oliveira); Graduate Research Group of Hospital de Clínicas de Porto Alegre – GPPG (ILS Torres – Grant 140262) PIBIC HCPA/CNPq. MCT/FINEP – COENG/2013 and Doc-Fix FAPERGS/CNPq/2012.

REFERENCES

- Calvin M. Oestrogens and wound healing. *Maturitas*. 2000;34(3):195-210.
- Gomez CR, Plackett TP, Kovacs EJ. Aging and estrogen: modulation of inflammatory responses after injury. *Exp Gerontol*. 2007;42(5):451-6.
- Shivers KY, Amador N, Abrams L, Hunter D, Jenab S, Quiñones-Jenab V. Estrogen alters baseline and inflammatory-induced cytokine levels independent from hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Cytokine*. 2015;72(2):121-9.
- Conde DM, Verdade RC, Valadares ALR, Mella LFB, Pedro AO, Costa-Paiva L. Menopause and cognitive impairment: A narrative review of current knowledge. *World J Psychiatry*. 2021;11(8):412-28.
- Chen BL, Li YQ, Xie DH, He QL, Yang XX. Blocking TNF- α with infliximab alleviates ovariectomy induced mechanical and thermal hyperalgesia in rats. *Neurol Sci*. 2012;33(3):527-33.
- Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation*. 2001;103(16):2055-9.
- Priyanka HP, Sharma U, Gopinath S, Sharma V, Hima L, ThyagaRajan S. Menstrual cycle and reproductive aging alters immune reactivity, NGF expression, antioxidant enzyme activities, and intracellular signaling pathways in the peripheral blood mononuclear cells of healthy women. *Brain Behav Immun*. 2013;32:131-43.

8. Măluțan AM, Costin N, Ciortea R, Miha D. Variation of Anti-inflammatory Cytokines in Relationship with Menopause. *Appl Med Inform.* 2013;32(2):30-8.
9. Berchtold NC, Cribbs DH, Coleman PD, Rogers J, Head E, Kim R, et al. Gene expression changes in the course of normal brain aging are sexually dimorphic. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(40):15605-10.
10. Sandberg K, Ji H, Einstein G, Au A, Hay M. Is immune system-related hypertension associated with ovarian hormone deficiency? *Exp Physiol.* 2016;101(3):368-74.
11. Sassarini J, Anderson RA. New pathways in the treatment for menopausal hot flushes. *Lancet.* 2017;389(10081):1775-7.
12. Archer DF, Sturdee DW, Baber R, de Villiers TJ, Pines A, Freedman RR, et al. Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now? *Climacteric.* 2011;14(5):515-28.
13. Iwasa T, Matsuzaki T, Tungalagsuvd A, Munkhzaya M, Kawami T, Kato T, et al. Effects of ovariectomy on the inflammatory responses of female rats to the central injection of lipopolysaccharide. *J Neuroimmunol.* 2014;277(1-2):50-6.
14. Gaumond I, Arsenault P, Marchand S. The role of sex hormones on formalin-induced nociceptive responses. *Brain Res.* 2002;958(1):139-45.
15. Kuba T, Hunter D, Zhou L, Jenab S, Quinones-Jenab V. Endogenous gonadal hormones regulate females' behavioral responses to formalin through prostaglandin E2 release. *Ethn Dis.* 2010;20(1 Suppl 1):S1-55-9.
16. Ceccarelli I, Fiorenzani P, Massafra C, Aloisi AM. Long-term ovariectomy changes formalin-induced licking in female rats: the role of estrogens. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;1:24.
17. Laste G, Caumo W, Adachi LNS, Rozisky JR, Macedo IC, Marques Filho PR, et al. After-effects of consecutive sessions of transcranial direct current stimulation (tDCS) in a rat model of chronic inflammation. *Exp Brain Res.* 2012;221(1):75-83.
18. Silva Moreira SF, Medeiros LF, Souza A, Oliveira C, Scarabelot VL, Fregni F, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) neuromodulatory effects on mechanical hyperalgesia and cortical BDNF levels in ovariectomized rats. *Life Sci.* 2016;145:233-9.
19. Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol.* 2010;8(6):e1000412.
20. Park SB, Lee YJ, Chung CK. Bone mineral density changes after ovariectomy in rats as an osteopenic model: stepwise description of double dorso-lateral approach. *J Korean Neurosurg Soc.* 2010;48(4):309-12.
21. Bernardi A, Zilberstein ACCV, Jäger E, Campos MM, Morrone FB, Calixto JB, et al. Effects of indomethacin-loaded nanocapsules in experimental models of inflammation in rats. *Br J Pharmacol.* 2009;158(4):1104-11.
22. Goldman JM, Murr AS, Cooper RL. The rodent estrous cycle: Characterization of vaginal cytology and its utility in toxicological studies. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2007;80(2):84-97.
23. Lopes BC, Medeiros LF, Silva de Souza V, Cioato SG, Medeiros HR, Regner GG, et al. Transcranial direct current stimulation combined with exercise modulates the inflammatory profile and hyperalgesic response in rats subjected to a neuropathic pain model: Long-term effects. *Brain Stimul.* 2020;13(3):774-82.
24. Cioato SG, Medeiros LF, Marques Filho PR, Vercelino R, Souza A, Scarabelot VL, et al. Long-Lasting Effect of Transcranial Direct Current Stimulation in the Reversal of Hyperalgesia and Cytokine Alterations Induced by the Neuropathic Pain Model. *Brain Stimul.* 2016;9(2):209-17.
25. Rueger MA, Keuters MH, Walberer M, Braun R, Klein R, Sparing R, et al. Multi-session transcranial direct current stimulation (tDCS) elicits inflammatory and regenerative processes in the rat brain. *PLoS One.* 2012;7(8):e43776.
26. Adachi LNS, Caumo W, Laste G, Medeiros LF, Rozisky JR, Souza A, et al. Reversal of chronic stress-induced pain by transcranial direct current stimulation (tDCS) in an animal model. *Brain Res.* 2012;1489:17-26.
27. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and Functions of the IL-10 Family of Cytokines in Inflammation and Disease. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:71-109.
28. Schunck RVA, Torres ILS, Laste G, Souza A, Macedo IC, Valle MTC, et al. Protracted alcohol abstinence induces analgesia in rats: Possible relationships with BDNF and interleukin-10. *Pharmacol Biochem Behav.* 2015;135:64-9.
29. Mantyh PW, Koltzenburg M, Mendell LM, Tive L, Shelton DL. Antagonism of nerve growth factor-TrkA signaling and the relief of pain. *Anesthesiology.* 2011;115(1):189-204.
30. McKelvey L, Shorten GD, O'Keeffe GW. Nerve growth factor-mediated regulation of pain signalling and proposed new intervention strategies in clinical pain management. *J Neurochem.* 2013;124(3):276-89.
31. Chang DS, Hsu E, Hottinger DG, Cohen SP. Anti-nerve growth factor in pain management: current evidence. *J Pain Res.* 2016;9:373-83.
32. Fritsch B, Reis J, Martinowich K, Schambra HM, Ji Y, Cohen LG, et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron.* 2010;66(2):198-204.
33. Brunoni AR, Ferrucci R, Bortolomasi M, Vergari M, Tadini L, Boggio PS, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar vs. bipolar depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(1):96-101.
34. Ruohonen J, Karhu J. tDCS possibly stimulates glial cells. *Clin Neurophysiol.* 2012;123(10):2006-9.
35. Adachi LNS, Quevedo AS, Souza A, Scarabelot VL, Rozisky JR, Oliveira C, et al. Exogenously induced brain activation regulates neuronal activity by top-down modulation: conceptualized model for electrical brain stimulation. *Exp Brain Res.* 2015;233(5):1377-89.
36. Ribeiro H, Sesterhenn RB, Souza A, Souza AC, Alves M, Machado JC, et al. Preoperative transcranial direct current stimulation: Exploration of a novel strategy to enhance neuroplasticity before

- surgery to control postoperative pain. A randomized sham-controlled study. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187013.
37. Zaringhalam J, Manaheji H, Mghsoodi N, Farokhi B, Mirzaiee V. Spinal μ -opioid receptor expression and hyperalgesia with dexamethasone in chronic adjuvant-induced arthritis in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35(11):1309-15.
38. Philippe L, Gegout-Pottie P, Guingamp C, Bordji K, Terlain B, Netter P, et al. Relations between functional, inflammatory, and degenerative parameters during adjuvant arthritis in rats. *Am J Physiol*. 1997;273(4):R1550-6.
39. Patil KR, Patil CR, Jadhav RB, Mahajan VK, Patil PR, Gaikwad PS. Anti-arthritic activity of bartogenic acid isolated from fruits of *Barringtonia racemosa* Roxb. (Lecythidaceae). *Evidence-based Complement Altern Med*. 2011;2011:785245.
40. Spears R, Dees LA, Sapozhnikov M, Bellinger LL, Hutchins B. Temporal changes in inflammatory mediator concentrations in an adjuvant model of temporomandibular joint inflammation. *J Orofac Pain*. 2005;19(1):34-40.
41. Raghavendra V, Tanga FY, DeLeo JA. Complete Freund's adjuvant-induced peripheral inflammation evokes glial activation and proinflammatory cytokine expression in the CNS. *Eur J Neurosci*. 2004;20(2):467-73.
42. Bodnar TS, Taves MD, Lavigne KM, Woodward TS, Soma KK, Weinberg J. Differential activation of endocrine-immune networks by arthritis challenge: Insights from colony-specific responses. *Sci Rep*. 2017;7(1):698.
43. Luo L, Sun T, Yang L, Liu A, Liu QQ, Tian QQ, et al. Scopoletin ameliorates anxiety-like behaviors in complete Freund's adjuvant-induced mouse model. *Mol Brain*. 2020;13(1):15.
44. Liu X, Wu Z, Hayashi Y, Nakanishi H. Age-dependent neuroinflammatory responses and deficits in long-term potentiation in the hippocampus during systemic inflammation. *Neuroscience*. 2012;216:133-42.
45. Scarabelot VL, Oliveira C, Medeiros LF, Macedo IC, Cioato SG, Adachi LNS, et al. Transcranial direct-current stimulation reduces nociceptive behaviour in an orofacial pain model. *J Oral Rehabil*. 2019;46(1):40-50.

Received: Apr 15, 2021

Accepted: Sep 09, 2021

FUNCTIONAL EFFECTS OF AQUATIC EXERCISE IN PREGNANT WOMEN: A SYSTEMATIC REVIEW

Bianca Oliveira Santos¹, Camilla Macêdo de Souza¹,
Rebeka Gonçalves Santos¹, André Luiz Lisboa Cordeiro¹

ABSTRACT

Introduction: During pregnancy, there are changes in all systems of the human body, along with anatomical changes. It is common for women to decrease the intensity of physical activities, especially in the last trimester. Water activities during pregnancy have shown positive effects for this population. To review the effects of functional exercises in the aquatic environment for women during pregnancy.

Methods: Systematic review using the PICO methodology, searched on the Pubmed, SciELO, LILACS, and Science Direct platforms, using the descriptors: Pregnancy, hydrotherapy, quality of life, pregnant women, and aquatic environment. Published randomized controlled trials that addressed the functional effects of aquatic exercise in pregnant women, published in English, Spanish, and Portuguese in the years 2010 to 2020 were included. In addition, the Boolean operators “and” and “or” were used. The research was conducted from May to July 2020.

Results: The search initially resulted in 537 articles, of which 95 records remained after removing duplicates, 14 after reading abstracts and titles, and 5 articles were included in the end. The samples ranged from 46 to 140 participants. Of the five studies selected, all obtained positive results, including pain reduction during pregnancy, as well as improved weight control, blood pressure, and sleep quality.

Conclusion: The practice of aquatic exercise for pregnant women acts positively in weight control, improves sleep quality, controls blood pressure, and decreases low back and joint pain.

Keywords: *Pregnancy; Hydrotherapy; Quality of life; Pregnant women; Aquatic environment; Physiotherapy*

Clin Biomed Res. 2021;41(2):339-346

¹ Departamento de Fisioterapia,
Centro Universitário Nobre. Feira de
Santana, BA, Brasil.

Corresponding author:

André Luiz Lisboa Cordeiro
andrelisboacordeiro@gmail.com
Departamento de Fisioterapia,
Centro Universitário Nobre
Av. Maria Quitéria, 2116
44001-008, Feira de Santana,
BA, Brasil.

INTRODUCTION

In pregnancy, all the systems of the human body change along with anatomical changes to meet the metabolic needs of both mother and fetus¹. Over the course of pregnancy, the risk of injury during the practice of exercise may increase due to changes in the center of gravity, increased weight load, and decreased balance and coordination, causing a threat of injury during physical activity².

The changes that occur in pregnant women offer contentment and personal transformation, but many feel discouraged and heavy, presenting complications to move around and perform daily tasks. Overweight concentrated in the upper body causes mechanical overload, especially in the spine and lumbar region, affecting postural stability and mobility³. Excess weight in pregnancy has increased worldwide, however it has been proven that physical activity during pregnancy prevents increased blood pressure and excess blood glucose¹.

During pregnancy, it is common for women to decrease the intensity of physical activities, especially in the last trimester⁴. Pregnant women who

continue with an active life by practicing activities during the gestation period achieve better health compared to sedentary pregnant women, as they seek a better health status, which can help labor and recovery⁵.

Due to the risk of some activities, health professionals prescribe exercises according to the pregnant woman's condition, assessing her needs. In addition, the risk of injury increases due to the high levels of estrogen and relaxin, which cause the likelihood of ligament laxity and hypermobility⁶.

Physical exercise in the aquatic environment, besides being considered safe and comfortable, is the most indicated for pregnant women, presenting several benefits, because when submerged, 2 opposing forces act on the body, gravity on one side and flotation on the other. These forces are balanced in a way that promotes a reduction in body weight, facilitating movements that avoid a greater load on the joints; therefore pregnant women can perform exercises that are not accessible in dry land⁷.

Some benefits of water activity are the reduction of joint shock, reduction of edema, increased diuresis, reduction of hypertension, control of overweight, relief of back pain, improved temperature, and reduced risk of miscarriage. Exercising on the water is essential to understand breathing, consciously and spontaneously controlling the rhythm, strength and airways, being very useful at the time of delivery and also favoring the emotional contact with other pregnant women⁸.

The objective of this study was to review the effects of physical exercises in the aquatic environment for women during pregnancy.

METHODS

This is a systematic review and the guiding question of this study was: "What are the functional benefits of aquatic exercises for pregnant women?" The research was structured based on the PICO strategy⁹ (Chart 1).

Chart 1: PICO research strategy.

Acronym	Description	Definition
P	Patient	Pregnant women
I	Intervention	Water exercise
C	Control	Patients who did not participate in the water activity
O	Results	Pain in the back and joints, weight control, sleep quality and/or blood pressure control

The following databases were systematically searched: Pubmed, SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences), and Science Direct. The following descriptors were used: Pregnancy, hydrotherapy, quality of life, pregnant women, aquatic environment, physiotherapy; synonyms and related words added by the Boolean operators "AND" and "OR", according to the Health Sciences Descriptors (DeCS). The survey was conducted from April to May 2020.

Eligibility criteria

Eligibility criteria included randomized clinical trials that addressed the functional effects of water exercise in pregnant women, available in English, Portuguese, or Spanish, published between 2010 and 2020, in order to update the topic. Multiple pregnancies, aquatic exercise combined with other activities, high-risk pregnancies, suspected fetal distress, hypertensive pregnant women, and those with pulmonary or heart failure were excluded from the study.

Data extraction

The articles collected using the database searches were selected by tracking the titles (first stage), abstracts (second stage), and complete reading (third stage). Then, an exploratory reading of the selected studies was conducted, followed by selective and analytical reading. The data extracted from the articles were systematized: authors, title, journal, year, summary, and conclusions, in order to enable the obtaining of relevant information for the research.

The process of selection, data extraction from articles, and identification of methodological aspects was conducted by 2 independent reviewers. When there was any disagreement between them, the reviewers read the entire article again for reassessment. If the disagreement persisted, a third independent reviewer assessed and made the final decision. The research followed the items of the PRISMA¹⁰ protocol for systematic reviews.

Methodological quality assessment

The methodological quality of the studies was assessed according to the PEDro scale criteria, which scores 11 items, namely: 1 – eligibility criteria, 2 – random allocation, 3 – hidden allocation, 4 – baseline comparison, 5 – blind individuals, 6 – blind therapists, 7 – blind evaluators, 8 – adequate follow-up, 9 – intention to treat the analysis, 10 – comparisons between groups, and 11 – point estimates and variability¹¹. Items are scored as present (1) or absent (0), generating a maximum sum of 10 points, not counting the first item.

RESULTS

After reading the abstract and titles, 14 articles were found, of which only 5 were selected by the inclusion criteria. Those that did not use aquatic exercise physical therapy in pregnant women as the main focus of treatment, articles with a literature review design (3), non-randomized studies (4), or articles unrelated to pregnancy (2) were

excluded from the study. The flowchart in Figure 1 shows all the criteria and databases used for the selection of articles.

The methodological quality assessed by the PEDro scale is shown in Chart 2. The 5 studies included in this systematic review discuss the benefits of the aquatic environment during pregnancy, which obtained a mean score of 5, corresponding to moderate methodological quality.

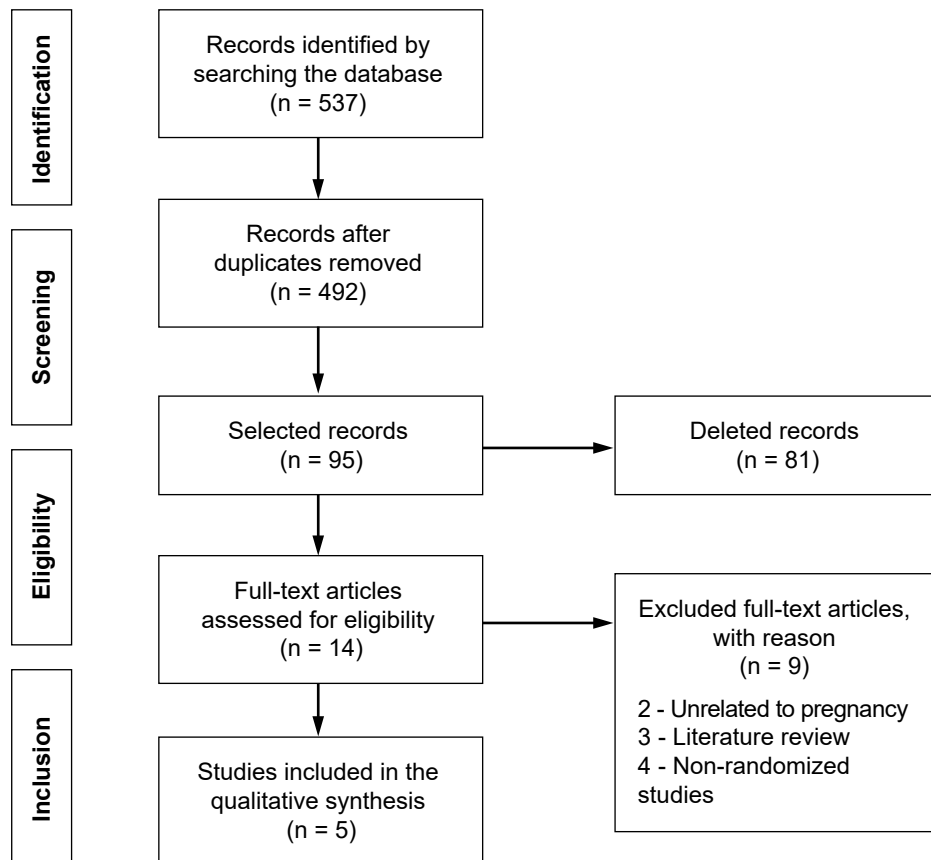


Figure 1: Flowchart of screening for randomized clinical trials for systematic review and PRISMA methodology.

Chart 2: Methodological quality assessment of the studies included in this review, using the PEDro database scale.

		Rodriguez- Blanque et al. ¹²	Vásquez-Lara et al. ¹³	Backhausen et al. ¹⁴	Sánchez-García et al. ¹⁵	Bacchi et al. ¹⁶
1	The eligibility criteria were specified.					
2	Participants were randomly assigned by group (in a crossover study, participants were randomly assigned to groups according to the treatment received).	1	1	1	1	1
3	The distribution of the participants was blind.	0	0	0	0	0

Continue...

Chart 2: Continuation

		Rodríguez- Blancque et al. ¹²	Vásquez-Lara et al. ¹³	Backhausen et al. ¹⁴	Sánchez-García et al. ¹⁵	Bacchi et al. ¹⁶
4	Initially, the groups were similar with regard to the most important prognostic indicators.	1	1	1	1	1
5	All participants were blinded to the study.	0	0	0	0	0
6	All the physiotherapists who administered the therapy did so blindly.	0	0	0	0	0
7	All evaluators who measured at least one key result, did so blindly.	0	0	0	0	0
8	Measurement of at least one key result was obtained in more than 85% of the subjects initially assigned to the groups.	1	1	1	1	1
9	All participants whose outcome measurements were reported received the treatment or control condition according to the distribution or, when this was not the case, data analysis was performed for at least one of the key results by "intention to treatment".	0	0	0	0	0
10	The results of inter-group statistical comparisons were described for at least one key result.	1	1	1	1	1
11	The study presented both measures of precision and measures of variability for at least one key result.	1	1	1	1	1
Scores		5/10	5/10	5/10	5/10	5/10

According to Rodríguez-Blancque et al.¹², the quality and time spent sleeping were considered effective for pregnant women who practiced water activities. Vásquez-Lara et al.¹³, on the other hand, proved that the final measurements of arterial pressures (systolic, diastolic and mean) were significantly higher in pregnant women who did not practice aquatic exercises. Backhausen et al.¹⁴ reported, that the intensity of low back pain was considerably

lower for those pregnant women who performed aquatic exercises. Sánchez-García et al.¹⁵, in his study, observed that aquatic exercises during the gestational period help to control overweight during pregnancy. Bacchi et al.¹⁶ stated in their study that, during pregnancy, water activities with 3 weekly sessions avoid maternal excessive weight gain. The summary of the findings of each article is shown in Table 1.

Table 1: General data from the included randomized clinical trials, using the aquatic environment with pregnant women.

Author	Sample	Study design	Age	Objective	Intervention	Protocol	Results
Rodriguez-Blaque et al. ¹²	140	Randomized study	21 to 43 years	To determine whether there is an association between moderate intensity physical activity in an aquatic environment and to assess the quality of sleep in pregnant women.	Control group: Followed the usual recommendations during pregnancy, consisting of general guidelines for midwives, including emphasis on the positive effects of physical exercise. Exercise group: performed the exercises in the swimming pool of the Faculty of Physical Activity and Sports Sciences at the University of Granada, under the supervision of midwives and specialists in sports sciences, who had previously received a training course on the SWEP (study of water exercise during pregnancy) method.	The exercise program was applied 3 times a week (in hourly sessions in the morning or afternoon), following the SWEP method specially developed for this study. The sessions consisted of 3 phases: warm-up exercises; the main phase (divided into aerobic exercises and strength and endurance exercises), and a stretching and relaxation phase.	The quality and time spent sleeping in the EG group were considered higher compared to the CG group.
Vázquez-Lara et al. ¹³	46	Randomized clinical trial study	29 to 31 years	To evaluate the effect of a 6-week physical activity program in an aquatic environment with neck-deep immersion on hemodynamic constants in pregnant women.	Control group: had their blood and urine samples collected during the second and third trimester visits conducted at the health care facility during routine pregnancy control. Exercise group: The samples of pregnant women were collected at the sports center at the beginning and end of the program.	The structure of each session consisted of: warm-up and adaptation exercises to the aquatic environment (5 min), followed by a group of moderate aerobic exercises (20 min), where muscle groups (upper and lower limbs, respiratory dorsal and abdominal work), as well as pelvic work (10 min), ending with a phase of relaxation and recreational exercises (10 min).	When comparing the groups, the initial values did not differ, but at the final measure the CG showed higher mean blood pressure (systolic, diastolic and mean) than that of the EG.
Backhausen et al. ¹⁴	516	Randomized controlled study	30 to 31 years	To evaluate the effect of an unsupervised aquatic exercise program on the intensity of low back pain and on days spent on sick leave among healthy pregnant women.	Exercise group: standard prenatal care, counseling and guidance and access to a water exercise program from 20 weeks of gestation. Control group: received standard prenatal care, counseling and guidance, and access to a water exercise program at 32 weeks of gestation.	A session of 4 swimming laps as a warm-up, followed by 6 exercises in water and finished with another 4 laps. The 6 exercises were performed in 2 series and required 2 foam dumbbells, a swim belt, and a kickboard.	The EG had lower back pain intensity compared to the CG.

Continue...

Table 1: Continuation

Author	Sample	Study design	Age	Objective	Intervention	Protocol	Results
Sánchez-García et al. ¹⁵	129	Randomized controlled clinical study	30 to 32 years	To analyze the evolution of gestational and postpartum weight in pregnant women who performed a moderate program of physical exercises in the aquatic environment.	Both the control group and exercise group had regular visits to health professionals (midwives, obstetricians and family doctors) during pregnancy. Exercise group: performed moderate physical exercise in the aquatic environment, according to the SWEPP method.	First, the warm-up phase, which was divided into general dry warm-up and specific warm-up in the aquatic environment, with exercises appropriate to the planned practice. In the main phase, the exercise was divided into an aerobic part in a large pool and a part of strength exercises typical of childbirth in the small pool. Finally, the final phase consisted of stretching and relaxation exercises.	It was observed that the newborn's weight showed significant differences, being lower in the infants of the mothers of the EG compared to those of the CG mothers.
Bacchi et al. ¹⁶	111	Clinical, randomized and controlled trial.	30 to 31 years	Examine the influence of a supervised and regular program of water activities during pregnancy on maternal weight gain and birth weight gain.	Control group: received standard care from health professionals and, when requested by telephone interviews, did not report regular physical exercise during pregnancy. Exercise group: received similar standard care and participated in a specific program of aquatic activities.	(A) Aerobic exercise or dance (accompanied by music); (B) Strength exercises and water activities (propulsion exercises) standing, supine and ventral for 15 to 18 minutes; (C) swimming lengths of the pool using all styles except butterfly for 8 to 10 minutes. Finally, a recharge was performed for 10 to 12 minutes at the end of each session, including static stretching, relaxation, breathing, and fluctuation exercises.	There was a higher percentage of women with excessive maternal weight gain in the CG compared to the EG.

CG: control group; EG: exercise group.

DISCUSSION

Based on the results obtained in this systematic review, it can be seen that aquatic exercise for pregnant women is effective in reducing back and joint pain¹⁴, controlling weight¹⁶ and blood pressure¹³, and improving sleep quality¹².

Aquatic exercise has many benefits for pregnant women, such as reducing overload and preventing injuries^{12,15}. Thus, water acts as a support for the body, eliminating the impact of movements on the joints, facilitating movement, improving circulation, reducing back pain and at the time of delivery¹⁴. Water relieves stress and tension, whether emotional or muscular, and some movements can accentuate this relaxing sensation, but one of the greatest benefits of exercising in water is the work of breathing according to the movements¹²⁻¹⁴.

Bacchi et al.¹⁶ observed positive results related to the application of an aquatic exercise program on weight control during pregnancy. Sánchez-García et al.¹⁵ also reported positive results related to weight control during pregnancy in their study. The aquatic environment provides fluctuation generating less gravity than on the ground, preventing body weight on the joints, thus, the exercise in the water becomes mild for the joints, the muscles work harder, allowing greater fat burning and better muscle toning, as it is against water resistance.

During pregnancy, the increased mobility of the pelvic girdle ends up generating instability, which can trigger lower back pain and, consequently, hinder the ability of these women to conduct their daily activities. Thus, exercise in water becomes a strong ally for pregnant women, as it is considered a comfortable and safe environment that allows women to perform exercises or movements that would be limited on land, aiming to strengthen muscle groups¹⁵. Backhausen et al.¹⁴, in their findings, stated that the aquatic exercise, even if not supervised, resulted in the reduction of lower back pain.

Vásquez-Lara et al.¹³ verified that during pregnancy, arterial vasodilation occurred with increased artery compliance, which favored a decrease in BP, and a consequent increase in sodium excretion, contributing to increased blood volume. When water immersion occurs, the arterioles dilate, promoting a decrease

in peripheral resistance, therefore blood pressure decreases, and the practice of aquatic exercises offers a hypotensive effect.

Rodríguez-Blanque et al.¹² reported that during pregnancy, women may progress to severe insomnia, and may occasionally experience nightmares, night terror, and even postpartum psychosis. Throughout pregnancy, a woman's body undergoes physiological and hormonal changes, and there is an increase in hormone levels. Thus, while progesterone is essential for fetal growth and stability, it has numerous implications, resulting in exhaustion and exorbitant sleep. Aquatic physiotherapy addresses techniques that promote physical and mental relaxation, working on breathing which improves the body's oxygenation, reducing levels of stress and insomnia.

Sleep is considered a physiological state of self-regulation and women undergo a series of physiological states from puberty to menopause, which can cause sleep dysregulation and disorders. These sleep disorders during pregnancy can start with excessive sleepiness and progress to severe insomnia, resulting in a decreased sense of well-being, characterized by changes in mood and motivation, and lack of attention and concentration. Activities in the water control the rhythm of breathing and anxiety, demand greater effort from the body, thus promoting body fatigue. However, pregnant women experience drowsiness, as it requires greater respiratory demand, promoting a feeling of relaxation, especially if the water is warm¹².

This review's strong point is the possibility of grouping the main benefits associated with water exercise for pregnant women. Since pregnancy is extremely prevalent in the world, this gives the present work great external validity. As limitations, we have that the clinical trials analyzed address aquatic exercises for pregnant women with divergent approaches, objectives, and interventions, thus with different protocols, as well as the limited methodological quality of the studies included.

CONCLUSION

It was concluded that physical exercise in the aquatic environment is beneficial for women during pregnancy.

REFERENCES

1. Alberton CL, Bgeginski R, Pinto SS, Nunes GN, Andrade LS, Brasil B, et al. Water-based exercises in pregnancy: Apparent weight in immersion and ground reaction force at third trimester. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2019;67:148-52.
2. Rodríguez-Blanque R, Sanchez-García JC, Sanchez-Lopez AM, Expósito-Ruiz M, Aguilar-Cordero MJ. Randomized Clinical Trial of an Aquatic Physical Exercise Program During Pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2019;48(3):321-31.
3. Vallim AL, Osis MJ, Cecatti JG, Baciuk EP, Silveira C, Cavalcante SR. Water exercises and quality of life during pregnancy. *Reprod Health*. 2011;8(1):14.
4. Silva JR Jr, Borges PS, Agra KF, Pontes IA, Alves JGB. Effects of an aquatic physical exercise program on glycemic control and perinatal outcomes of gestational diabetes: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14(1):390.
5. Vázquez Lara JM, Rodríguez Díaz L, Ramírez Rodrigo J, Villaverde Gutiérrez C, Torres Luque G,

- Gómez-Salgado J. Calidad de vida relacionada con la salud en una población de gestantes sanas tras un programa de actividad física en el medio acuático (PAFMAE). *Rev Esp Salud Publica*. 2017;91:e201710042.
6. Melzer K, Schutz Y, Boulvain M, Kayser B. Physical activity and pregnancy: cardiovascular adaptations, recommendations and pregnancy outcomes. *Sports Med*. 2010;40(6):493-507.
 7. Aguilar Cordero MJ, Rodríguez Blanque R, Sánchez García JC, Sánchez López AM, Baena García L, López Contreras G. Influencia del programa SWEF (Study Water Exercise Pregnant) en los resultados perinatales: protocolo de estudio. *Nutr Hosp*. 2016;33(1):156-61.
 8. Artal R, O'Toole M, White S. Guidelines of the American College of Obstetricians and Gynecologists for exercise during pregnancy and the postpartum period. *Br J Sports Med*. 2003;37(1):6-12.
 9. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2007;15(3):508-11.
 10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
 11. Shiwa SR, Costa LOP, Moser ADL, Aguiar IC, Oliveira LVF. PEDro: a base de dados de evidências em fisioterapia. *Fisioter Mov*. 2011;24(3):523-33.
 12. Rodríguez-Blanque R, Sánchez-García JC, Sánchez-López AM, Mur-Villar N, Aguilar-Cordero MJ. The influence of physical activity in water on sleep quality in pregnant women: A randomised trial. *Women Birth*. 2018;31(1):e51-8.
 13. Vázquez-Lara JM, Ruiz-Frutos C, Rodríguez-Díaz L, Ramírez-Rodrigo J, Villaverde-Gutiérrez C, Torres-Luque G. Efecto de un programa de actividad física en el medio acuático sobre las constantes hemodinámicas en mujeres embarazadas. *Enferm Clin*. 2018;28(5):316-25.
 14. Backhausen MG, Tabor A, Albert H, Rosthoj S, Damm P, Hegaar HK. The effects of an unsupervised water exercise program on low back pain and sick leave among healthy pregnant women – A randomised controlled trial. *PloS One*. 2017;12(9):e0182114.
 15. Sánchez-García JC, Aguilar-Cordero MJ, Menor-Rodríguez MJ, Paucar Sánchez AM, Rodríguez-Blanque R. Influencia del ejercicio físico en la evolución del peso gestacional y posparto: Ensayo clínico aleatorizado. *Nutri Hosp*. 2019;36(4):931-8.
 16. Bacchi M, Mottola MF, Perales M, Refoyo I, Barakat R. Aquatic activities during pregnancy prevent excessive maternal weight gain and preserve birth weight: A randomized clinical trial. *Am J Health Promot*. 2018;32(3):729-35.

Received: Aug 5, 2020

Accepted: June 28, 2021

TERAPIA INALATÓRIA EM VENTILAÇÃO NÃO-INVASIVA EM PACIENTES COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

INHALATION THERAPY DURING NONINVASIVE VENTILATION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Kathleen Asturian¹, Maria Angélica Pires Ferreira², Diogo Pilger¹

RESUMO

O objetivo deste estudo é descrever os aspectos técnicos e cuidados a serem observados durante a administração de medicamentos inalatórios contidos em inalador pressurizado (pMDI) em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica em ventilação não-invasiva (VNI). Trata-se de uma revisão integrativa elaborada em quatro fases: (1) busca na literatura; (2) consulta às sociedades médicas; (3) pesquisa em bulas e monografias dos fármacos inalatórios; e (4) contato com empresas de ventiladores, medicamentos e espaçadores. A busca aos estudos foi conduzida a partir de palavras-chaves e restringida a publicações até 31 de dezembro de 2019, nos idiomas português e inglês. Foram selecionados 9 artigos, sendo 1 estudo primário, 6 estudos de revisão e 2 estudos em modelos experimentais de ventilação. Foram incluídas 2 diretrizes a partir da consulta às sociedades médicas e das 8 empresas contatas, quatro fizeram recomendações quanto à técnica inalatória. Não foram encontradas informações sobre a administração dos fármacos em VNI nas bulas e monografias. Recomenda-se atentar para as medidas que podem aumentar a deposição pulmonar dos fármacos inalatórios, como uso de aerocâmara com pMDI, minimização de escape indesejável de ar, sincronia entre paciente-ventilador, disparo do jato na fase inspiratória e inserção de porta de vazamento na máscara ou circuito.

Palavras-chaves: *Ventilação não invasiva; Administração inalatória; Inaladores de dose calibrada; Espaçadores para inalação*

ABSTRACT

The aim of this study is to describe the technical aspects and cautions to be observed during the administration of inhaled medications contained in a pressurized inhaler (pMDI) in patients with chronic obstructive pulmonary disease on noninvasive ventilation. This integrative review consisted of 4 phases: (1) search in the literature; (2) consultation with medical societies; (3) research on package inserts and monographs of inhaled drugs; and (4) contact with ventilator, medication and spacer companies. The search for studies was based on keywords and restricted to articles published until December 31, 2019, written in Portuguese and English. Nine articles were selected, including 1 primary study, 6 review studies and 2 studies on experimental ventilation models. Two guidelines were included from the consultation with medical societies, and of the 8 companies contacted, 4 made recommendations regarding the inhalation technique. No information was found on the administration of noninvasive ventilation drugs in package inserts and monographs. Attention should be given to measures that increase the pulmonary deposition of inhaled drugs, such as the use of an air chamber with pMDI, minimization of undesirable air leakage, patient-ventilator synchronization, jet firing in the inspiratory phase and insertion of a leak port in the mask or circuit.

Keywords: *Noninvasive ventilation; Inhalation; Metered dose inhalers; Inhalation spacers*

Clin Biomed Res. 2021;41(4):347-353

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

² Comissão de Medicamentos,
Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Kathleen Asturian
asturiank@gmail.com
Faculdade de Farmácia,
Universidade Federal do Rio Grande
do Sul
Rua São Luís, 154
90620-170, Porto Alegre, RS, Brasil.

INTRODUÇÃO

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é uma condição comum, evitável e tratável, caracterizada por sintomas respiratórios persistentes e limitação do fluxo aéreo devido a anormalidades das vias aéreas e/ou alveolares geralmente causadas por exposição quantitativa e temporalmente significativa a partículas ou gases nocivos¹. A administração de medicamentos broncodilatadores e anti-inflamatórios por via inalatória é base do tratamento farmacológico de pessoas com DPOC sendo usada tanto em pacientes ambulatoriais, quanto no tratamento de exacerbações².

Apesar de ser comumente utilizados por pacientes com doenças respiratórias crônicas, a complexidade da técnica inalatória suscita dúvidas em todos os contextos assistenciais, tanto por parte dos pacientes como da equipe assistencial. De fato, vários estudos avaliando a adequação da técnica inalatória identificam significativo desconhecimento e alta frequência de erros por parte de profissionais de saúde, mesmo em ambiente hospitalar³⁻⁵.

Uma das situações em que se faz necessário um maior conhecimento quanto a administração inalatória de fármacos é durante a ventilação mecânica não-invasiva (VNI), método de suporte ventilatório que tem sido cada vez mais indicado no tratamento de exacerbações da DPOC, visto sua capacidade de diminuir a fadiga respiratória, realizar a manutenção das trocas gasosas e ainda diminuir o risco de intubação endotraqueal⁶⁻⁸.

O objetivo desse estudo é descrever os principais aspectos técnicos e cuidados a serem observados durante a inalação de fármacos contidos em inalador pressurizado (*pressurized metered dose inhaler* – pMDI) a pacientes em suporte ventilatório não-invasivo, bem como, elaborar recomendações que possam auxiliar na otimização da correta técnica inalatória neste contexto especial.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, elaborada em quatro fases, guiadas com base na elaboração da seguinte pergunta norteadora: “Quais são as formas de administração de fármacos inalatórios contidos em pMDI a pacientes em ventilação mecânica não-invasiva? Quais os fatores clínicos e parâmetros do aparelho que afetam a entrega do aerossol às vias aéreas inferiores em pacientes com DPOC?”

Para a pesquisa dos estudos na literatura, realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: Pubmed, Lilacs, Embase e Cochrane. Foram utilizados para a busca dos estudos os seguintes descritores e suas combinações nas línguas portuguesa e inglesa: “ventilação não-invasiva”, “suporte ventilatório”, “técnica inalatória” e “administração inalatória”, restringidas a publicações

até 31 de dezembro de 2019. Os critérios de inclusão foram: artigos de revisão (de qualquer tipo), estudos primários e estudos com modelos experimentais de ventilação utilizando a técnica inalatória com pMDI a pacientes com DPOC ou não. Foram excluídos os estudos com técnica inalatória em cânula nasal de alto fluxo, traqueostomia, terapia inalatória com nebulizadores e estudos em população pediátrica.

A análise dos estudos selecionados foi extraída conforme instrumento de coleta de dados recomendado para revisões integrativas e sintetizada em tabelas utilizando o *software* Excel^{®9}. A partir de uma análise qualitativa de conteúdos foram identificadas as principais formas de administração, os problemas relatados e as recomendações com vistas a evitá-los.

Realizou-se uma busca adicional por diretrizes, consensos e protocolos clínicos em sítios eletrônicos de cinco sociedades médicas: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; *American Thoracic Society*; *European Respiratory Society*; *Canadian Thoracic Society*; e *The Thoracic Society of Australia and New Zealand*, além da diretriz da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD)¹.

Uma consulta às bulas dos medicamentos inalatórios de referência foi realizada: salbutamol 100 µg; fumarato de formoterol di-hidratado/budesonida 6/100 e 6/200 µg; e brometo de ipratrópio/bromidrato de fenoterol 0,020 mg/0,050 mg – todos esses usados como terapia farmacológica na DPOC². Realizou-se também consultas às monografias dos fármacos nas bases de dados Micromedex[™] e UptoDate[™].

Por fim, contatou-se três empresas brasileiras fornecedoras de aparelhos de suporte ventilatório, três indústrias farmacêuticas produtoras de medicamentos inalatórios e duas empresas estrangeiras produtoras de aerocâmaras especiais através do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC).

RESULTADOS

Um total de 669 artigos foi encontrado no somatório das bases de dados consultadas. Após a remoção das duplicatas e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, por meio da leitura de títulos e resumos, foram selecionadas para análise 9 publicações¹⁰⁻¹⁸ sendo 1 estudo primário, 6 estudos de revisão e 2 estudos em modelos experimentais.

O medicamento de estudo em todas as publicações foi o broncodilatador salbutamol 100 µg e três marcas de aerocâmaras específicas para ventilação mecânica foram usadas para os testes: Aerovent[®] (Monaghan Medical, Plattsburgh, NY); AeroChamber-MV[®] (Trudell Medical International, Canadá); e Volumatic Spacer Device[®] (Allen and Hanbury, Greenford, UK). A seguir, a descrição dos fatores que afetam a aerossolterapia nessa condição especial conforme os estudos selecionados.

FATORES RELACIONADOS AO INALADOR PRESSURIZADO

Tipo de propelente

O inalador pressurizado contém uma mistura de propelentes, surfactantes, flavorizantes e conservantes, além da substância ativa. Esta mistura permanece contida em um recipiente de alumínio onde há uma válvula de medição e uma haste que se encaixa a um recipiente plástico em formato de L, popularmente chamado de “bombinha”.

O hidrofluoralcano (HFA) é um propelente seguro e eficaz, reconhecido pela União Europeia e, atualmente, utilizado nos inaladores pressurizados. Ele foi substituído em 1995, pelo até então usado, clorofluorcarbono (CFC), que apresentava efeitos deletérios à camada de ozônio. Quando foi realizada a transição de um propelente pelo outro, o HFA apresentou incompatibilidade com os surfactantes e, por isso, os pMDIs precisaram ser reformulados, a fim de adquirir estabilidade entre os excipientes. Essa reformulação gerou um spray aerossol mais fino, acarretando maior deposição pulmonar quando comparado com os antigos aerossóis produzidos com CFC. O tipo de substância ativa e o diâmetro de partícula, assim como a utilização de aerocâmara, influenciam na deposição pulmonar¹⁸.

Uso de aerocâmara

O uso de pMDI deve ser incorporado a um segundo dispositivo: aerocâmara (espaçador), especialmente em situações em que o uso correto do pMDI é improvável. Para ventilação mecânica invasiva (VMI), vários pesquisadores têm mostrado que o emprego de uma aerocâmara acoplado ao inalador pressurizado aumenta de 4 a 6 vezes a oferta de fármaco aos brônquios, isto porque, ao disparar um jato do aerossol na aerocâmara as partículas aerossolizadas tendem a diminuir ainda mais de tamanho, facilitando a entrada do fármaco na via aérea inferior e, conseqüentemente, reduzindo as perdas no circuito do ventilador^{13,14,16,18}. Embora não haja estudos de comparação entre diferentes tipos e tamanhos de aerocâmaras em VNI, é coerente conectar o pMDI com um espaçador próximo à máscara oronasal¹⁶.

Nava et al.¹⁰ em um estudo randomizado, placebo-controlado, investigaram a viabilidade da entrega de salbutamol com inalador pressurizado durante VNI em pacientes com DPOC. A resposta clínica foi medida através de testes de função pulmonar e o estudo mostrou que houve um aumento significativo do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e da capacidade vital forçada (CVF) quando comparado com a administração de placebo acoplado à aerocâmara. Este é um dos principais estudos que mostram a efetividade da administração de broncodilatadores durante a VNI.

FATORES RELACIONADOS AO VENTILADOR MECÂNICO

Portas de vazamento e disparo do jato

Branconnier e Hess¹⁵ avaliaram a entrega de aerossol, utilizando salbutamol 100 µg durante VNI para comparar os efeitos na deposição pulmonar do fármaco quando as portas de vazamentos (escape) eram incorporadas na máscara oronasal ou no circuito. Eles utilizaram um estudo experimental com modelo pulmonar simulando respiração espontânea, com volume corrente de 400 mL e dois níveis de pressão configurados, mimetizando um BILEVEL com IPAP 15 cmH₂O e EPAP 5 cmH₂O – pressão inspiratória e pressão expiratória positiva na via aérea, respectivamente. Um filtro foi acoplado ao modelo pulmonar e, posteriormente, analisado e quantificado o fármaco presente no pulmão artificial. Para este ensaio, um espaçador foi colocado entre a máscara e o circuito, como mostrado na Figura 1, e quatro jatos do fármaco foram disparados com intervalo de 15 segundos entre eles, sincronizando cada jato disparado com o início da inspiração ou com o início da expiração.

Os achados deste estudo mostraram que não há diferença na eficácia da entrega do aerossol quando o escape é incorporado na máscara ou no circuito ($P = 0,71$). Contudo, o estudo mostrou que a entrega de salbutamol foi significativamente menor quando este foi disparado na fase expiratória. A dose de fármaco entregue após quatro atuações, foi de aproximadamente 35 µg durante a inspiração, enquanto na fase expiratória, a entrega foi em torno de 15 µg ($P < 0,001$).

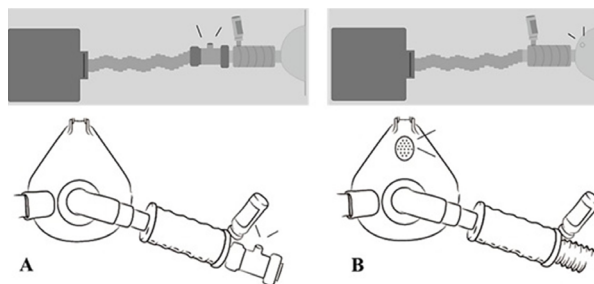


Figura 1: Visão lateral e frontal da conexão da aerocâmara no circuito de VNI. A: pMDI acoplado à aerocâmara e escape de CO₂ no circuito; B: pMDI acoplado à aerocâmara e escape de CO₂ na máscara oronasal.

Hassan et al.¹¹, em um estudo experimental, fizeram uma comparação entre dois dispositivos geradores de aerossol: nebulizadores e inalador pressurizado acoplado a uma aerocâmara, ambos com salbutamol. Eles utilizaram um modelo pulmonar conectado

a um filtro para posterior quantificação, simulando respiração espontânea com dois níveis de pressão configurados: IPAP 20 cmH₂O e EPAP 5 cmH₂O; volume corrente de 500 mL e taxa respiratória de 15 respirações/minuto. O estudo mostrou que para o pMDI, o disparo do jato foi sincronizado com o começo da inspiração e a porta de vazamento incorporada ao circuito. O resultado comparativo apontou que 2 mg entregues a partir de pMDI com aerocâmara seria equivalente de 3 a 4 mg entregues com nebulizador. Esta diferença na entrega de aerossóis nos dois métodos de inalação ressaltam a necessidade de ajuste de dose ao substituir um dispositivo de inalação por outro e que há perdas no sistema.

Dhand^{14,16,18}, responsável por inúmeros estudos a respeito do uso de dispositivos inalatórios em ventilação mecânica, sugere o uso de pMDI acoplado à aerocâmara; inserção de válvulas de exalação ou máscara com escape para contornar a reinalação de CO₂ e disparo do jato sincronizado com o início da fase inspiratória.

Parâmetros do aparelho

Dhand¹⁶ mostra que a aplicação de pressão positiva na via aérea permite uma redução do tamanho de partícula do aerossol, aumento do volume corrente e diminuição da frequência respiratória, possibilitando uma maior entrega do fármaco à via aérea inferior. Altas taxas de fluxo de ar não são recomendadas na VNI pois causam aumento da resistência da via aérea e ressecamento das mucosas oral e nasal. Assim, a umidificação deve ser empregada para que o gás inalado possa gerar maior conforto ao paciente e, consequentemente, melhor adaptação à interface.

O efeito da umidificação do circuito não é bem estabelecido para VNI¹⁷. Durante VMI, a entrega de fármaco à via aérea inferior é reduzida 40% quando comparado com um circuito seco ($P < 0,01$). A umidade do circuito provavelmente interfere no tamanho de partícula do fármaco, aumentando as perdas, podendo pressupor que os efeitos da umidade do circuito sobre a entrega do aerossol são semelhantes, tanto na VMI quanto na VNI¹⁶. Apesar dos efeitos indesejáveis da umidade na entrega do fármaco, a remoção do umidificador não é recomendada para a terapia de rotina com aerossóis, visto que, requer a interrupção do circuito e a espera de alguns minutos para que ele seque, além de causar desconforto ao paciente¹⁶.

Interface

Quatro estudos recomendaram a minimização de vazamentos indesejáveis de ar, certificando-se que a interface esteja corretamente posicionada no rosto do paciente e bem vedada. Esses estudos aconselham que a máscara oronasal esteja justa ao rosto do paciente para evitar vazamentos ou

escape das partículas aerossolizadas do fármaco para a região dos olhos^{12,13,16,17}.

FATORES RELACIONADOS AO PACIENTE

Tipo de obstrução da via aérea

O tipo, a gravidade e o mecanismo de obstrução da via aérea são fatores que influenciam na entrega do medicamento aerossol. Da mesma forma, a assincronia paciente-ventilador e a presença de hiperinsuflação dinâmica afetam a deposição do aerossol^{13,18}. Também se recomenda que a administração do medicamento seja feita, preferencialmente, com a posição de cabeceira elevada, uma vez que a posição sentada melhora a oferta do medicamento¹³.

Tolerabilidade ao suporte

A tolerabilidade em suportar a máscara oronasal é um critério importante para o sucesso da VNI. A máscara aumenta a dificuldade ao falar, da mesma forma que gera uma sensação de claustrofobia, sendo importante a adaptação do paciente a ela. Além disso, o fluxo de ar constante também interfere no conforto e na sincronia do paciente com o aparelho^{12,13,16}.

As consultas às sociedades médicas resultaram em dois documentos que mencionavam sobre a administração inalatória de fármacos durante a VNI. A Diretriz Brasileira de Ventilação Mecânica de 2013⁸ sugere que a administração do pMDI seja feita de forma acoplada a um espaçador e enfatiza que o inalador pressurizado apresenta vantagens em relação à nebulização por ter maior facilidade de manipulação, reprodutibilidade de dose e menor risco de contaminação. A diretriz sugere que quando administrado β 2-agonistas adrenérgicos deve-se usar a dose de 4 jatos inicialmente com intervalo de 20 minutos até 3 vezes e, no tratamento de manutenção da DPOC, a cada 2-4 horas.

O segundo documento é um relatório da *European Respiratory Society*, que recomenda a aerossolterapia utilizando pMDI acoplado a um espaçador. O relatório sugere uma técnica de administração que consiste em: minimizar vazamentos na máscara e no circuito; utilizar espaçador cilíndrico, de aproximadamente 140 mL entre o circuito e a máscara; agitar o pMDI e acoplá-lo à aerocâmara; acionar o pMDI no início da fase inspiratória; aguardar 15 segundos para repetir novos disparos e monitorar o paciente quanto a resposta terapêutica¹⁹.

Não foram encontradas recomendações relacionadas à técnica inalatória durante VNI nas bulas e monografias dos fármacos selecionados²⁰⁻²⁹. Das oito empresas contatadas, quatro responderam aos nossos questionamentos, como mostrado na Tabela 1.

Tabela 1: Respostas das empresas através do SAC.

Empresas Contatadas	Respostas
Fornecedores de Ventiladores	
Fornecedora A	Indicou buscar orientações com médico especialista.
Fornecedora B	Sem resposta.
Fornecedora C	Sem resposta.
Indústrias Farmacêuticas	
Indústria A	Acoplar ao circuito de VNI uma aerocâmara com pMDI ou, caso a situação clínica permita, retirar a VNI do paciente e administrar pela via inalatória diretamente na cavidade oral com uso de aerocâmara acoplada ao pMDI.
Indústria B	Empresa realizou uma busca de literatura, mas não recomendou o uso do medicamento de maneira inconsistente com sua rotulagem aprovada.
Indústria C	Empresa realizou uma busca na literatura e não encontrou relatos de uso do medicamento produzidos por eles a pacientes em VNI, portanto, não indicam o uso concomitante ao suporte ventilatório.
Fabricantes de Aerocâmaras	
Fabricante A	Sem resposta.
Fabricante B	Recomendou que aerocâmaras projetadas para ventilação mecânica devem ser acopladas no ramo inspiratório do circuito.

pMDI: *pressurized metered dose inhaler*; VNI: ventilação não-invasiva.

DISCUSSÃO

A VNI é um tratamento não-farmacológico recomendado na exacerbação da DPOC, assim como o uso de broncodilatadores é indicado como farmacoterapia no manejo da doença. No entanto, com base nos achados desta pesquisa podemos inferir que múltiplos são os fatores que influenciam na terapia inalatória, o que torna a administração complexa neste contexto.

A indisponibilidade de informações técnicas em bulas e monografias assim como as poucas informações disponíveis nas sociedades médicas demonstra a dificuldade em relação à técnica inalatória nesta condição. Além disso, ao contatar as empresas, pode-se notar a dificuldade das próprias produtoras de aerocâmaras especiais em se responsabilizar por uma orientação mais detalhada sobre as técnicas de utilização do aerossol. Na prática habitual de administração desses fármacos, a técnica se faz desconectando o suporte do paciente e realizando a inalação diretamente pela cavidade oral^{13,16,30}. Essa forma comum de administração foi uma das recomendações fornecidas por uma das empresas contatadas.

É consenso entre os autores que as portas de vazamento devem ser incorporadas no circuito ou na máscara e que o disparo do jato deve ser feito, precisamente, com o início da fase inspiratória. Em casos de circuitos de membro-duplo – aqueles com dois tubos flexíveis: um para fase inspiratória e outro para fase expiratória – o pMDI deve ser acoplado no tubo responsável pela incursão inspiratória. Todos os estudos recomendam o uso de pMDI acoplado

a uma aerocâmara, sendo esta específica para o encaixe no circuito^{7,10-19}.

A principal dificuldade em relação às aerocâmaras é a aquisição deste material, já que, poucas são as opções no mercado brasileiro, além do valor agregado alto e recomendação do fornecedor para descarte a cada 24 horas. Outra opção para aquisição é a importação, porém, uma das produtoras de aerocâmaras especiais não realiza vendas para fora do país de origem. A conexão do pMDI ao circuito na forma como o dispomos, ou seja, naqueles casos em que há ausência de uma aerocâmara específica é uma demanda importante a ser estudada, assim como é imprescindível que haja treinamento adequado às equipes assistenciais para a correta conexão da aerocâmara ao ventilador e técnica de inalação.

Outra questão a ser discutida é em relação às configurações ideais para os parâmetros do aparelho. Umidade é um fator que diminui a entrega do fármaco aos pulmões, mas em contrapartida, não pode ser retirada visto o risco de dano às mucosas. Idealmente, seria necessário definir a umidade adequada para administração destes fármacos, determinando a umidade suficiente para gerar conforto ao paciente com menor perda de dose no circuito.

Alguns dos estudos selecionados recomendam determinadas configurações dos parâmetros do aparelho, contudo, salientam que elas ainda não estão bem estabelecidas^{11,12,14-17}. A sugestão é que as configurações possam ser ajustadas no ato da administração do medicamento, se a condição clínica permitir e após, retornar aos parâmetros previamente configurados para o paciente. As configurações em comum entre os estudos foram: volume corrente próximo

a 500 mL; taxa respiratória de 15-20 respirações/minuto; IPAP de 15-20 cmH₂O e EPAP 5 cmH₂O.

A dificuldade em identificar parâmetros ideais do aparelho e maiores detalhes sobre o perfil de entrega do fármaco à via aérea inferior são limitações deste trabalho, sendo necessários estudos que quantifiquem a perda total de dose no circuito e, conseqüentemente, estabeleça uma adequação de posologia para administração em VNI. Testes de avaliação da função pulmonar obtidos pela espirometria, tais quais VEF₁ e CVF, antes e após a administração do medicamento podem ser utilizados para avaliar a eficiência da entrega do aerossol durante a VNI¹⁰. Um parâmetro inespecífico, mas que também pode ser avaliado, é a frequência cardíaca já que os β 2-agonistas adrenérgicos têm atividade nos receptores cardíacos. Outra maneira possível é utilizar os parâmetros contidos no ventilador para estimar complacência pulmonar e resistência da via aérea pré e pós uso do broncodilatador³¹. Em termos de pesquisa, pode-se realizar dosagem de salbutamol excretado na urina¹¹ e emprego de aerossóis radiomarcados³².

A essa discussão inclui-se a multidisciplinaridade desse trabalho visto a abrangência desta condição especial de administração de fármacos inalatórios. Para uma avaliação fidedigna e integral, levando em consideração os diferentes saberes de cada área, é imprescindível uma discussão entre médico especialista, fisioterapeuta, farmacêutico e equipe de enfermagem.

CONCLUSÃO

A ventilação não-invasiva é uma modalidade de tratamento cada vez mais utilizada em

pacientes com DPOC, uma vez que demonstrou evitar diversas complicações de maior gravidade, como intubação endotraqueal. Sabendo-se da importância da continuidade da terapia inalatória durante esse tipo de suporte e dadas evidências de desconhecimento sobre as melhores práticas ou técnicas de administração inalatória nesse contexto, reuniu-se os principais achados científicos sobre os fatores que afetam a aerossolterapia durante a VNI.

Podemos compreender que a oferta de fármacos nesta situação é complexa e múltiplos fatores são reconhecidos como interferentes na melhora da deposição pulmonar. É importante atentar para as recomendações que podem melhorar a deposição do fármaco na via aérea inferior, como uso de aerocâmara acoplada ao pMDI, minimização de escape indesejável de ar, sincronia entre paciente-ventilador, disparo do jato na fase inspiratória, inserção de portas de vazamento no circuito ou na máscara e adequação dos parâmetros ventilatórios durante a administração.

Agradecimentos

Agradecemos ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, aos diversos profissionais de saúde envolvidos nas discussões sobre técnica inalatória em condição especial, especialmente aos fisioterapeutas, e à Michele Barreto pela ilustração das figuras de apoio à compreensão do texto.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2020 report)* [Internet]. Fontana (WI): GOLD; 2020 [citado 20 nov 2020]. Disponível em: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf
2. Brasil. Ministério da Saúde. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: doença pulmonar obstrutiva crônica*. Brasília, DF; 2013.
3. Correia S, Luz F, Amaral V, Dias A, Miragaia T. Avaliação do conhecimento sobre a utilização de inaladores entre médicos e profissionais de farmácia dos Açores. *Rev Port Med Geral Fam*. 2015;31(1):14-22.
4. Maciel PP. *Efeito da intervenção educativa sobre a técnica de administração de medicamentos inalatórios por profissionais de enfermagem* [trabalho de conclusão de curso]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2009.
5. Muchão FP, Perín SRR, Rodrigues JC, Leone C, Silva Filho LVRF. Evaluation of the knowledge of health professionals at a pediatric hospital regarding the use of metered-dose inhalers. *J Bras Pneumol*. 2008;34(1):4-12.
6. Ram FSF, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD004104.
7. Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, Hill NS. Which patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease benefit from noninvasive positive-pressure ventilation? A systematic review of the literature. *Ann Intern Med*. 2003;138(11):861-70.

8. Associação de Medicina Intensiva Brasileira; Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Diretrizes Brasileiras de Ventilação Mecânica*. São Paulo: AMIB; 2013.
9. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer? Einstein (Sao Paulo). 2010;8(1):102-6.
10. Nava S, Karakurt S, Rampulla C, Braschi A, Fanfulla F. Salbutamol delivery during non-invasive mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled study. *Intensive Care Med*. 2001;27(10):1627-35.
11. Hassan A, Salah Eldin R, Abdelrahman MM, Abdelrahim ME. In-vitro/in-vivo comparison of inhaled salbutamol dose delivered by jet nebulizer, vibrating mesh nebulizer and metered dose inhaler with spacer during non-invasive ventilation. *Exp Lung Res*. 2017;43(1):19-28.
12. Rzepka-Wrona P, Skoczynski S, Wrona D, Barczyk A. Inhalation Techniques Used in Patients with Respiratory Failure Treated with Noninvasive Mechanical Ventilation. *Can Respir J*. 2018;2018:8959370.
13. Maccari JG, Teixeira C, Gazzana MB, Savi A, Dexheimer-Neto FL, Knorst MM. Terapia inalatória em ventilação mecânica. *J Bras Pneumol*. 2015;41(5):467-72.
14. Dhand R. Basic Techniques for Aerosol Delivery During Mechanical Ventilation. *Respir Care*. 2004;49(6):611-22.
15. Branconnier MP, Hess DR. Albuterol delivery during noninvasive ventilation. *Respir Care*. 2005;50(12):1649-53.
16. Dhand R. Aerosol Therapy in Patients Receiving Noninvasive Positive Pressure Ventilation. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2012;25(2):63-78.
17. Hess DR. Aerosol Therapy During Noninvasive Ventilation or High-Flow Nasal Cannula. *Respir Care*. 2015;60(6):880-93.
18. Dhand R. Aerosol Delivery During Mechanical Ventilation: From Basic Techniques to New Devices. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2008;21(1):45-60.
19. Laube B, Janssens H, De Jongh F, Devadason S, Dhand R, Diot P, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J*. 2011;37(6):1308-31.
20. GlaxoSmithKline. *Aerolin® spray* [Internet]. Rio de Janeiro; 2021 [citado 20 abr 2021]. Disponível em: https://br.gsk.com/media/535927/rec_1501210707324505697_bl_aerolin_aer_gds24ipi08_I0418.pdf
21. Boehringer Ingelheim. *Duovent N®* [Internet]. Itapeverica da Serra; 2020 [citado 20 abr 2021] Disponível em: https://www.boehringer-ingelheim.com.br/sites/br/files/duovent_n_-_paciente_profi.pdf
22. AstraZeneca. *Vannair®* [Internet]. Cotia; 2020 [citado 20 abr 2021] Disponível em: <https://www.astrazeneca.com.br/content/dam/az-br/Medicine/medicine-pdf/Vannair%20-%20VAN011%20-%20Bula%20Paciente.pdf>
23. *Budesonide and formoterol*. Waltham (MA): UpToDate; 2019.
24. *Albuterol*. Waltham (MA): UpToDate; 2019.
25. *Ipratropium*. Waltham (MA): UpToDate; 2019.
26. *Ipratropium*. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2019.
27. *Albuterol*. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2019.
28. *Budesonide*. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2019.
29. *Fenoterol*. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2019.
30. Asturian K, Ferreira MAP. Administração de medicamentos inalatórios durante ventilação não-invasiva e/ou traqueostomia. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*. 2020;11(1):0372.
31. Mouloudi E, Katsanoulas K, Anastasaki M, Hoing S, Georgopoulos D. Bronchodilator delivery by metered-dose inhaler in mechanically ventilated COPD patients: influence of tidal volume. *Intensive Care Med*. 1999;25(11):1215-21.
32. Galindo-Filho VC, Alcoforado L, Rattes C, Paiva DN, Brandão SCS, Fink JB, et al. A mesh nebulizer is more effective than jet nebulizer to nebulize bronchodilators during non-invasive ventilation of subjects with COPD: A randomized controlled trial with radiolabeled aerosols. *Respir Med*. 2019;153:60-7.

Recebido: 28 abr, 2021

Aceito: 6 jul, 2021

PROTOCOLO ASSISTENCIAL DE INJEÇÕES INTRAVÍTREAS DO HCPA: DEGENERAÇÃO MACULAR RELACIONADA COM A IDADE NA FORMA NEOVASCULAR

INTRAVITREAL INJECTIONS FOR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: AN HCPA CARE PROTOCOL

Karla Linck Scheid¹, Lucio Falavigna¹, Daniel Lavinsky¹, Felipe Mallmann¹

RESUMO

Clin Biomed Res. 2021;41(4):354-361

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

Autor correspondente:

Karla Linck Scheid
karlascheid@gmail.com
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

A degeneração macular relacionada com a idade na forma neovascular é uma das principais causas de cegueira no mundo e a segunda indicação mais frequente de injeções intravítreas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O tratamento com injeção intra-vítrea de medicamentos supressores do fator de crescimento endotelial (*anti-vascular endothelial growth factor*, anti-VEGF), incluindo o bevacizumabe, revolucionou o desfecho visual destes pacientes às custas de múltiplas aplicações mensais. Assim como em outros centros, discrepâncias entre condutas da equipe assistencial e dificuldades logísticas acabam comprometendo a efetividade do tratamento. Portanto, desenvolvemos um protocolo de tratamento para a DMRI-n embasado na literatura, estabelecendo critérios de inclusão, exclusão, regime de tratamento e seguimento do paciente. Com isto, esperamos otimizar a efetividade e assistência do paciente com DMRI-n.

Palavras-chave: *Injeções intravítreas; Anti-VEGF; Bevacizumabe; Degeneração macular relacionada com a idade*

ABSTRACT

Age-related macular degeneration in the neovascular form is one of the main causes of blindness in the world and the second most frequent indication of intravitreal injections at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Treatment with intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents, including bevacizumab, revolutionized the visual outcome of these patients at the expense of multiple monthly applications. As in other centers, discrepancies in care team's approaches and logistical difficulties compromise the effectiveness of treatment. Therefore, we developed a treatment protocol for neovascular age-related macular degeneration (nAMD) based on the literature, establishing criteria for inclusion, exclusion, treatment regimen and patient follow-up. We hope to optimize the effectiveness of treatment in patients with nAMD.

Keywords: *Intravitreal injections; Anti-VEGF; Bevacizumab; Age-related macular degeneration*

INTRODUÇÃO

A DMRI-n (degeneração macular relacionada à idade neovascular) é uma das principais causas de cegueira no mundo e se apresenta a partir dos 55 anos de idade com piora da visão central. Ao exame, está associada a presença de drusas e de fluido sub (SR) ou intrarretiniano (IR). Exames complementares como a angiografia fluoresceínica (AF) e a tomografia de coerência óptica (OCT: *Optical Coherence Tomography*) podem confirmar o diagnóstico e servir de parâmetro para a resposta terapêutica. O fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF: *Vascular Endothelium Growth Factor*) tem papel central na fisiopatogenia da doença, estimulando a formação do complexo neovascular e aumentando sua permeabilidade com consequente extravasamento do conteúdo vascular para retina e para o espaço SR. A presença de conteúdo hemático na retina neurosensorial e abaixo dela

curso com cicatriz tecidual e perda celular, o que compromete a transdução do sinal visual¹⁻³.

O uso intravítreo de agentes que bloqueiam a ação do VEGF (ranibizumabe, bevacizumabe e aflibercept) é hoje a primeira linha de tratamento da DMRI-n. Diversos ensaios clínicos randomizados (ECR) demonstraram que estes medicamentos são capazes de reduzir a exsudação, de melhorar em mais de 15 letras a visão de 20 a 30% dos pacientes e de controlar a doença em mais de 90% dos casos. Apesar de não contarmos com estudos clínicos comparando diretamente o bevacizumabe (BEZ) com o aflibercept (AFC), diversos ECRs demonstraram ganhos funcionais semelhantes entre os anti-VEGF¹⁻⁴.

Apesar de inúmeros estudos demonstrarem a eficácia do BEZ no tratamento de diversas doenças oculares, seu uso em oftalmologia ainda é considerado *off-label*. Normalmente, o BEZ para uso oftalmológico é fracionado em alíquotas 0,1 mL a partir de seu frasco original de 4 ou 16 mL e a dose a ser aplicada na cavidade vítrea é de 1,25 mg/0,05 mL. Em virtude do seu custo unitário ser pelo menos 40 vezes mais econômico que os outros anti-VEGF o BEZ apresenta a melhor custo-efetividade em relação ao RAZ e AFC, sendo o medicamento de escolha para o manejo da DMRI-n no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)¹⁻⁴.

Entretanto, muitos estudos de vida real (EVR) não conseguiram replicar os ótimos resultados obtidos nos ECR; a explicação de diversos autores para esta discrepância é de que muitos centros não conseguem manter o rígido regime de tratamento nem de seguimento utilizados nos protocolos de pesquisa. Em nosso hospital, observamos um acompanhamento irregular com maior espaçamento entre as consultas bem como uma média de injeções inferior ao esperado nos ECRs. Os motivos são diversos, entre eles estão as dificuldades logísticas institucionais, as sociais e até mesmo a falta de uniformidade quanto ao manejo terapêutico por parte da equipe assistente. A soma desses fatores acaba comprometendo a efetividade do tratamento e, consequentemente, o prognóstico visual dos pacientes.

O desenvolvimento de condutas baseadas em evidências científicas pode contribuir para o esclarecimento de dúvidas sobre manejo da DMRI-n bem como para uma maior efetividade do tratamento e, consequentemente, maior uniformidade no controle da doença. Portanto, o objetivo deste trabalho é elaborar um protocolo terapêutico da DMRI-n embasado na literatura com a finalidade de uniformizar, otimizar e melhorar a assistência ao paciente.

MÉTODOS

Realizamos busca na literatura através do site PubMed (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov), utilizando os termos: “*bevacizumab and age-related macular*

degeneration” dia 12/06/2020, restringindo para metanálises, línguas inglesa, espanhola e portuguesa. Incluímos pelo menos três estudos para embasar as respostas de cada uma das seguintes questões: 1) critérios de inclusão; 2) critérios de exclusão; 3) regimes de tratamento; 4) monitoramento e classificação da resposta ao tratamento; 5) critérios de indicação de tratamento; 6) critérios de troca de medicação; 7) critérios de interrupção do tratamento. Caso houvesse mais de 3 estudos, apenas aqueles com menos de 5 anos foram incluídos. A partir das metanálises, selecionamos apenas ECRs com amostra acima de 100 participantes em cada grupo e pelo menos um ano de seguimento. Questões não respondidas pelos ECRs incluídos foram pesquisadas em diretrizes de sociedade, órgãos governamentais ou artigos de interesse sobre o tema. A tomada de decisão foi realizada pelos autores após a avaliação das metanálises disponíveis e com base nos protocolos de tratamento dos ECRs.

RESULTADOS

O resultado da busca identificou 84 referências das quais 18 estudos foram selecionados. A partir das 3 metanálises mais recentes¹⁻³, identificamos ECRs com BEZ para a elaboração deste protocolo de tratamento, incluindo 6 estudos: CATT⁵, IVAN⁶, MANTA⁷, GEFAL⁸, LUCAS⁹, BRAMD¹⁰. Todos os estudos selecionados compararam o BEZ com o ranibizumabe (RAZ), não havendo comparação direta com o AFC, outro tratamento ou placebo. Outros artigos achados por conveniência foram incluídos para atualização dos temas ou esclarecimento de dúvidas não respondidas pela estratégia de busca original: 2 sob critérios de interrupção do tratamento^{11,12}, 1 sobre custo-efetividade¹³ e 1 sobre regime de intervenção¹⁴.

O diagnóstico de DMRI-n foi realizado através dos achados clínicos na fundoscopia, auxiliados pela AF e/ou a OCT. O regime de tratamento variou entre os modelos fixos com intervalos mensais, conforme a necessidade (PRN, *Pro-re-Nata*), com média de 7 injeções/ano; ou tratar e estender (TREX, *Treat and Extend*), com média de 9 injeções/ano. No modelo PRN, o tratamento era indicado somente se houvesse atividade da membrana neovascular. No caso de recidiva da doença, a posologia de aplicação variou desde uma até três aplicações. No modelo TREX, caso não houvesse atividade da doença, o tratamento e seguimento poderiam ser estendidos a cada duas semanas até um máximo de doze. O desfecho primário mais utilizado para avaliar a resposta ao tratamento foi a modificação da AV (tabela ETDRS). Desfechos secundários incluíram a piora de ≥ 15 letras, extravasamento na AF, modificações na OCT (presença de fluido IR e SR) e na qualidade de vida (Tabela 1)^{1,15}.

Tabela 1: Resumo dos métodos e resultados dos ECR selecionados.

Estudos	CATT	IVAN*	GEFAL	MANTA	LUCAS	BRAMD
Ano, Local	2011, EUA	2012, Inglaterra	2013, França	2013, Áustria	2015, Noruega	2016, Holanda
n	1208	610	501	321	441	327
Randomização	RAZ vs BEZ (1:1:1:1)	RAZ vs BEZ (1:1:1:1)	1:RAZ:1BEZ	1:RAZ:1BEZ	1:RAZ:1BEZ	1:RAZ:1BEZ
Protocolo	Fixo e PRN	Fixo e PRN	PRN	PRN	TREX	Fixo
Seguimento (desfecho principal)	12 meses	24 meses	12 meses	12 meses	12 meses	12 meses
Ganho de letras de visão com BEZ	8-5,9	NR	5,4	4,9	7,9	5,1
Ganho ≥ 15 letras com BEZ	31-28 %	NR	20,4%	35%	25,5%	24%
Critérios de Inclusão						
Idade ≥ 50 -60 anos	x	x	x	x	x	x
MNV subfoveal ativa		x		x	x	
MNV e fluído envolvendo a fóvea	x		x			x
Acuidade Visual $\geq 20/320$		x				
Acuidade Visual 20/25 e 20/320-400	x	x			x	x
Acuidade Visual 20/32-40 e 20/320-400			x	x		
Critérios de Atividade de MNV						
Fluído SR e/ ou IR na OCT		x	x	x	x	x
Extravasamento na AngioFluor	x	x			x	x
Critérios de Exclusão						
> 12 diâmetros de disco de extensão		x	x	x		x
Fibrose ou hemorragia > 50% da lesão	x	x	x		x	
Hemorragia > 70% da lesão						x
Fibrose ou atrofia no centro da fóvea	x					x
Rotura do EPR	x		x			x
Número médio de aplicações (1 ano)	11,9-7,7	NR	6,8	6,1	8,9	NR
Protocolo de tratamento						
Fase de indução (carregamento)	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	NA
Posologia inicial (carregamento)	NA	4/4sem (3 IIVs)	4/4sem (3 IIVs)	4/4sem (3 IIVs)	4/4sem até inatividade da MNV	NA
Posologia na fase de manutenção	1 IIV	3 IIVs	1 IIV	1 IIV	4-12 sem	NA
Avaliação Clínica	Mensal	Mensal	Mensal	Mensal	4-12 sem	Mensal
Indicação de tratamento						
Piora de > 5-10 letras associada com extravasamento ou aumento da lesão na AF	x	x				NA
Hemorragia SR/IR nova ou persistente	x		x	x		NA
Nova MNV clássica			x	x		NA
Aumento do extravasamento ou tamanho da lesão na AF	x		x	x		NA
Fluído na OCT (sub ou intraretinianos)	x	x	x	x	x	NA
Aumento de 50-100 um na espessura da OCT				x		NA
Interrupção do tratamento						
Ausência de fluído na OCT	x	x	x	x	x	
Persistência de atividade após 3 visitas	x					
Piora da visão > 10 letras + atividade da MNV (OCT ou AF)*						x

BEZ: bevacizumabe; RAZ: ranibizumabe; Av. Clínica: avaliação clínica (melhora acuidade visual corrigida, tonometria, biomicroscopia do segmento anterior e posterior); OCT: tomografia de coerência óptica; AF: angiografia fluoresceínica; PRN: *pro-re-nata*; NA: não se aplica; NR: não reportado. * resultados do primeiro ano de seguimento.

O BEZ apresentou eficácia funcional em termos de ganho de letras de visão, ganho de ≥ 15 letras, perda de ≥ 15 letras e manutenção de AV $> 20/200$ semelhante ao RAZ^{1-3,16-18}. Em um seguimento de 01 ano, o ganho médio com os agentes anti-VEGF foi de 7 letras de visão, sendo que cerca de 22% ganharam ≥ 15 letras e apenas 2-4% ficaram cegos³. Durante o primeiro ano de tratamento, o BEZ reduziu em média -11,6 micras (IC95%: -21,6 a -1,17 micras) a espessura central da fóvea em relação ao RAZ^{1,17,18}. Esta diferença encontra-se dentro do desvio padrão dos grupos (50 micras), provavelmente refletindo pouca importância clínica¹. Além disso, não demonstraram diferença no seguimento de 2 anos¹⁷.

O uso do BEZ, embora tenha potencial risco adicional de contaminação pela manipulação, não está relacionado ao aumento da sua ocorrência quando comparado aos demais anti VEGF. Em relação a segurança ocular, a incidência de eventos adversos significativos como endoftalmite, descolamento de retina, catarata e glaucoma ficou abaixo de 1,5% na maioria das séries, não sendo possível estabelecer diferença entre os medicamentos^{1,2,16,19}. Em revisão sistemática de Thulliez et al., o RAZ esteve associado com um maior risco de eventos hemorrágicos não-oculares em pacientes com DMRI-n²⁰. No estudo CATT, o grupo que recebeu BEZ apresentou uma maior incidência de eventos adversos sistêmicos sérios (EASs), infecções e distúrbios gastrointestinais em relação ao RAZ⁵, com número necessário para causar dano (NNH: number need to harm) de 50. Em metanálises sobre o tema, a incidência de morte assim como a de eventos arteriotrombóticos e venotrombóticos ficou abaixo de 2% na maioria dos trabalhos, sendo semelhante entre as drogas¹. Além disso, outros estudos recentes concluíram que os agentes anti-VEGFs usados dentro da cavidade vítrea não parecem aumentar os riscos de eventos adversos sistêmicos sérios^{1-3,17,19,21}.

Por fim, o BEZ apresenta menor custo unitário em relação ao RAZ e AFC e, por esse motivo, diferentes autores confirmaram que esta é a opção com melhor custo-efetividade para o tratamento da DMRI-n^{4,13,22,23}.

CrITÉRIOS de inclusão

Todos os estudos incluíram pacientes com idade ≥ 50 anos e diagnóstico de membrana neovascular (MNV) ativa secundária à DMRI. A MNV deveria localizar-se ou apresentar extravasamento na região subfoveal. Foram excluídos os casos com fibrose e atrofia envolvendo o centro da fóvea (alguns restringiram a um limite de até 50% ou 70% a proporção de fibrose ou hemorragia em relação ao tamanho da lesão), e os que apresentassem rotura do epitélio pigmentar da retina (EPR). Lesões que apresentassem mais de 12 diâmetros de disco de área

também foram consideradas critério de exclusão nos estudos IVAN, GEFAL e BRAMD. A melhor acuidade visual corrigida (MAVC) estabelecida como critério de inclusão apresentou variações entre os trabalhos. Os estudos CATT⁵, IVAN⁶ e LUCAS⁹ permitiram a entrada de pacientes com melhor AV, enquanto nos protocolos do GEFAL⁸, MANTA⁷ e BRAMD¹⁰ somente foram incluídos pacientes com MAVC pior que 20/25. Pacientes com baixa visão foram incluídos até um limite de MAVC de 20/320-400¹⁻³.

Portanto, seguiremos os seguintes critérios de indicação:

- A) **Pacientes com visão binocular:** olhos de pacientes com perda de visão (AV entre 20/25-20/400) atribuídas à MNV ativa devido à DMRI, apresentando fluido na região foveal e apresentando menos de 50% de fibrose envolvendo o centro da fóvea
- B) **Pacientes com olho único funcional (ou seja, com visão de conta dedos ou pior no olho contralateral)** que apresentem MNV ativa devido à DMRI, envolvendo a região foveal (), poderão ser consideradas as indicações para:
 - a) olhos com AV pior que 20/400 independente de apresentar fibrose ou hemorragia;
 - b) olhos com fibrose acometendo $> 50\%$ do centro da fóvea e AV $> 20/400$.

CrITÉRIOS de exclusão

Os critérios de exclusão oculares basearam-se na MAVC e na presença de achados anatômicos sugestivos de mau prognóstico como: rotura do EPR macular, fibrose, hemorragia e atrofia significativas envolvendo o centro da fóvea¹⁻³. Não temos dados de ECR orientando a conduta em olhos apresentando AV pior que 20/400. No nosso protocolo, estes casos terão uma avaliação prognóstica (baseada na OCT e/ou AF) e individual (AV do outro olho, condições de seguimento) para a tomada de decisão, conforme descrito no item B

Nos ECR avaliados, pacientes com doenças sistêmicas incapacitantes que pudessem comprometer o acompanhamento durante o protocolo do estudo foram excluídos. Assim como Lushcyk et al.¹⁴, por precaução, a história de eventos arteriais ou venosos tromboembólicos recentes (últimos 3 meses) pode ser um critério de exclusão relativo para o início do tratamento, conforme avaliação da equipe assistente.

Regime de tratamento

Os regimes de tratamento avaliados com o uso do BEZ intravítreo nos ECRs foram praticamente equivalentes em relação aos desfechos anatômicos e funcionais com pouca desvantagem do PRN em

relação ao fixo (perda de $-1,19$ letras, IC95%: $-3,3$ a $-0,5$)¹⁵. Com exceção do CATT⁵, os estudos com regime PRN, iniciaram o protocolo com um carregamento (fase de indução) de 3 IIVs, seguida por uma fase de manutenção, quando os pacientes foram tratados havendo atividade da doença. Já no estudo LUCAS⁹, o tratamento de 4/4 semanas foi realizado até haver inatividade da MNV. Atingindo este objetivo, as aplicações e avaliações foram estendidas de duas a duas semanas até um intervalo máximo de doze semanas. Caso houvesse reativação da MNV durante o acompanhamento, o intervalo de tratamento era reduzido em duas semanas.

Em nosso hospital, contamos com grande volume de atendimento no setor de retina onde atendemos semanalmente mais de 100 pacientes e realizamos cerca de em 30 injeções intravítreas, portanto a questão social e logística também é determinante para o sucesso do tratamento. O modelo fixo mensal é inviável a médio e longo prazo, tendo desvantagens

custo-efetivas individuais e sociais. Já o modelo TREX com espaçamento quinzenal demanda muito do ponto de vista logístico, sobrecarrega a equipe assistencial com inúmeras trocas de agendamento, e, dessa forma, também limita o acesso para outros pacientes ao tratamento com anti-VEGF.

Finalmente, optamos por seguir o regime PRN com fase de indução (carregamento) de 6 aplicações mensais, seguida de uma fase de manutenção onde o tratamento será flexibilizado, conforme abaixo (Tabela 2). O critério para escolha de 6 aplicações mensais na fase de indução se baseia na média de aplicações no primeiro ano de tratamento nos estudos revisados. O agendamento de 12 aplicações nos primeiros 12 meses de tratamento (número de injeções de carregamento superior aos estudos), permite que aumentemos a probabilidade de mantermos uma média adequada de IIVs ao longo do primeiro ano de terapia, minimizando sub-tratamentos observados em EVR e em nosso serviço.

Tabela 2: Fluxograma de seguimento do primeiro ano de tratamento.

	Mês 0	Mês 1	Mês 2	Mês 3	Mês 4	Mês 5	Mês 6	Mês 7	Mês 8	Mês 9	Mês 10	Mês 11	Mês 12
BEZ		x	x	x	x	x	x	PRN	PRN	PRN	PRN	PRN	PRN
Av. Clínica													
Clínica	x				x			x	PRN*	PRN*	PRN*	PRN*	PRN*
OCT	x				x			x	PRN	PRN	PRN	PRN	PRN
AF	PRN				PRN			PRN	PRN	PRN	PRN	PRN	PRN

BEZ: bevacizumabe; Av. Clínica: avaliação clínica (melhora acuidade visual corrigida, biomicroscopia anterior e posterior, tonometria); OCT: tomografia de coerência óptica; AF: angiografia fluoresceínica; PRN: *pro-re-nata*; PRN*: regime *pro-re-nata* respeitando um intervalo máximo de 8 semanas;

- 1) Fase de indução:** 6 IIVs de BEZ com intervalo mensal (preferencialmente de 4/4 semanas).
- 2) Fase de manutenção:** inicia-se após o carregamento com 6 aplicações mensais de BEZ. No mês 4 e 7, os pacientes serão classificados como respondedores ao BEZ ou não (ver monitoramento da resposta). Nos olhos não respondedores, a medicação poderá ser trocada por outro agente anti-VEGF (troca de anti-VEGF). Naqueles respondedores (totais ou parciais), o BEZ será mantido ou indicado caso haja reativação da doença.

Monitoramento e classificação da resposta ao tratamento

1 Monitoramento da resposta: Na maioria dos ECRs, a resposta ao tratamento foi avaliada funcionalmente através da modificação da AV e anatomicamente pela OCT¹⁻³. Os critérios de resposta funcional, normalmente foram expressos pelo ganho, manutenção ou perda de 15 letras de

visão, ou pela diferença entre o número de letras do seguimento/desfecho em relação à avaliação basal¹⁻³. Os critérios da avaliação anatômica normalmente contemplam a presença de fluido na OCT e a espessura central da fóvea¹⁻³. Em virtude de motivos logísticos, econômicos, sociais e individuais, o acompanhamento mensal, realizado nos protocolos de pesquisa, é inviável de se manter por longo prazo na vida real. Em estudo de Real e colaboradores, avaliando apenas ECRs, o tempo médio de reativação da DMRI-n em usuários de BEZ foi de 70 dias²⁴. Além disso, Lushchik et al. demonstraram que o regime fixo com espaçamento para até 8 semanas apresentou resultados semelhantes ao tratamento de 4/4 semanas¹⁴.

Portanto, assim como estes autores¹⁴, durante a fase de indução com tratamento fixo, optamos por um monitoramento a cada 12 semanas (3 avaliações: basal, mês 4 e mês 7). Durante a fase de manutenção, realizaremos avaliação (clínica + OCT) após quatro semanas da última IIV, podendo espaçar para até oito semanas ao longo do primeiro ano de tratamento (Tabela 2).

2 Classificação da resposta: Nos ECRs selecionados, a resposta ao tratamento não foi categorizada, sendo mantido o protocolo de tratamento caso houvesse atividade da doença (regimes PRN) ou não (regime fixo e TREX). Porém, cerca de 5% dos pacientes não respondem a terapia com anti-VEGF no primeiro ano de tratamento^{1-3,25}. Portanto, a identificação e o estabelecimento de critérios de resposta, podem auxiliar tanto na troca de medicação quanto na interrupção da terapia, otimizando a efetividade do manejo destes pacientes (ver indicação de retratamento e critério de troca de medicação)^{12,25,26}. Em consenso de especialistas, elaborado por Amoaku et al.¹¹, a resposta ao tratamento pode ser definida como primária (após 30 dias da terceira dose de carregamento), e como secundária (ou de manutenção), determinada a qualquer tempo depois da 4ª visita, conforme abaixo:

- 2.a **Boa:** há resolução do fluido SR ou IR ou redução da espessura central da retina > 75%;
- 2.b **Parcial:** persistência/surgimento de fluido SR/IR com redução de 25-75% da espessura central da retina em relação a medida basal;
- 2.c **Ruim:** persistência/surgimento de fluido SR/IR com redução < 25% da espessura central da retina em relação a medida basal;
- 2.d **Ausência de resposta:** aumento/estabilidade no fluido SR/IR, na espessura retiniana central, ou da hemorragia comparado a OCT baseline,

Finalmente, como a maioria dos ECRs não utilizou a resposta funcional isoladamente para a decisão terapêutica e cerca de 30% dos pacientes não têm ganho de visão, a resposta anatômica é que definirá a conduta em nosso protocolo.

Indicação de Retratamento

A piora visual isoladamente, sem confirmação de atividade exsudativa (OCT ou AF), não foi considerada indicação de intervenção. Nos estudos GEFAL⁸ e MANTA⁷ a piora de > 5-10 letras deveria ser confirmada pela presença de fluido na OCT ou na AF. Portanto, conforme a maioria dos ECRs, utilizaremos os seguintes critérios anatômicos para indicar o tratamento (com BEZ):

- 1) Fluido na OCT: presença de fluido SR/IR;
- 2) Hemorragia nova ou persistente atribuída a MNV;
- 3) Nova MNV;
- 4) Aumento do extravasamento ou do tamanho da lesão na AF.

Critério de troca de medicação

No estudo BRAMD¹⁰, a piora de mais de 10 letras na AV com persistência de atividade da MNV (OCT

ou AF) foi critério para indicar a troca da medicação. Os outros ECRs avaliados não colocaram esta possibilidade. A classificação da resposta primária no 4º mês não necessariamente reflete o prognóstico visual a longo prazo, mas já é um bom momento para considerar a troca de medicação¹¹.

Portanto, olhos de pacientes que apresentarem resposta primária ruim ou ausente, serão considerados para outro anti-VEGF (RAZ ou AFC) na avaliação do 4º mês.

Na avaliação do mês 7, após a fase de carregamento, a decisão de manter o anti-VEGF será novamente considerada, podendo-se confirmar a troca do medicamento ou a interrupção do tratamento.

Falhas secundárias, durante a fase de manutenção, somente serão consideradas após 3 IIVs em sequência com posologia adequada (4/4 semanas ou mensal).

Critério para interrupção do tratamento

A maioria dos ECRs que avaliaram o regime PRN, indicaram que a ausência de fluido na OCT foi um critério de inatividade da MNV e de sucesso terapêutico. Ou seja, na ausência de critérios de tratamento descritos no item 4, as injeções intravítreas poderiam ser interrompidas. Entretanto, ainda não está claro na literatura quando estabelecer interrupção em casos de respostas ruins ao tratamento com anti-VEGF^{11,12,25,26}. Dos ECRs selecionados, apenas no estudo CATT, a persistência de atividade da MNV em três visitas consecutivas foi considerada como falha terapêutica e critério de interrupção⁵. Cerca de 5-10% dos pacientes não respondem adequadamente ao tratamento com anti-VEGF ao longo de 1-2 anos de seguimento. Estes devem ter seu diagnóstico revisado e, caso confirmada a presença de MNV secundária à DMRI, devemos considerar a interrupção do uso do BEZ ou outro anti-VEGF por falta de resposta^{11,12,25,26}.

Consideraremos falha terapêutica com indicação de interrupção do tratamento, caso o protocolo tenha sido seguido de maneira adequada por um período de 12 meses sem resultar em resposta anatômica e funcional.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O fracionamento do BEZ é realizado pelo Centro de Misturas Intravenosas (CMIV) do Serviço de Farmácia do HCPA, seguindo rigorosamente protocolos internos que estão em conformidade com as Resoluções da Diretoria Colegiada (RDC) da ANVISA nº 67/2007 e nº 220/2004 que estabelecem as Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficinas para Uso Humano em Farmácias

Desde 2009, o tratamento sistemático da DMRI-n com o BEZ intravítreo somente se tornou realidade

devido ao incansável esforço de membros do Serviço de Oftalmologia e de Farmácia do HCPA.

Entretanto, observamos ao longo destes mais de dez anos que havia muita discrepância no manejo desta doença progressiva que necessita de acompanhamento e procedimentos regulares e frequentes. Buscamos com o desenvolvimento deste protocolo embasado na literatura melhorar a efetividade do tratamento da DMRI-n em nosso hospital. Entretanto, os recursos físicos e humanos necessários para um adequado diagnóstico,

tratamento e acompanhamento devem ser respeitados conforme a capacidade de cada centro. Cabe a rede de atenção básica estar articulada com a organização dos fluxos para a distribuição dos pacientes, conferindo o acesso rápido à assistência. Para isso é extremamente necessário ampliar a rede de referência especializada, investindo na estruturação e capacitação dos demais centros (sobretudo os vinculados a hospitais universitários) para implementação dessa terapêutica em sua rotina assistencial.

REFERÊNCIAS

- Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3:CD005139.
- Low A, Faridi A, Bhavsar KV, Cockerham GC, Freeman M, Fu R, et al. Comparative effectiveness and harms of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents for three retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(4):442-51.
- Pham B, Thomas SM, Lillie E, Lee T, Hamid J, Richter T, et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(5):e022031.
- van Asten F, Michels CTJ, Hoyng CB, van der Wilt GJ, Klevering BJ, Rovers MM, et al. The cost-effectiveness of bevacizumab, ranibizumab and aflibercept for the treatment of age-related macular degeneration – A cost-effectiveness analysis from a societal perspective. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197670.
- Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1897-908.
- Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1399-411.
- Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, Told R, Vécsei-Marlovits V, Egger S, et al. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(3):266-71.
- Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Maugot-Faÿsse M, Behar-Cohen F, Decullier E, et al. Ranibizumab versus bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the GEFAL noninferiority randomized trial. *Ophthalmology*. 2013;120(11):2300-9.
- Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology*. 2015;122(1):146-52.
- Schauwvlieghe AM, Dijkman G, Hoymans JM, Verbraak FD, Hoyng CB, Dijkgraaf MG, et al. Comparing the effectiveness of bevacizumab to ranibizumab in patients with exudative age-related macular degeneration. The BRAMD study. *PLoS One*. 2016;11(5):e0153052.
- Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R, Gavin M, Ghanchi F, Gibson J, et al. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye (Lond)*. 2015;29(10):1397-8.
- Wong DT, Lambrou GN, Loewenstein A, Pearce I, Okada AA. Suspending treatment of neovascular age-related macular degeneration in cases of futility. *Retina*. 2020;40(6):1010-20.
- Nunes RP, Hirai FE, Rodrigues EB, Farah ME. Cost-effectiveness of Anti-VEGF treatments for age-related macular degeneration: a Brazilian perspective. *Arq Bras Oftalmol*. 2020;83(1):48-54.
- Lushchik T, Amarakoon S, Martinez-Ciriano JP, van den Born LI, Baarsma GS, Missotten T. Bevacizumab in age-related macular degeneration: a randomized controlled trial on the effect of injections every 4 weeks, 6 weeks and 8 weeks. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(6):e456-61.
- Li E, Donati S, Lindsley KB, Krzystolik MG, Virgili G. Treatment regimens for administration of anti-vascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5:CD012208.
- Ba J, Peng RS, Xu D, Li YH, Shi H, Wang Q, et al. Intravitreal anti-VEGF injections for treating wet age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:5397-405.
- Nguyen CL, Oh LJ, Wong E, Wei J, Chilov M. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol*. 2018;18(1):130.
- Chen G, Li W, Tzekov R, Jiang F, Mao S, Tong Y. Bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Retina*. 2015;35(2):187-93.
- Plyukhova AA, Budzinskaya MV, Starostin KM, Rejdak R, Bucolo C, Reibaldi M, et al. Comparative safety of bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept for treatment of neovascular age-related macular degeneration (AMD): a systematic review and network meta-analysis of direct comparative studies. *J Clin Med*. 2020;9(5):1522.
- Thulliez M, Angoulvant D, Pisella PJ, Bejan-Angoulvant T. Overview of systematic reviews and meta-

- analyses on systemic adverse events associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor medication use. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(5):557-66.
21. Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U, et al. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;7:CD011230.
22. Elshout M, Webers CAB, van der Reis MI, Schouten JSAG. A systematic review on the quality, validity and usefulness of current cost-effectiveness studies for treatments of neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(8):770-8.
23. Mitchell P, Annemans L, White R, Gallagher M, Thomas S. Cost effectiveness of treatments for wet age-related macular degeneration. *Pharmacoeconomics.* 2011;29(2):107-31.
24. Real JP, Luna JD, Palma SD. The reactivation time in the treatment of AMD: a forgotten key parameter? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(6):1079-87.
25. Empeslidis T, Storey M, Giannopoulos T, Konidaris V, Tranos PG, Panagiotou ES, et al. How successful is switching from bevacizumab or ranibizumab to aflibercept in age-related macular degeneration? A systematic overview. *Adv Ther.* 2019;36(7):1532-48.
26. Spooner K, Hong T, Wijeyakumar W, Chang AA. Switching to aflibercept among patients with treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration: a systematic review with meta-analysis. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:161-77.

Recebido: 5 set, 2020

Aceito: 13 jul, 2021

CLINICAL ASPECTS AND MAIN DIAGNOSTIC METHODS OF CHEDIAK-HIGASHI SYNDROME

Poliana Paula de Oliveira¹, Vilma Clemi Colli¹

ABSTRACT

Clin Biomed Res. 2021;41(4):362-367

¹ Centro Universitário Católico Salesiano
Auxilium. Araçatuba, SP, Brasil.

Corresponding author:

Poliana Paula de Oliveira
poliana_paula16@hotmail.com
Centro Universitário Católico
Salesiano Auxilium
Rod. Teotônio Vilela, 3821
16016-500, Araçatuba, SP, Brasil.

Chediak-Higashi syndrome is a disorder caused by a mutation in the *LYST* gene and characterized by immunodeficiency, oculocutaneous albinism, and neurological dysfunction resulting from changes in neutrophils. Homozygotes die in the first decade of life. The study is a literature review from different sources. We extracted articles published between 2000 and 2018 from SciELO, LILACS, MEDLINE (via PubMed), and Google Scholar databases. Our main objective was to report pathophysiology, clinical presentation, and the most common diagnostic methods. The syndrome affects the hematological and neurological systems, and laboratory diagnosis is first made by the presence of giant granules in leukocytes, mainly neutrophils in peripheral blood and bone marrow. A definitive diagnosis is made by cytochemical reaction (myeloperoxidase) and detection of mutation by molecular methods.

Keywords: Chediak; Differential diagnosis; Cytoplasmic granules; Higashi; Neutrophils

INTRODUCTION

Chediak-Higashi syndrome (CHS) is a disorder clinically characterized by oculocutaneous albinism, silver hair, photophobia¹, immune system irregularities that predispose people to recurrent infections, hemorrhagic diathesis, and progressive neurological deterioration^{2,3}. It is a rare condition with unknown incidence and prevalence⁴. CHS occurs as a result of a genetic mutation with autosomal recessive inheritance⁵. It manifests not only in humans but also in mice and other mammals, such as cats and whales^{6,7}.

CHS symptoms are clear, occurring soon after birth or in the course of childhood, in children under 5 years of age^{8,9}, as a result of changes in the function of neutrophils, natural killer (NK) cells, platelets, and melanocytes⁵. It is a multisystem disease in which severe immunological defects are present – mainly in neutrophils¹⁰ –, which allows the classification of the disease as primary immunodeficiency¹¹.

In 1943, Beguez-Cesar described the first case in 3 siblings who had as clinical characteristics abnormal granules in leukocytes and neutropenia. In 1952 and 1954, Chediak – a Cuban hematologist – and Higashi – a Japanese pediatrician – reported new cases, in which they described irregular distribution of myeloperoxidase (MPO) in neutrophil granules⁴ reason why the condition was named after them⁵.

Due to the severity and unfavorable prognosis of the disease, the affected person usually dies within the first decade of life. Death commonly results from hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)², which corresponds to the accelerated phase of the disease and affects about 85% of cases, being generally fatal^{1,12}, from infections², which predominantly affect the respiratory tract, gastrointestinal tract, and skin⁸, with their etiology including *Staphylococcus aureus* and beta-hemolytic *Streptococcus*^{3,4}, and from bleeding². The diagnosis is often established at 5 years of age^{5,11}, but it is possible to confirm it during the prenatal period¹².

CHS has a low frequency in Black people and a higher occurrence rate in children of consanguineous parents¹¹. By the year 2017, there were fewer

than 500 known reports around the world³. In India, only 5 cases were reported until 2000⁸, while in China, about 50 cases were reported until 2017³. In a study conducted in Japan from 2000 to 2010, 15 patients were diagnosed with CHS, indicating that 1 or 2 individuals were diagnosed per year in the country⁴.

The treatment of choice for CHS is allogeneic bone marrow transplant (BMT), which, although effective at resolving hematological and immunological problems, is unable to alleviate and resolve neurological changes¹¹⁻¹⁴. The procedure is considered to be curative and must be performed in the early stage of the disease, when it is still stable^{5,8,11}. While awaiting BMT, treatment is aimed at processes resulting from failure of neutrophil function, such as infections and their symptoms. In general, paracetamol is used for fever and amoxicillin to fight infection¹⁵.

Studies and reports on the subject are still insufficient in the scientific community, which prevents or delays the diagnosis on many occasions. Studies on CHS are necessary to develop new approaches and therapies for patients, being posteriorly corrected and validated. The present study aimed to report pathological aspects, clinical profile, and main diagnostic methods related to CHS.

MATERIAL AND METHODS

We conducted an exploratory study in the form of a literature review. We collected data between January and September 2019 from the following online databases: SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature), MEDLINE (via PubMed), and Google Scholar. We used the following keywords: "Chediak-Higashi syndrome", "oculocutaneous albinism", "diagnosis", "neutrophils", "natural killer cells", and "cytoplasmic granules".

We searched for articles published between 2000 and 2018 in English or Portuguese. Thus, we included in the study 4 scientific articles in Portuguese and 25 in English, in addition to 3 books in Portuguese related to the hematology field, published in 2006 and 2013.

PATHOLOGICAL ASPECTS AND CLINICAL PROFILE

CHS has clinical characteristics related to the hematological, immunological, and neurological systems¹⁵. Patients may experience prolonged bleeding, bruising, and petechiae, since platelets have abnormal dense bodies – which contain serotonin, adenosine triphosphate, adenosine diphosphate,

pyrophosphate, and calcium – although they may be in an appropriate number. Polymorphonuclear leukocytes and macrophages show reduced chemotaxis and delayed fusion of phagosomes with lysosomes¹³. As for neutrophils, there is a decrease in deformability and poor mobilization of bone marrow, with neutropenia^{8,15}. Both NK cells¹⁵ and B cells have their function reduced⁶. T cells have defective cytotoxic activity^{13,16} attributable to the inability to secrete granules containing perforin and granzyme⁶, and there is a delay in processing and presenting antigens to lymphocytes^{6,13}. These events weaken the bactericidal activity of defense cells. Therefore, infections are frequent, mainly bacterial and fungal infections, but they can also be cutaneous or systemic¹⁵.

Most patients develop the accelerated phase of CHS^{9,13}, in which HLH is characterized by nonmalignant lymphohistiocytic infiltration of multiple organs, such as liver, spleen, and bone marrow¹⁵. Similar to lymphoma, this phase is promoted by viral infections, with emphasis on the Epstein-Barr virus⁸, leading to pancytopenia, thrombocytopenia, coagulopathy, neutropenia, jaundice, anemia, hepatosplenomegaly, and lymphadenopathy, which can result in multiple organ failure^{5,12}. In HLH, there is generalized inflammatory reaction, with intense activation of cytotoxic T lymphocytes and macrophages and subsequent release of pro-inflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor-alpha, gamma interferon, and interleukins. The action of these cytokines causes the phagocytosis of hematopoietic cells by macrophages (hemophagocytosis), reduced hematopoiesis, and increased cytopenia^{5,17,18}.

The classic form of CHS poses a major risk of developing the accelerated phase, which is more commonly observed in children. The late form affects mainly adolescents and adults, being less aggressive and having few infection events. However, in these patients, neurological deterioration is more evident^{5,15,19} and associated with sensory and motor neuropathy, ataxia, cognitive impairment, tremor, convulsions, and parkinsonism, among other possible manifestations^{3,20,21}.

CHS has a phenotype described as partial albinism, with varying degrees of hypopigmentation of the skin, hair, and eyes^{20,22}, thus being referred to as "silvery hair syndrome"²². Although melanocytes produce melanin, this pigment is stored in melanosomes, which are larger in CHS – therefore, pigmentary changes are believed to occur as a result of mutations that regulate the transport of intracellular organelles, leading to an inefficient transfer of melanosomes to keratinocytes, thus preventing the release of melanin^{13,22}. Nevertheless, the literature has described unusual cases of hyperpigmentation in areas exposed to sunlight^{9,16,22,23}.

Skin color may vary from milky white to slate gray, with hypopigmentation being a risk factor for greater occurrence of sun damage^{20,22}. The hair has a silver characteristic or metallic sheen, and its color may be white or gray – the same occurs with eyelashes and eyebrows^{3,20,22}. Hypopigmentation of the eyes can cause photophobia, nystagmus, strabismus, and reduced visual acuity^{13,20,22}.

PATHOPHYSIOLOGY AND DIAGNOSIS

The most common method for the presumptive diagnosis of CHS in clinical practice is hematocopy. Cytoplasmic injury occurs with uncontrolled fusion of lysosomes or primary leukocyte granulations and phagocytosis. This event enables the presence of lysosomal inclusion bodies in several cell types^{1,24,25}, with the formation of large granules^{26,27} and disturbance of lysosomal function⁴.

These typical granules can be observed in the cells by staining the leukocytes with Leishman stain or other panoptic stains (May-Grunwald-Giemsa and Wright staining). Cytochemical reactions are also important, such as the staining of MPO, an oxidative enzyme that is fundamental in the microbial death process and is part of the primary granulations (azurophilic or nonspecific) of neutrophils, thus becoming a marker of the myeloid pathway. This enzyme, when present in the cell, can be seen as a dark reddish hue, which is indicative of positivity, an event that occurs in CHS²⁶⁻²⁸. Secondary (specific) granulations do not show changes under microscopy. Granulations are generally unique in lymphocytes, but they tend to be multiple in monocytes²⁶. Therefore, lysosomes are grossly enlarged (Figure 1) and can be seen by cytology as giant azurophilic granules in the cytoplasm, being peroxidase-positive^{4,5,12} and coalescent, which is pathognomonic of CHS when found in the analysis of peripheral blood and bone marrow^{4,5}.

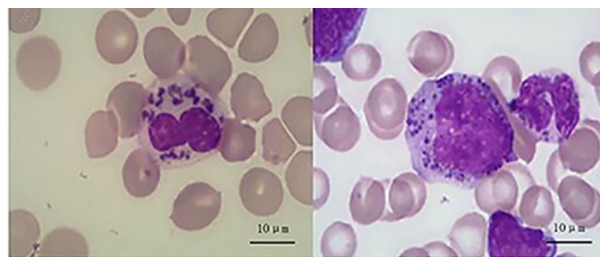


Figure 1: Peripheral blood smear (on the left) and bone marrow aspirate (on the right) showing giant intracytoplasmic granules in leukocytes and their precursors.

Source: Adapted from Wu et al.³

Lymphohistiocytic aggregates may be present in the skin and liver biopsies¹. In addition, skin biopsy is important because it reveals the presence of giant melanosomes, with sparse coarse melanin pigment^{1,12}, as shown in Figure 2.

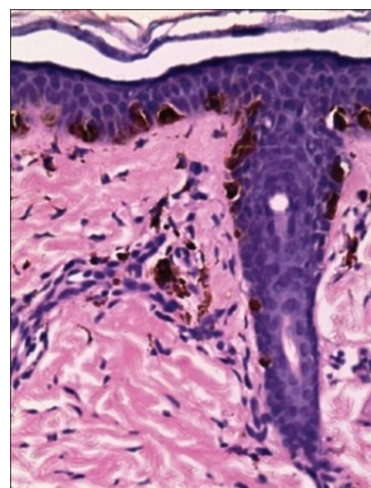


Figure 2: Skin biopsy showing coarse melanin pigment in the epidermis.

Source: Adapted from Raghuvver et al.⁹

The abnormalities that occur in CHS are observed mainly in neutrophils, NK cells, and melanocytes⁵, predominating in the myeloid pathway in relation to the lymphoid pathway, although they are also noticed in lymphocytes, hepatocytes, fibroblasts, renal tubular cells, endothelial cells, hematopoietic cells, platelets, pancreas, and neural and thyroid tissue^{4,8,12,16}. These morphological (and consequently metabolic) changes might lead to pancytopenia, neutropenia, reduced hemoglobin levels, coagulogram changes, reduced fibrinogen, and elevated levels of bilirubin, transaminases, triglycerides, ferritin, and C-reactive protein^{3-5,8,11,24}.

During the prenatal period, CHS can be diagnosed by light microscopy based on the presence of pigment granules in the fetal hair shaft, grouped and in larger size¹², in contrast to the normal pattern of fine and diffuse pigmentation^{4,12} (Figure 3). It can also be diagnosed by the observation of characteristic CHS cells in chorionic villus cell culture⁷ and of leukocytes with granular changes in fetal blood samples^{8,9}.

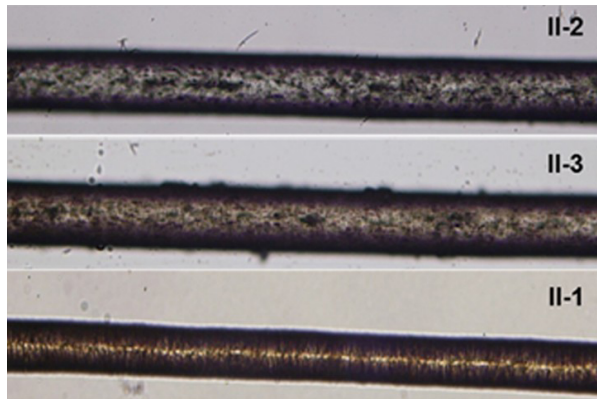


Figure 3: Light microscopy of the hair strand showing irregular, coarse melanin granules in patients (II-2 and II-3), as opposed to the normal uniform distribution pattern (II-1). Source: Adapted from Jin et al.²⁹

A definitive diagnosis is made mostly by gene analysis²⁹. The genetic mutation that causes CHS was identified in 1996 in the *LYST* gene, located on chromosome 1 (1q42-44)³, which has 55 exons and encodes the protein in charge of lysosomal transport (CHS1), which comprises 3801 amino acids, with a molecular weight of 430 kDa, and is scarce in individuals with the syndrome^{8,24}. The exact function of CHS1 is unclear, but it is known to be a cytosolic protein⁶ responsible for the synthesis, transport, and fusion of cytoplasmic vesicles, thus inhibiting the incorporation of proteins into the lysosomal membrane³⁻⁵.

Because the *LYST* gene is the only one currently associated with CHS, molecular studies – such as DNA sequencing – are vital to identifying genetic mutations, in order to confirm the diagnosis and even to establish the prognosis of the disease^{10,29}. Although a molecular diagnosis is more complex, due to the size of the gene¹⁰, 40 mutations have already been identified throughout the process, which can be of the missense and nonsense type, deletions, or insertions²⁴. Molecular genotype correlates with clinical phenotype so that missense mutations reveal a less aggressive presentation and neurological involvement that progresses slowly without the occurrence of HLH, whereas deletions in the *LYST* gene are associated with severe CHS, fatal infections, and HLH^{1,4,30}.

Differential diagnoses include Griscelli syndrome, Hermansky-Pudlak syndrome, and Elejalde syndrome^{1,3,16,29}, as these conditions

manifest in the form of ocular and cutaneous albinism, immune dysfunction, and neurological impairment, among other common manifestations^{1,8}. We can distinguish CHS from them mainly by the analysis of peripheral blood smear, where the characteristic giant intracytoplasmic granules are found in leukocytes – what does not occur for the other diseases. Molecular tests, skin biopsy, and microscopic examination of hair are also important in the diagnosis^{8,10,16,29}.

Some cases of acute myeloid leukemia and, less frequently, of chronic myeloid leukemia as well as myelodysplastic syndromes may be diagnosed as pseudo-Chediak-Higashi anomaly. These conditions present with granules in leukemic blast cells, promyelocytes, and myelocytes similar to those found in CHS, known as pseudo-Chediak-Higashi granules, which are also positive for MPO, with variable positivity for periodic acid-Schiff staining^{16,31,32}.

An accurate observation and description of cytoplasmic granules is essential, since numerous diseases may have this feature. Severe infectious processes may occur due to toxic granulation of neutrophils, but this will end once the infection is resolved. The same does not occur with CHS granules, which will remain at any stage of the disease; in addition, they can be distinguished by their larger size. Other diseases, such as May-Hegglin anomaly and Alder-Reilly anomaly, also present with leukocyte inclusions, which reinforces the need for differential diagnosis¹¹.

CONCLUSION

CHS is a disease characterized by severe immunodeficiency caused by a failure in the metabolism of cells such as neutrophils. Clinically, the most common manifestations include oculocutaneous albinism, frequent infections, and neurological dysfunction, with several changes in blood count parameters. A presumptive diagnosis is made by the presence of coalescent granules of lysosomes in neutrophils and other cell types, whereas a definitive diagnosis requires molecular methods to identify mutations in the *LYST* gene.

Acknowledgements

We are grateful to Denise Junqueira Matos for her critical review of the manuscript.

REFERENCES

- Roy A, Kar R, Basu D, Srivani S, Badhe BA. Clinico-hematological profile of Chediak-Higashi syndrome: experience from a tertiary care center in south India. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011;54(3):547-51.
- Gil-Krzeska A, Wood SM, Murakami Y, Nguyen V, Chiang SCC, Cullinane AR, et al. Chediak-Higashi syndrome: Lysosomal trafficking regulator domains regulate exocytosis of lytic granules but not cytokine secretion by natural killer cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1165-77.
- Wu XL, Zhao XQ, Zhang BX, Xuan F, Guo HM, Ma FT. A novel frameshift mutation of Chediak-Higashi syndrome and treatment in the accelerated phase. *Braz J Med Biol Res.* 2017;50(4):e5727.
- Maaloul I, Talmoudi J, Chabchoub I, Ayadi L, Kamoun TH, Boudawara T, et al. Chediak-Higashi syndrome presenting in accelerated phase: A case report and literature review. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2016;9(2):71-5.
- Mendes A, Cartaxo CGB. Síndrome de Chediak-Higashi em fase acelerada: um relato de caso. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2018;2(2):275-8.
- Ward DM, Griffiths GM, Stinchcombe JC, Kaplan J. Analysis of the Lysosomal Storage Disease Chediak-Higashi Syndrome. *Traffic.* 2000;1(11):816-22.
- Reddy RR, Babu BM, Venkateshwaramma B, Hymavathi CH. Silvery hair syndrome in two cousins: Chediak-Higashi syndrome vs Griscelli syndrome, with rare associations. *Int J Trichology.* 2011;3(2):107-11.
- Patne SCU, Kumar S, Bagri NK, Kumar A, Shukla J. Chédiak-Higashi Syndrome: A Case Report. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2013;29(2):80-3.
- Raghuveer C, Murthy SC, Mithuna MN, Suresh T. Silvery Hair with Speckled Dyspigmentation: Chediak-Higashi Syndrome in Three Indian Siblings. *Int J Trichology.* 2015;7(3):133-5.
- Singh A, Bryan MM, Roney JC, Cullinane AR, Gahl WA, Khurana N, et al. A clinical report of Chediak-Higashi syndrome in infancy with a novel genotype from the Indian subcontinent. *Int J Dermatol.* 2016;55(3):317-21.
- Carlos JLA, Oliveira MV, Souza CL. Chediak-Higashi syndrome: case report in afro-descendant individual. *J Bras Patol Med Lab.* 2014;50(3):205-9.
- Fantinato GT, Cestari SCP, Afonso JPJM, Sousa LS, Enokihara MMSS. Você conhece esta síndrome? *An Bras Dermatol.* 2011;86(5):1029-38.
- Shiflett SL, Kaplan J, Ward DM. Chediak-Higashi Syndrome: A Rare Disorder of Lysosomes and Lysosome Related Organelles. *Pigment Cell Res.* 2002;15(4):251-7.
- Faber IV, Prota JRM, Martinez ARM, Nucci A, Lopes-Cendes I, França MC Jr. Inflammatory demyelinating neuropathy heralding accelerated chediak-higashi syndrome. *Muscle Nerve.* 2017;55(5):756-60.
- Rajeev S, Prakash KS, Ruchi A, Sonia C, Kundan M. Chediak-Higashi Syndrome Presented as Accelerated Phase in a 3 Year Girl Child: Case Report of a Rare Entity. *J Clin Case Rep.* 2013;3(6):1000275.
- Pujani M, Agarwal K, Bansal S, Ahmad I, Puri V, Verma D, et al. Chediak-Higashi syndrome – a report of two cases with unusual hyperpigmentation of the face. *Turk Patoloji Derg.* 2011;27(3):246-8.
- Reis PC, Almeida S, Behrens E. Uma Nova Era no Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Hemofagocítica. *Acta Pediatr Port.* 2016;47:333-44.
- Jobim M, Trotta E, Pilcher O, Fernandes FB, Daut L, Jobim LF. Linfocitose hemofagocítica: tratamento com plasmaferese e gamaglobulina endovenosa. *Rev AMRIGS.* 2010;54(1):72-6.
- Helmi MM, Saleh M, Yacop B, ELSawy D. Chédiak-Higashi syndrome with novel gene mutation. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2016216628.
- Dotta L, Parolini S, Prandini A, Tabellini G, Antolini M, Kingsmore SF, et al. Clinical, laboratory and molecular signs of immunodeficiency in patients with partial oculo-cutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8(1):168.
- Islam ASMA, Hawsawi ZM, Islam MS, Ibrahim OAH. Chédiak-Higashi Syndrome: An Accelerated Phase with Hereditary Elliptocytosis: Case Report and Review of the Literature. *Ann Saudi Med.* 2001;21(3-4):221-4.
- Valente NYS, Machado MCMR, Boggio P, Alves ACF, Bergonse FN, Casella E, et al. Polarized light microscopy of hair shafts aids in the differential diagnosis of Chédiak-Higashi and Griscelli-Prunieras syndromes. *Clinics.* 2006; 61(4):327-32.
- Chandravathi PL, Karani HD, Siddaiahgari SR, Lingappa L. Light Microscopy and Polarized Microscopy: A Dermatological Tool to Diagnose Gray Hair Syndromes. *Int J Trichology.* 2017;9(1):38-41.
- Rudramurthy P, Lokanatha H. Chediak-Higashi syndrome: A case series from Karnataka, India. *Indian J Dermatol.* 2015;60(5):524.
- Bharti S, Bhatia P, Bansal D, Varma N. The Accelerated Phase of Chediak-Higashi Syndrome: The Importance of Hematological Evaluation. *Turk J Haematol.* 2013;30(1):85-7.
- Lorenzi TF. *Manual de Hematologia: Propedêutica e Clínica.* 4a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013.
- Lorenzi TF, coordenadora. *Atlas de Hematologia: clínica hematológica ilustrada.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
- Santos PCJL, coordenador; Silva AM, Neto LMR, organizadores. *Hematologia: métodos e interpretação.* São Paulo: Roca; 2013. (Análises Clínicas e Toxicológicas; vol 1).
- Jin Y, Zhang L, Wang S, Chen F, Gu Y, Hong E, et al. Whole Genome Sequencing Identifies Novel Compound Heterozygous Lysosomal Trafficking Regulator Gene Mutations

- Associated with Autosomal Recessive Chediak-Higashi Syndrome. *Sci Rep.* 2017;7(1):41308.
30. Westbroek W, Adams D, Huizing M, Koshoffer A, Dorward H, Tinloy B, et al. Cellular Defects in Chediak-Higashi Syndrome Correlate with the Molecular Genotype and Clinical Phenotype. *J Invest Dermatol.* 2007;127(11):2674-7.
31. Avcı Z, Malbora B, Özbek N. Pseudo Chediak-Higashi Anomaly. *Turk J Haematol.* 2013;30(2):230-1.
32. Agrawal P, Kumar N, Sharma P, Varma S, Varma N. Pseudo Chediak-Higashi Granules in Acute Lymphoblastic Leukemia: A Rare Entity. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014;30(3):201-3.

Received: Set 24, 2020
Accepted: Jul 13, 2021

HETEROTOPIA PANCREÁTICA EM VESÍCULA BILIAR: UM RELATO DE CASO

HETEROTOPIC PANCREAS IN THE GALLBLADDER: A CASE REPORT

Nathalia Beck Corrêa¹, Rodrigo Alberton da Silva¹, Julia Belato Teixeira²,
João Vitor Longo¹, Alessandra Loureiro Morassutti³, Márcio Abreu³

RESUMO

Clin Biomed Res. 2021;41(4):368-370

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

2 Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

3 Instituto de Patologia de Passo Fundo. Passo Fundo, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Nathalia Beck Corrêa

175552@upf.br

Universidade de Passo Fundo

Rua Paissandu, 1932

99010-100, Passo Fundo, RS, Brasil.

A heterotopia pancreática é definida como a presença de tecido pancreático em localização topográfica anômala. Essa patologia pode acometer variadas estruturas da cavidade abdominal, mas raramente manifesta-se na vesícula biliar. Até o momento, menos de 40 casos de heterotopia pancreática em vesícula biliar foram relatados na literatura médica. Apresentamos um caso de uma mulher de 25 anos, que realizou uma colecistectomia videolaparoscópica por colelitíase, com exame anatomopatológico que identificou uma heterotopia pancreática. Apesar de rara, a doença deve ser considerada em pacientes com sintomatologia de doenças da via biliar e de doenças pancreáticas e sem diagnóstico após uma investigação de rotina, tendo em vista que o tecido pancreático ectópico está sujeito às mesmas alterações patológicas, manifestações clínicas e complicações encontradas no próprio pâncreas.

Palavras-chave: *Pâncreas; Colecistectomia laparoscópica; Vesícula biliar*

ABSTRACT

Heterotopic pancreas is defined as the presence of pancreatic tissue at an anomalous location. This condition may affect multiple structures in the abdominal cavity but rarely appears in the gallbladder. To date, fewer than 40 cases of heterotopic pancreas in the gallbladder have been reported in the medical literature. We present a case of a 25 year-old woman who underwent a laparoscopic cholecystectomy for cholelithiasis, with a pathology test that detected heterotopic pancreas. Despite its rarity, this disease must be considered in cases of corresponding symptoms without a diagnosis after a routine evaluation, considering that ectopic pancreatic tissue is exposed to the same pathological alterations, clinical manifestations, and complications found in the pancreas.

Keywords: *Pancreas; Laparoscopic cholecystectomy; Gallbladder*

INTRODUÇÃO

A heterotopia pancreática (HP), pâncreas ectópico ou coristoma pancreático, é definida pela presença de tecido pancreático em localização topográfica atípica, ou seja, sem contiguidade vascular ou mesmo anatômica com o órgão de origem¹⁻³. Compreende uma entidade rara, podendo acometer variadas estruturas da cavidade abdominal e, mais infrequentemente, manifestar-se na vesícula biliar². Foram relatados menos de 40 casos de HP na vesícula biliar^{4,5}. Apesar de sua origem embrionária, é detectada principalmente na vida adulta. A maioria dos casos são assintomáticos, sendo o exame histopatológico o principal componente diagnóstico ao detectar um achado incidental após explorações cirúrgicas motivadas por outras doenças^{2,6}.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 25 anos, buscou atendimento médico apresentando quadro agudo compatível com cólica biliar (dor abdominal intensa, constante e em quadrante superior direito) e associada a náuseas. Ao exame físico, paciente com sobrepeso, sem outras particularidades. Exames laboratoriais sem alterações. Ao exame ultrassonográfico, foi identificado presença de múltiplos cálculos, confirmando quadro

de colelitíase. Paciente realizou colecistectomia videolaparoscópica sem intercorrências e recebeu alta hospitalar.

Ao exame anatomopatológico, a peça retirada apresentava dimensões de 6,5 cm × 2,5 cm, fragmentos de cálculos pétreos, mucosa parda e aveludada, com parede medindo 0,3 cm de espessura, e presença de linfonodo pericístico reacional de 0,5 cm. O exame microscópico identificou colecistite crônica e foco intramural de HP incidental (Figura 1).

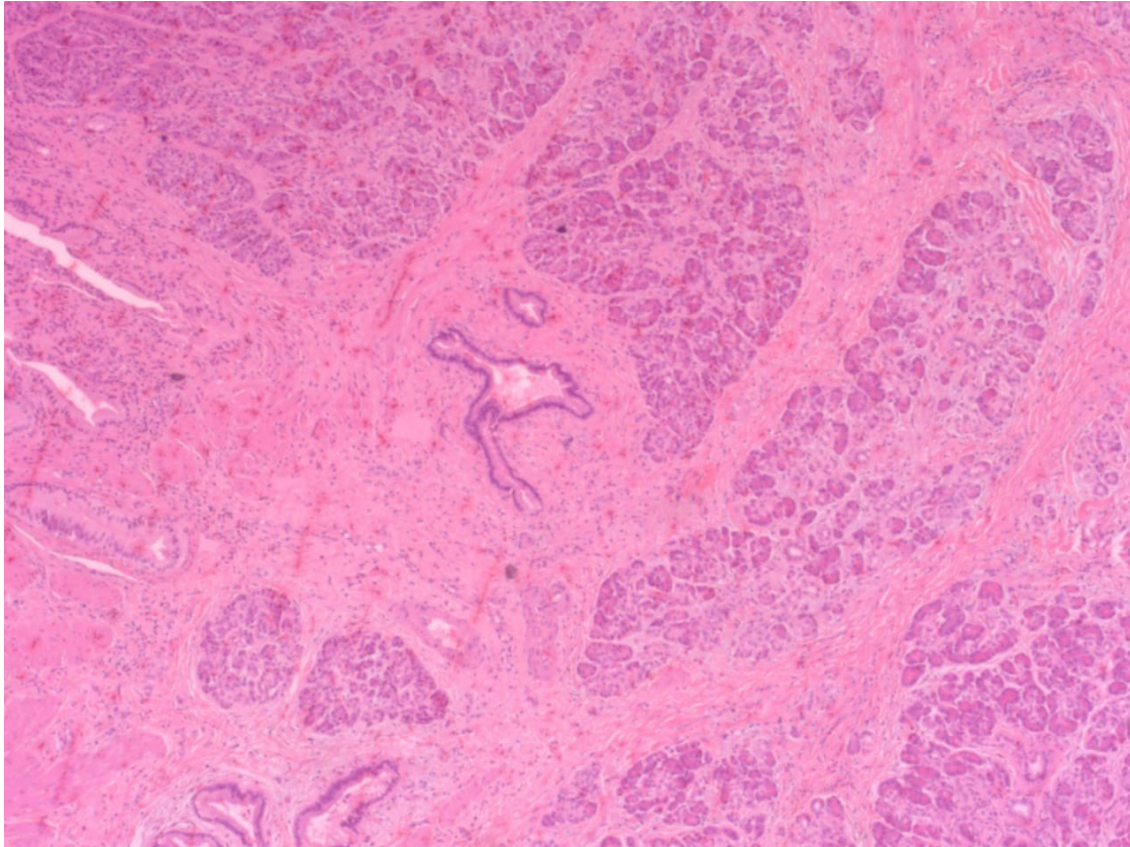


Figura 1: Micrografia óptica em aumento de 25×, coloração de hematoxilina e eosina. Evidencia-se ácinos serosos, ilhotas de Langerhans e ductos intralobulares e interlobulares.

DISCUSSÃO

A HP em cavidade abdominal ocorre mais frequentemente no estômago, duodeno e jejuno, encontradas em 0,5 a 13,7% das autópsias do trato gastrointestinal³. A localização na vesícula biliar é uma entidade extremamente rara, com poucos casos descritos mundialmente^{2-4,7,8}.

Análises de um estudo americano do final do século passado mostraram que de um total de 212 casos de tecido ectópico pancreático em localização abdominal, apenas um desses afetou a vesícula biliar⁹. Mais recentemente, um estudo chinês trouxe o dado de

que de 184 casos analisados de HP, apenas 1 (0,5%) estava localizado na vesícula⁷. Nota-se que tanto os dados do século passado quanto os dados atuais evidenciam a raridade do achado.

A fisiopatologia da HP está relacionada ao desenvolvimento embrionário, entretanto o mecanismo específico envolvido na formação da HP ainda não está claro. Uma hipótese é que o tecido pancreático possa migrar para órgãos vizinhos durante a rotação do intestino primitivo, outra hipótese especula que a origem possa estar relacionada às células precursoras multipotentes.

Microscopicamente, a HP apresenta subtipos (I ao III) conforme a classificação de Von Heinrich. O tipo I ou heterotopia completa, possui todos os componentes celulares do pâncreas (ácinos, ductos e ilhotas de Langerhans); o tipo II, quando estão presentes dois desses componentes celulares; e o tipo III, na presença de um só componente¹. O tipo histológico do caso abordado compreende ao subtipo I, demonstrando a riqueza microscópica que contempla a histologia pancreática completa (Figura 1). A porção anatômica mais frequentemente acometida pela heterotopia pancreática em tecido biliar é o colo da vesícula^{2,10}, diferindo do local da paciente neste relato de caso, o fundo.

Mesmo sendo uma entidade de origem congênita, a HP geralmente é descoberta na vida adulta, predominantemente no sexo feminino, entre a quarta e quinta década^{1,11-13}. Os casos sintomáticos já relatados descrevem manifestações clínicas sugestivas de litíase, colecistite, obstrução da árvore biliar e perfuração da vesícula^{2,6}. Quando sintomática, pode causar um quadro caracterizado por sintomas inespecíficos (dor epigástrica, distensão abdominal, náuseas e vômitos), obstrutivos, hemorrágicos ou pancreáticos e até mesmo achados laboratoriais como aumento da amilase sérica^{2,10}.

Por mais que o tecido pancreático encontre-se em localizações distópicas, ele está sujeito às mesmas

alterações patológicas, manifestações clínicas e complicações encontradas no próprio pâncreas, como por exemplo, pancreatite, cistos, abscessos e até neoplasia. Já quando presente na vesícula biliar, como no caso aqui relatado, a heterotopia pancreática pode cursar com quadro de colecistite¹². Cabe ressaltar que a HP é, majoritariamente, um achado incidental que pode coexistir com cálculos biliares e que é diagnosticado por exame anatomopatológico, após cirurgias abdominais por outras patologias, como litíase, processo inflamatório, pólipos ou neoplasia^{2,6,10,11}.

Em virtude de seu raro acometimento e poucas referências na literatura, este relato de caso não só enfatiza sua raridade, mas também a necessidade de se relatar mais casos como este. Este relato aponta para a importância de considerar a HP como possível diagnóstico ocasional após procedimentos cirúrgicos e como possível hipótese diagnóstica em pacientes sintomáticos sem diagnóstico após investigação rotineira.

Questões éticas

Esse trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) sob o CAAE 42163320.4.0000.5336 e o parecer número 4.571.386.

REFERÊNCIAS

- Bromberg SH, Franco MIF, França LCM, Camilo Neto C. Pancreatic heterotopia in the gall bladder: a case report and literature review. *Einstein (Sao Paulo)*. 2009;7(2 Pt 1):215-8.
- Elpek GO, Bozova S, Küpesiz GY, Ögüş M. An unusual cause of cholecystitis: heterotopic pancreatic tissue in the gallbladder. *World J Gastroenterol*. 2007;13(2):313-5.
- Sanchiz Cárdenas EM, Soler Humanes R, Lavado Fernández AI, Díaz Nieto R, Suárez Muñoz MA. Ectopic pancreas in gallbladder. Clinical significance, diagnostic and therapeutic implications. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015;107(11):701-3.
- Basur GB, Utture SK, Deshpande AA. Heterotopic pancreas in the gallbladder. *Indian J Surg*. 2016;78(5):429-30.
- Neupert G, Appel P, Braun S, Tonus C. Heterotopic pancreas in the gallbladder. Diagnosis, therapy, and course of a rare developmental anomaly of the pancreas. *Chirurg*. 2007;78(3):261-4.
- Bromberg SH, Camilo Neto C, Borges AFA, Franco MIF, França LCM, Yamaguchi N. Pancreatic heterotopias: clinicopathological analysis of 18 patients. *Rev Col Bras Cir*. 2010;37(6):413-9.
- Zhang Y, Sun X, Gold JS, Sun Q, Lv Y, Li Q, et al. Heterotopic pancreas: a clinicopathological study of 184 cases from a single high-volume medical center in China. *Hum Pathol*. 2016;55:135-42.
- Murakami M, Tsutsumi Y. Aberrant pancreatic tissue accompanied by heterotopic gastric mucosa in the gallbladder. *Pathol Int*. 1999;49(6):580-2.
- Dolan RV, ReMine WH, Dockerty MB. The fate of heterotopic pancreatic tissue. A study of 212 cases. *JAMA Surg*. 1974;109(6):762-5.
- Ferhatoglu MF, Kivilcim T, Kartal A, Filiz AI. A rare pathology mimicking the gallstone: heterotopic pancreas in the gallbladder. *Cureus*. 2018;10(5):e2659.
- Klimis T, Roukounakis N, Kafetzis I, Mouziouras V, Karantonis I, Andromanos N. Heterotopic pancreas of the gallbladder associated with chronic cholecystitis and high levels of amylasuria. *JOP*. 2011;12(5):458-60.
- Elhence P, Bansal R, Agrawal N. Heterotopic pancreas in gall bladder associated with chronic cholecystolithiasis. *Int J Appl Basic Med Res*. 2012;2(2):142-3.
- Sharma SP, Sohail SK, Makkawi S, Abdalla E. Heterotopic pancreatic tissue in the gallbladder. *Saudi Med J*. 2018;39(8):834-7.

Recebido: 17 mar, 2021

Aceito: 22 jun, 2021

VOLVO DO CÓLON TRANSVERSO: UMA CAUSA RARA DE ABDOME AGUDO CIRÚRGICO

TRANSVERSE COLON VOLVULUS: A RARE CAUSE OF SURGICAL ACUTE ABDOMEN

Bernardo Silveira Volkweis¹, Amanda Pereira², Bruna Ruviano Muller², Daniele Marchet², Rodrigo El Ammar², Tais Terezinha Tomczak Ferreira²

RESUMO

O volvo do cólon é uma condição cirúrgica incomum que ocorre devido a uma torção do eixo mesentérico, situação que resulta em redução parcial ou completa do trânsito intestinal. O cólon sigmóide é o segmento mais envolvido. O presente estudo descreve caso raro de abdome agudo provocado por um volvo do cólon transverso, associado a obstrução intestinal. A tomografia de abdome evidenciou importante distensão e níveis hidroaéreos nos cólons ascendente e transverso, com interposição de alça entre a cúpula diafragmática direita e o dômus hepático (Sinal de Chilaiditi). Foi submetido a laparotomia exploradora com colectomia direita estendida e anastomose íleoecólica látero-lateral. O paciente apresentou boa evolução pós operatória. O diagnóstico dessa patologia nem sempre é feito com facilidade, sendo na maior parte dos casos o diagnóstico definitivo realizado no intra-operatória.

Palavras-chave: *Volvo; Cólon transverso; Abdome agudo*

ABSTRACT

Colonic volvulus is an uncommon surgical condition that occurs due to a twisting around the mesenteric axis, which results in partial or complete reduction in intestinal transit. The sigmoid colon is the most commonly affected segment. We report a rare case of acute abdomen caused by transverse colon volvulus, associated with intestinal obstruction. Abdominal computed tomography showed significant distension and air-fluid levels in the ascending and transverse colons, with loop interposition between the liver and right hemidiaphragm (Chilaiditi's sign). The patient underwent exploratory laparotomy with extended right colectomy and side-to-side ileocolic anastomosis. The postoperative period was uneventful. Diagnosis of this condition is not always easy, and in most cases a definitive diagnosis is made intraoperatively.

Keywords: *Volvulus; Transverse colon; Acute abdomen*

Clin Biomed Res. 2021;41(4):371-374

1 Serviço de Cirurgia Geral, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Serviço de Cirurgia Geral, Hospital Nossa Senhora da Conceição. Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Daniele Marchet
daniele.marchet17@hotmail.com
Hospital Nossa Senhora da Conceição
R. Alvares Cabral, 189
91350-250, Porto Alegre, RS, Brasil.

INTRODUÇÃO

O volvo do cólon é uma condição cirúrgica incomum que ocorre devido a uma torção do eixo mesentérico, situação que resulta em redução parcial ou completa do trânsito intestinal, muitas vezes associado com comprometimento da vascularização. Devido às características anatômicas próprias, o cólon sigmóide é o segmento mais envolvido, seguido do ceco. Aqui apresentamos um caso raro de abdome agudo em paciente jovem provocado por um volvo do cólon transverso, associado a obstrução intestinal.

RELATO DE CASO

Um homem de 20 anos, previamente hígido, sem cirurgias prévias, procura atendimento em nossa emergência devido a um quadro de dor abdominal associado a náuseas, vômitos e ausência de eliminações há 5 dias, com piora progressiva dos sintomas. Ao exame físico observou-se importante distensão abdominal, sem sinais de peritonite. O exame de toque retal não demonstrou particularidades. Os exames laboratoriais não demonstraram alterações significativas. Entretanto, uma TC abdominal evidenciou importante distensão e níveis hidroaéreos nos cólons ascendente e transverso, com interposição de alça entre a cúpula diafragmática direita e o dômus hepático (Sinal de Chilaiditi) (Figura 1), observando-se redução de calibre do cólon transverso, com suspeita de rotação sobre o seu próprio eixo. O diâmetro do ceco atingiu 8,2 cm. Diante do quadro incomum, as hipóteses de torção intestinal ou pseudo-obstrução

intestinal por causa inflamatória (Síndrome de Ogilvie) foram consideradas. Foi instituído tratamento inicial clínico com sonda nasogástrica, hidratação e antibioticoterapia. Porém, devido à falta de resposta e piora progressiva do quadro, o paciente foi levado à laparotomia, a qual demonstrou uma rotação de 360 graus no cólon transverso com comprometimento vascular venoso do mesentério e um megacólon a montante da área do volvo (Figura 2). Foi realizada uma colectomia direita estendida, com anastomose íleo-cólica latero-lateral e fixação do cólon sigmoide na parede abdominal, como prevenção de rotação deste segmento. O paciente não apresentou complicações relevantes no pós-operatório, exceto um quadro de íleo adinâmico inicial, que resolveu-se com manejo conservador, tendo recebido alta hospitalar no 11º dia após a cirurgia. O estudo anatomopatológico foi compatível com megacólon direito e transverso, com a presença de edema, congestão vascular e fibrose intersticial do apêndice cecal.



Figura 1: Volvo de cólon transverso, o ponto de torção pode ser visto na seta indicada.



Figura 2: Distensão dos cólons a montante do ponto de obstrução após volvo desfeito.

DISCUSSÃO

Os volvos intestinais são caracterizados por uma torção ou rotação anormal do intestino, com consequente obstrução em alça fechada e eventual repercussão perfusional do órgão. Os volvos intestinais são mais frequentemente observados no cólon sigmóide (60-80%) e no ceco (20-40%)¹. Já o volvo do cólon transverso é uma condição extremamente rara na prática cirúrgica, uma vez que o mesentérico transverso é mais curto e existem fixações anatômicas naturais nos ângulos hepático e esplênico². Esta patologia costuma estar associada a outras anormalidades, como malformações e bandas congênitas, constipação crônica, lesões neoplásicas obstrutivas dos segmentos distais do intestino, doenças neuropsiquiátricas e gravidez³⁻⁵. O volvo de cólon transverso parece ocorrer em 2 picos de idade – entre a segunda e terceira décadas, com predominância feminina, e entre a sexta e sétima décadas, mais comumente em homens com múltiplas comorbidades⁶. Os achados clínicos são variáveis e inespecíficos, e dependem do grau da torção e do tempo de evolução, sendo muitas vezes indistinguíveis de outras causas de obstrução intestinal. Assim, quadros subagudos podem apresentar-se apenas com dor abdominal e anorexia, ao passo que torções agudas podem provocar distensão abdominal, náuseas, vômitos e peritonismo, como ocorreu no presente relato. Atrasos no diagnóstico podem determinar ruptura

com peritonite fecal e eventualmente óbito. Sinais radiológicos clássicos, como observados no volvo de sigmoide, não estão presentes. O sinal de Chilaiditi – interposição temporária ou permanente de segmentos intestinais no espaço hepatodiafragmático – pode estar presente na TC ou RX de abdome agudo^{3,7-9}. Ao contrário do volvo de sigmoide, que pode ser revertido inicialmente por endoscopia, transformando uma urgência em procedimento eletivo, o volvo de cólon transverso necessita de abordagem cirúrgica e não é recomendado a endoscopia para reversão do volvo do cólon transverso, devido à alta probabilidade de necrose associada^{10,11}. As taxas de mortalidade também são maiores que nos outros tipos de volvo, e atingem até 33%³. O manejo cirúrgico pode ser efetuado por redução simples da torção mesentérica, o que está associado a altas taxas de recorrência, por redução da torção associado à fixação do segmento envolvido, técnica conhecida como colopexia, ou através de colectomia dos segmentos envolvidos. Mesmo com o tratamento cirúrgico, existe risco considerável de nova formação de volvo nos segmentos remanescentes (22 a 36%).

Devido à intensa dilatação do segmento proximal e dúvidas quanto à viabilidade intestinal da área com torção, optou-se pela ressecção do segmento colônico envolvido com anastomose primária. No acompanhamento ambulatorial do presente caso paciente mostrou-se assintomático, com boa evolução clínica e cirúrgica.

REFERÊNCIAS

- Hodin RA. *Sigmoid volvulus* [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2020 [cited 2020 July 15]. Available From: <https://www.uptodate.com/contents/sigmoid-volvulus>
- Kallio KB. Über volvulus coli transversus. *Act Chir Scand*. 1932;70:39-58.
- Ciraldi A, Thomas D, Schmidt S. A Case Report: Transverse Colon Volvulus Associated With Chilaiditi Syndrome. *Internet J Emerg Intensive Care Med*. 2000;4(2).
- Tobinaga S, Morinaga A, Sajima S, Kanazawa N, Yoshida T. Transverse to descending colon volvulus and megacolon with mesenterium commune: report of a case. *Surg Today*. 2004;34(10):875-7.
- Deshmukh SN, Maske AN, Deshpande AP, Shende SP. Transverse Colon Volvulus with Chilaiditi Syndrome. *Indian J Surg*. 2010;72(4):347-9.
- Gingold D, Murrell Z. Management of Colonic Volvulus. *Clin Colon Rectal Surg*. 2012;25(4):236-44.
- Matsushima K, Suzuki Y. Transverse colon volvulus and associated Chilaiditi's syndrome. *Am J Surg*. 2006;192(2):203-4.
- Flores N, Ingar C, Sánchez J, Fernández J, Lazarte C, Málaga J, et al. Síndrome de Chilaiditi complicado con vólvulo de colon transverso. *Rev Gastroenterol Peru*. 2005;25(3):279-84.
- Barroso Jornet JM, Balaguer A, Escribano J, Pagone F, Domenech J, del Castillo D. Chilaiditi's syndrome associated with transverse colon volvulus: first report in a paediatric patient and review of the literature. *Eur J Pediatr Surg*. 2003;13(6):425-8.
- Echenique Elizodo M, Amondarain Arratibel JA. Colonic volvulus. *Rev Esp Enferm Dig*. 2002;94(4):201-10
- Fishman EK, Goldman SM, Patt PG, Berlanstein B, Bohlman ME. Transverse colon volvulus: diagnosis and treatment. *South Med J*. 1983;76(2):185-9.

Recebido: 26 abr, 2021

Aceito: 13 set, 2021